



TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

การศึกษาความคงตัวของยาเตรียมเฉพาะคราวโอเซลทามิเวียร์รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน

สำหรับรับประทาน 159

จิรพงศ์ สุขสิริวรพงศ์, จิราพร เลื่อนผลเจริญชัย, มณรัตน์ เลหาจรีพันธุ์, ดวงใจ จันทรัตน์, นันทวรรณ จินากุล, ดวงดาว ฉันทศาสตร์

บทความปริทัศน์ (Review Article)

Fluoroquinolones-induced Tendinopathy 172

ชลิตา วีระพงษ์, ผุสดี ปุจฉาการ

Medication Safety

ภาวะ Diabetic Ketoacidosis จากยากลุ่ม SGLT2 inhibitors 179

ณัฐดี รักไพรสุเทพสิริ, จันทพร ก้องวัชรพงศ์

พิษวิทยา (Toxicology)

พิษวิทยาของสารกำจัดวัชพืช 2,4-D 186

วุฒิเชษฐ รุ่งเรือง

พิษวิทยาของโคเคน 192

ชนพล นิมสมบูรณ์

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

บทบาทของยาโคลชิซินกับการรักษาและป้องกันภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ 201

กนกพร เกิดผล, จันทพร ก้องวัชรพงศ์

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-004-12-2561



วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

วัตถุประสงค์	: เพื่อส่งเสริมผลงานวิชาการวิชาชีพ และนวัตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล รวมทั้งการให้บริการการศึกษาต่อเนื่องแก่สมาชิก
บรรณาธิการที่ปรึกษา (Editorial Consultants)	: ญ.รศ. ชิดา นิงสานนท์, ญ. ปราณ ภิญญวัฒน์
บรรณาธิการ (Editor)	: ญ.รศ.ดร. บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์
รองบรรณาธิการ (Vice-editor)	: ภก.ผศ. ธนรัตน์ สรवलเสน่ห์
กองบรรณาธิการ (Editorial Board & Peer Reviewers)	: ญ.รศ.ดร. นลินี พูลทรัพย์, ภก.รศ.ดร. ปราโมทย์ ตระกูลเพ็ชรกิจ, ภก.รศ. ปรีชา มณฑานติกุล, ญ.รศ.ดร. ไพยม วงศ์ภูวรักษ์, ภก.รศ.ดร. อรัณย์ เจริญญาณเมธา, ภก.ผศ.ดร. จิรพงศ์ สุขศิริวงษ์, ภก.ผศ.ดร. ชามุกิจ พุฒิเลพงศ์, ภก.ผศ.ดร. เชิดชัย สุนทรภาส, ภก.ผศ. ธนรัตน์ สรवलเสน่ห์, ญ.ผศ.ดร. พัทธวิภา สุวรรณพรหม, ญ.ผศ.ดร. วีรวรรณ อุทัยภักดี, ญ.ผศ.ดร. ศิริรี สุทธิจิตต์, ภก.ผศ.ดร. แสง วัชรชนกิจ, ภก. พีรวัฒน์ จินาทองไทย, ญ.อ.ดร. กฤตติกา ตัญญาแสนสุข, ญ. ลักษณะ สุวรรณน้อย, ญ. วิมล อนันต์สกุลวัฒน์, ภก. ศุภทัต ชุมนุวัฒน์, ญ. อัมพร อยู่บาง
ผู้จัดการวารสาร (TJHP Manager)	: ญ. จันทกานต์ เทียนเงิน
ผู้ช่วยผู้จัดการวารสาร (TJHP Assistant Manager)	: ญ. มยุรี องค์กรเจริญ
ฝ่ายศิลป์	: บริษัท ประชาชน จำกัด
(Graphic & Design)	
สำนักพิมพ์ (Publisher)	: บริษัท ประชาชน จำกัด
เจ้าของ (Owner)	: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
Website ของสมาคม	: http://www.thaihp.org

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ISSN 085-2939) เป็นวารสารอิเล็กทรอนิกส์ที่จัดทำโดย สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) เลขที่ 3850/2 ถนนพระราม 4 แขวงพระโขนง เขตคลองเตย กรุงเทพมหานคร 10110 โทรศัพท์ 02-2499333 โทรสาร 02-2499331 e-mail: hp@thaihp.org ปีละ 3 ฉบับ เผยแพร่สำหรับสมาชิกสมาคมฯ บนเว็บไซต์ www.thaihp.org

ลิขสิทธิ์ : บทความในวารสาร เป็นกรรมสิทธิ์ของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ห้ามนำบทความทั้งหมดหรือบางส่วนไปใช้ประโยชน์ เช่น พิมพ์ซ้ำ ถ่ายทอดหรือเก็บไว้เป็นข้อมูลในรูปแบบใดรูปแบบหนึ่งไม่ว่าโดยทางกายภาพทางอิเล็กทรอนิกส์ หรือถ่ายสำเนา เว้นเสียแต่ว่าจะได้รับอนุญาตจากสมาคมฯ เป็นลายลักษณ์อักษร

คำชี้แจงจากบรรณาธิการ

วารสารฉบับที่สามของปี พ.ศ. 2561 มีนิพนธ์ต้นฉบับเรื่อง การศึกษาความคงตัวของยาเตรียมเฉพาะคราวโอเซลทามิเวียร์รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทาน ข้อมูลจากการศึกษานี้เป็นประโยชน์สำหรับเภสัชกรโรงพยาบาลในการเตรียมยาโอเซลทามิเวียร์ให้ผู้ป่วยเด็กซึ่งรับประทานยานี้ในรูปแบบซอสไม่ได้ และเมื่อมียานี้ในรูปแบบยาน้ำจะช่วยรักษาและป้องกันไข้หวัดจากเชื้อ influenza virus A, influenza virus B และ H1N1 ที่ระบาดทุกปีได้

บทความปริทัศน์ 1 เรื่อง เป็นเรื่อง Fluoroquinolones-induced Tendinopathy ซึ่งมีการใช้ยากลุ่มนี้อย่างแพร่หลายในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรีย แต่หากใช้แล้วเกิดภาวะเส้นเอ็นอักเสบหรือเส้นเอ็นฉีกขาดก็อาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดทุพพลภาพได้ ผู้ที่มีโอกาสเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์นี้ เช่น ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีภาวะการทำงานของไตลดลง

บทความ Medication safety เป็นบทความปริทัศน์และมีรายงานกรณีศึกษาด้วย ฉบับนี้เป็นเรื่องของภาวะ Diabetic Ketoacidosis จากการใช้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ซึ่งเป็นยารักษาเบาหวานที่มีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลได้ดี แต่ก็อาจเกิดภาวะไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้เนื่องจากมีปัจจัยมากระตุ้น

บทความทางพิษวิทยามี 2 เรื่อง เรื่องที่หนึ่งเป็นเรื่องของสารกำจัดวัชพืช 2,4-D ที่เมื่อได้รับเข้าไปในร่างกายโดยการรับประทาน หรือโดยการสัมผัสทางตา ผิวหนัง หรือโดยการสูดหายใจ ก็สามารถทำอันตรายได้ทั้งอาการเล็กน้อย ปานกลาง จนถึงรุนแรงมาก ซึ่งไม่มียาด้านพิษจำเพาะ ดังนั้นผู้ป่วยจะต้องรีบนำผู้ป่วยส่งโรงพยาบาลพร้อมทั้งนำกระป๋องของสารกำจัดวัชพืชนั้นไปด้วยเพื่อที่จะให้การดูแลรักษาได้ถูกต้อง

บทความทางพิษวิทยาเรื่องที่สองเป็นเรื่องพิษวิทยาของโคเคน ซึ่งเป็นยาเสพติดให้โทษ ประเภทที่ 2 ตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522 มีการลักลอบเสพ และเกิดอาการระบบประสาทซิมพาเทติกถูกกระตุ้น เช่น ชัก ม่านตาขยาย หัวใจเต้นผิดจังหวะ ซึ่งการรักษาภาวะพิษจากโคเคนเป็นการรักษาตามอาการ ไม่มียาด้านพิษที่จำเพาะ

บทความการศึกษาต่อเนื่องในฉบับนี้เป็นเรื่อง บทบาทของยาโคลชิซินกับการรักษาและป้องกันภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ เป็นเรื่องที่น่าสนใจมากเพราะเป็นการนำยาโคลชิซินที่เคยใช้ในโรคเกาต์เฉียบพลันมาใช้ในข้อบ่งชี้ใหม่ คือภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเฉียบพลันและภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำ เภสัชกรสามารถอ่านและตอบคำถามท้ายบทเพื่อเก็บสะสมคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง โดยจะได้ 3 หน่วยกิต

เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.บุษบา จินดาวิจักษณ์

บรรณาธิการ

คำชี้แจงการส่งเรื่องพิมพ์

บทความที่ได้รับการพิจารณาให้ตีพิมพ์ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล ประกอบด้วย บทนิพนธ์ต้นฉบับ (original research articles), บทความปริทัศน์ (review article), บทความพิษวิทยา, บทความ medication safety, บทความการศึกษาต่อเนื่อง (continuing pharmaceutical education; CPE) พิมพ์ด้วย Microsoft Word ใช้ font Cordia New ขนาด 14 และพิมพ์เป็นคอลัมน์เดียว

1. ชนิดของบทความ

- 1.1. **นิพนธ์ต้นฉบับ:** เป็นบทความผลงานวิจัย หรือ นวัตกรรม ที่ดำเนินการอย่างมีแบบแผน และได้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัย ความยาวทั้งบทความประมาณ 12 หน้าพิมพ์กระดาษ A4 รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-
 - บทคัดย่อ ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมคำสำคัญและ keywords ประกอบด้วยหัวข้อย่อย ได้แก่ ความเป็นมา วัตถุประสงค์ วิธีวิจัย ผลการวิจัย สรุปผล
 - เนื้อเรื่อง ประกอบด้วย บทนำ วัตถุประสงค์ วิธีวิจัย ผลการวิจัย/ทดลอง วิเคราะห์ผล/อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ (ถ้ามี)
 - เอกสารอ้างอิง ใช้แบบ Vancouver
 - กิตติกรรมประกาศ และ การเปิดเผยชื่อผู้ให้ทุนวิจัย (ถ้ามี)
- 1.2. **บทความปริทัศน์:** เป็นบทความเกี่ยวกับยาที่เรียบเรียงจากการรวบรวมความรู้ทางวิชาการหรืองานวิจัย แล้วนำมาอธิบาย โดยผ่านการวิเคราะห์ และ สังเคราะห์ ขึ้น ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้าพิมพ์กระดาษ A4 รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-
 - บทนำ ประกอบด้วย ข้อมูลเรื่องโรค สาเหตุของโรค อาการของโรค การรักษา ข้อจำกัดของยาที่มีอยู่ แนวคิดในการพัฒนายา เป็นต้น
 - เนื้อเรื่อง ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป (ชื่อสามัญ ชื่อการค้า ผู้แทนจำหน่าย ชื่อทางเคมี สูตรโมเลกุล รูปแบบยา) เกสซ์-พลศาสตร์ (กลไกการออกฤทธิ์ และ ผลต่อระบบของร่างกาย) เกสซ์จลนศาสตร์ (การดูดซึมยา การกระจายยา การเปลี่ยนแปลงสภาพยา การกำจัดยา) ปฏิกริยาระหว่างยา การศึกษาทางคลินิก คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ ข้อบ่งใช้ ขนาดยาและวิธีการให้ยา ข้อห้ามใช้ การใช้ยาในเด็ก สตรีตั้งครรภ์และให้นมบุตร เป็นต้น
 - บทสรุป
 - เอกสารอ้างอิง ใช้แบบ Vancouver
- 1.3. **บทความพิษวิทยา:** เป็นบทความความรู้และประสบการณ์การดูแลผู้ป่วยหรือแก้ปัญหาทางพิษวิทยาของยาหรือสารพิษ หรือพิษที่เกิดจากสัตว์หรือพืช รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-
 - บทนำ ประกอบด้วย ความรู้เรื่องสารพิษ (ยา สัตว์พิษ พืชพิษ เป็นต้น) อาการพิษ และ/หรือ กลไกการเกิดอาการนั้นตามหลักการทางเภสัชวิทยา
 - เนื้อเรื่อง ประกอบด้วย เหตุการณ์ที่แสดงถึงความเป็นพิษที่เกิดขึ้น รวมทั้งกรณีผู้ป่วย ประวัติความเจ็บป่วย ประวัติการใช้ยา ประวัติการได้รับสารพิษ และ อาการที่แสดงถึงความเป็นพิษ ตลอดจนการแก้พิษ และ/หรือการจัดการแก้ไข
 - บทสรุป
 - เอกสารอ้างอิง ใช้แบบ Vancouver
- 1.4. **บทความ Medication Safety:** เป็นบทความความรู้และประสบการณ์การดูแลผู้ป่วยหรือแก้ปัญหาทางยาที่เกี่ยวข้องกับ Medication Safety รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-
 - บทนำ ประกอบด้วย ความรู้เรื่องยา อาการที่แสดงถึงความปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยา และ/หรือ กลไกการเกิดอาการนั้นตามหลักการทางเภสัชวิทยา

- เนื้อเรื่อง ประกอบด้วย เหตุการณ์ที่แสดงถึงความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยาที่เกิดขึ้น รวมทั้งกรณีผู้ป่วย ประวัติ ความเจ็บป่วย ประวัติการใช้ยา และ อาการที่แสดงถึงความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยานั้น ตลอดจนการจัดการแก้ไข
- บทสรุป
- เอกสารอ้างอิง ใช้แบบ Vancouver

1.5. **บทความการศึกษาต่อเนื่อง:** เป็นบทความที่ให้ความรู้เรื่องยาแก่เภสัชกร เพื่อให้เภสัชกรได้ทบทวนความรู้และ/หรือได้ ความรู้ใหม่ รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- บทคัดย่อ พร้อม คำสำคัญ
- วัตถุประสงค์
- เนื้อเรื่อง ประกอบด้วย บทนำ เนื้อหา บทสรุป
- เอกสารอ้างอิง ใช้แบบ Vancouver
- แบบทดสอบ 5 ตัวเลือก จำนวน 10-15 ข้อเพื่อเก็บคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

2. **ชื่อบทความ** ไม่ว่าจะเป็นบทความชนิดใด ควรมีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ไม่ใส่ชื่อสถานที่ทำการวิจัย เช่น ชื่อโรงพยาบาล/ จังหวัด ไว้ในชื่อเรื่องวิจัย

3. **ชื่อผู้พิมพ์** มีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมทั้งวุฒิการศึกษา และสถาบัน/ที่ทำงาน กรณีผู้พิมพ์ต้นฉบับให้ระบุด้วยว่า ใคร เป็นผู้พิมพ์หลัก

4. **วิธีอ้างอิงในเนื้อเรื่อง** อ้างอิงด้วยตัวเลขยกขึ้น ตามลำดับเลขที่เอกสารอ้างอิง (ใช้เลขอารบิก)

5. **เอกสารอ้างอิง (References)** ใช้แบบ Vancouver

5.1. **วารสาร** เรียงลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้พิมพ์ (ถ้ามีมากกว่า 6 ชื่อ ใส่ 6 ชื่อแรก ตามด้วยและคณะ (et al)). ชื่อบทความ. ชื่อวารสาร (ดูจาก Pubmed Journals Database). ปีที่พิมพ์ พร้อมวันที่และเดือน หากมี;ปีที่(ฉบับที่):เลขหน้า ดังตัวอย่าง

ชื่อสกุล ชื่อตัว (อักษรตัวแรก) ชื่อกลาง (อักษรตัวแรก)

1. 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.

ชื่อตัว ชื่อสกุล

2. น้อยเล็ก คุณวรวิทย์, แสง วชิระธนกิจ, วีระ ดุลย์สุประภา, ธมลวรรณ นันทา, ธรรมฤทธิ์ สินธุสกุล. การประเมิน การตรวจติดตามการฉายรังสีในผู้ป่วยจิตเวช โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์. วารสารสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) 2558;26(1):9-19.

5.2. **วารสารอิเล็กทรอนิกส์** เรียงลำดับ ดังนี้

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

ชื่อสกุล ชื่อตัว (อักษรตัวแรก) ชื่อกลาง (อักษรตัวแรก)

ชื่อบทความ

3. 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.

5.3. หนังสือ ตำรา เรียงตามลำดับดังนี้

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

ชื่อสกุล ชื่อตัว (อักษรตัวแรก) ชื่อกลาง (อักษรตัวแรก) ชื่อหนังสือ ชื่อเมือง ชื่อสำนักพิมพ์
4. Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.

ถ้าเป็นบทความในหนังสือตำรา ให้เรียงตามลำดับดังนี้

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

ชื่อสกุล ชื่อตัว (อักษรตัวแรก) ชื่อกลาง (อักษรตัวแรก) ชื่อบท ชื่อบรรณาธิการ ชื่อหนังสือ
5. 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.

5.4. เว็บไซต์ เรียงตามลำดับดังนี้

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

ชื่อหน่วยงาน ชื่อบทความ ชื่อเมือง ชื่อเว็บไซต์ที่สืบค้น
6. 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/>

5.5. วิทยานิพนธ์ เรียงตามลำดับดังนี้

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

ชื่อผู้ทำวิทยานิพนธ์ ชื่อวิทยานิพนธ์
7. 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.

5.6. รายงาน เรียงตามลำดับดังนี้

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

ชื่อหน่วยงานที่เขียนรายงาน ชื่อรายงาน ชื่อเมือง ชื่อหน่วยงานตีพิมพ์
8. สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย). รายงานกิจกรรมประจำปี 2546. กรุงเทพมหานคร: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); พฤษภาคม 2547.
9. Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report No.: 4.

6. วิธีการส่งบทความ เลือกส่งได้ 2 ช่องทางคือ

- 6.1. **ส่งทางไปรษณีย์** ส่งบทความที่พิมพ์ตามแบบที่กำหนดพร้อมเลขหน้ากำกับ 1 ชุด และแผ่น CD บันทึก ไฟล์บทความ รวมทั้งแบบฟอร์มส่งบทความที่มีรายละเอียดครบถ้วน วงเล็บมุมซองว่า “บทความวารสาร” ถึง ผู้จัดการวารสารเภสัชกรรม โรงพยาบาล สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) 3850/2 ชั้น 16 โรงพยาบาลเทพธารินทร์ ถนนพระราม 4 เขตคลองเตย กทม. 10110
- 6.2. **ส่งทาง e-mail** ส่งไฟล์บทความ (Microsoft Word) พร้อมแบบฟอร์มส่งบทความมาที่ TJHP@thaihp.org โดยใช้ชื่อ subject ว่า send article

แบบฟอร์มส่งบทความเพื่อพิจารณาลงวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ข้าพเจ้า (นาย/นาง/นางสาว).....

ขอส่งบทความประเภท () นิพนธ์ต้นฉบับ () บทความการศึกษาต่อเนื่อง

ชื่อเรื่อง (ไทย)

(อังกฤษ)

คำสำคัญ (Key words).....

ผู้นิพนธ์ (ไทย)

(อังกฤษ)

สถานภาพสมาชิกของผู้นิพนธ์ชื่อแรก () เป็น () ไม่เป็น

ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้สะดวก.....

โทรศัพท์.....โทรสาร.....

e-mail address

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า บทความนี้ () เป็นผลงานของข้าพเจ้าแต่เพียงผู้เดียว

() เป็นผลงานของข้าพเจ้าและผู้ร่วมงานตามชื่อที่ระบุในบทความจริง

โดยบทความนี้ไม่เคยลงตีพิมพ์ในวารสารใดมาก่อน และจะไม่นำส่งไปเพื่อพิจารณาลงตีพิมพ์ในวารสาร
อื่นภายใน 60 วันนับจากวันที่ข้าพเจ้าได้ส่งบทความฉบับนี้ และได้จัดส่งต้นฉบับบทความที่มีรูปแบบการเขียน
ตามข้อกำหนดที่ชี้แจงไว้ในวารสารมาพร้อมกันนี้

ลงนาม

()

วัน/เดือน/ปี

บทความที่มีรูปแบบและคุณสมบัติครบถ้วนตามข้อกำหนด จะได้รับการตอบรับขั้นต้นภายใน 14 วัน





ใบสมัคร สมาชิก สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

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

หมายเลขบัตรประชาชน.....

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

จบการศึกษาเภสัชศาสตรบัณฑิต พ.ศ.จากมหาวิทยาลัย.....

ประเทศ.....เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์.....

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

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

รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์..... โทรศัพท์มือถือ.....

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 ธนาคารกรุงไทย 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



การศึกษาความคงตัวของยาเตรียมเฉพาะคราวโอเซลทามิเวียร์รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทาน

จิรพงศ์ สุขสิริวรพงศ์, ภ.บ., ประ.ด. (เภสัชการ)*; จิราพร เลื่อนผลเจริญชัย, ภ.บ., ประ.ด. (เภสัชการ)*; มณวรรตน์ เลหาจิรพันธุ์, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)**; ดวงใจ จันทรัตน์, วท.บ.(เภสัชศึกษา)***; นันทวรรณ จินากุล, วท.บ.****; ดวงดาว ฉันทศาสตร์, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมเทคโนโลยี), ประ.ด. (เภสัชการ)*

จิรพงศ์ สุขสิริวรพงศ์, จิราพร เลื่อนผลเจริญชัย, มณวรรตน์ เลหาจิรพันธุ์, ดวงใจ จันทรัตน์, นันทวรรณ จินากุล, ดวงดาว ฉันทศาสตร์. การศึกษาความคงตัวของยาเตรียมเฉพาะคราวโอเซลทามิเวียร์รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทาน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2561;28(3):159-171.

ความเป็นมา: โอเซลทามิเวียร์มีข้อบ่งใช้ในการรักษาและป้องกันไข้หวัดจากเชื้อ influenza virus A, influenza virus B และ H1N1 ปัจจุบันในประเทศไทยมีผลิตภัณฑ์ยาจำหน่ายในรูปแบบแคปซูล แต่ผู้ป่วยทารกและเด็กเล็กส่วนใหญ่มีการใช้ค่อนข้างมากและจำเป็นต้องได้รับยาในรูปแบบของเหลวซึ่งไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย จึงจำเป็นต้องเตรียมยาเตรียมเฉพาะคราวของโอเซลทามิเวียร์รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน

วัตถุประสงค์: การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาคำรับยาเตรียมเฉพาะคราวโอเซลทามิเวียร์รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน และศึกษาความคงตัวเพื่อกำหนดอายุและเพิ่มอายุของยาเตรียมเฉพาะคราวนี้

วิธีวิจัย: ในการศึกษาเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนโอเซลทามิเวียร์ความเข้มข้น 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ใช้น้ำกระสายยาทั้งหมด 5 สูตร แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มแรกใช้น้ำกระสายยาที่มีส่วนผสมของ 1% w/v methylcellulose (MC) อัตราส่วนต่างๆ เป็นสารช่วยแขวนตะกอน (ตำรับที่ 1-3) ส่วนอีกกลุ่มไม่ใช้สารช่วยแขวนตะกอนแต่ใช้ 80% w/v syrup เป็นน้ำกระสายยา (ตำรับที่ 4 มีสารกันเสีย และตำรับที่ 5 ไม่มีสารกันเสีย) ยาเตรียมทุกตำรับบรรจุในขวด polyethylene terephthalate (PET) สีชาและเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และ 30 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ 65±5% เป็นเวลา 90 วัน

ผลการวิจัย: หลังเตรียมเสร็จพบว่ายาน้ำแขวนตะกอนทุกตำรับมีลักษณะขาวหรือขาวขุ่น มีการกระจายของตะกอนสม่ำเสมอ และมีค่าความเป็นกรดต่างอยู่ในช่วง 4.7-5.3 เมื่อเก็บยาน้ำแขวนตะกอนนาน 90 วัน ทุกตำรับยังคงมีลักษณะภายนอกไม่เปลี่ยนแปลงและมีการกระจายของตะกอนสม่ำเสมอหลังกลับขวด มีความเป็นกรดสูงขึ้นเล็กน้อย จำนวนครั้งในการกลับขวดเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย และมีปริมาณยาคงเหลือในตำรับมากกว่า 90% อย่างไรก็ตามการเก็บยาที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส ทำให้สีของของเหลวเหนียวตะกอนเข้มข้น การเสื่อมสลายของตัวยาเพิ่มขึ้นและตำรับมีความเป็นกรดมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ตำรับที่ใช้ syrup เป็นน้ำกระสายยา (ตำรับที่ 4 และ 5) มีความคงตัวทางกายภาพดีและมีปริมาณยาคงเหลือมากกว่าตำรับที่ 1-3 เมื่อผ่านการทดสอบทั้ง 2 สภาวะ นาน 90 วัน จึงนำไปทดสอบความคงตัวทางจุลชีววิทยา ผลการทดสอบพบว่าทั้ง 2 ตำรับไม่เกิดโคโลนีของเชื้อแบคทีเรีย ยีสต์และรา และ Escherichia coli ตามเกณฑ์ยอมรับการควบคุมคุณภาพด้านจุลชีววิทยา

สรุปผล: จากผลการศึกษา ยาน้ำแขวนตะกอนโอเซลทามิเวียร์ทุกตำรับที่เตรียมจากผลิตภัณฑ์ยาสามัญในการศึกษานี้มีความคงตัวทางกายภาพและเคมีเมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 และ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน แต่ตำรับที่ใช้ syrup เป็นน้ำกระสายยา 2 ตำรับมีอายุหลังเตรียมเสร็จนาน 90 วัน เนื่องจากมีความคงตัวทางกายภาพ เคมี และจุลชีววิทยา เมื่อเก็บที่ 2-8 และ 30 องศาเซลเซียส ในภาชนะบรรจุ PET สีชา

คำสำคัญ: ความคงตัว, ยาเตรียมเฉพาะคราว, โอเซลทามิเวียร์, ยาน้ำแขวนตะกอน

*ภาควิชาเภสัชกรรม และ Center of Excellence in Innovative Drug Delivery and Nanomedicine

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

**ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล

***ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

****ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้พิมพ์หลัก: จิรพงศ์ สุขสิริวรพงศ์

Suksiriworapong J, Leanpolchareanchai J, Laohajeeraphan M, Chanton D, Jinakul N, Chantasart D. Stability study of extemporaneous oseltamivir oral suspensions. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2018;28(3):159-171.

Background: Oseltamivir is indicated for the treatment and prophylaxis of flu caused by influenza virus A and B and H1N1 virus. In Thailand, only oseltamivir capsule is commercially available. However, most infants and children extensively consume this medicine but require liquid dosage form of oseltamivir which is currently unavailable. The extemporaneous preparation of oseltamivir suspension is thus needed for these patients.

Objectives: The aim of this study was to formulate extemporaneous oseltamivir suspensions and to investigate the preparation stability to determine and extend their beyond-use date.

Method: In this study, oseltamivir suspensions were prepared at the concentration of 10 mg/mL using 5 different vehicles classified into 2 groups. The first group contained 1% w/v methylcellulose (MC) at various ratios as a suspending agent (Rx 1-3) while the latter consisted of only syrup 80% w/v without suspending agent (Rx 4 with preservative and Rx 5 preservative-free). All preparations were kept in amber polyethylene terephthalate (PET) bottles and stored at 2-8°C and 30°C/65±5%RH for 90 days.

Results: After fresh preparation, all formulations appeared white or off-white, uniformly dispersed and had pH in the range of 4.7-5.3. After storage for 90 days, all preparations had unchanged appearance, uniformity after redispersed, decrease in pH, slight change of number of redispersion and more than 90% drug remaining. Nonetheless storage at 30°C/65%RH darkened the color of supernatant of suspension, increased %degradation of drug and reduced pH of all formulations as compared to 2-8°C storage. Both syrup formulations (Rx 4 and 5) were physically stable and had higher %drug remaining than Rx 1-3 after stored under both conditions for 90 days. Hence, they were selected to study microbiological stability. The results showed that both formulations had no observed colony of bacteria, yeast and mold and *Escherichia coli* according to the acceptance criteria of microbiological quality.

Conclusion: From these results, all oseltamivir suspensions prepared from generic drug product were physically and chemically stable upon storage at 2-8°C and 30°C for 90 days. The beyond-use date of syrup formulations were 90 days due to their physical, chemical and microbiological stabilities when stored in amber PET bottles at 2-8°C and 30°C.

Keyword: Stability, Extemporaneous preparations, Oseltamivir, Suspension

บทนำ

ยาเตรียมเฉพาะคราวเป็นรูปแบบยาเตรียมที่มีความสำคัญและมีการใช้ค่อนข้างมาก โดยเฉพาะกับผู้ป่วยทารกและเด็ก (อายุต่ำกว่า 6 ปี) เนื่องจากผู้ป่วยไม่สามารถใช้ผลิตภัณฑ์ยาทั่วไปที่มีจำหน่ายในท้องตลาดได้ เช่น ไม่สามารถกลืนยาเม็ดหรือยา

แคปซูลได้ แพ้สารช่วยบางประเภทในผลิตภัณฑ์ยา เช่น สารกันเสียและสี ต้องใช้ยาพร้อมกันหลายชนิด เป็นต้น^{1,2} นอกจากนี้ขนาดยาที่แพทย์สั่งจ่ายให้กับผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นขนาดยาที่คิดตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ทำให้ต้องใช้ขนาดยาที่ต่ำกว่าขนาดยาของผลิตภัณฑ์ยาที่มีจำหน่าย จึงต้องเตรียมยาเตรียม

เฉพาะคราวเพื่อให้ได้รูปแบบและขนาดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย ยาเตรียมเฉพาะคราวมีหลากหลายรูปแบบ แต่ที่มีการใช้ค่อนข้างมากและสะดวกต่อการบริหารยาให้กับผู้ป่วยทารกและเด็กเล็กคือยาน้ำแขวนตะกอน

ยาเตรียมเฉพาะคราวรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนเป็นรูปแบบยาเตรียมที่นิยมเตรียมให้กับผู้ป่วย เนื่องจากบริหารยาได้ง่ายและสะดวก มีความยืดหยุ่นในการปรับขนาดยาให้กับผู้ป่วย แต่มีข้อเสียเรื่องความคงตัวของตัวยาสสำคัญ ตัวยามีความคงตัวต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับรูปแบบยาผง ทั้งนี้ปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อความคงตัวของตัวยาสสำคัญในยาเตรียมเฉพาะคราวรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน ได้แก่

1. แหล่งที่มาของตัวยาสสำคัญ ยาเตรียมเฉพาะคราวส่วนใหญ่เตรียมจากผลิตภัณฑ์ยาที่มีจำหน่ายอาจเป็นได้ทั้งผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบและผลิตภัณฑ์ยาสามัญ แม้ว่าผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบและผลิตภัณฑ์ยาสามัญมีตัวยาสสำคัญเหมือนกัน แต่ในสูตรตำรับอาจมีสารช่วยอื่นๆ แตกต่างกัน ซึ่งสามารถส่งผลต่อความคงตัวของตัวยาสสำคัญได้เมื่อนำมาเตรียมเป็นยาเตรียมเฉพาะคราวรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน

2. สารช่วยต่างๆ ในตำรับยาน้ำแขวนตะกอน ได้แก่ น้ำกระสายยา สารช่วยแขวนตะกอน สารกันเสีย เป็นต้น³ ผู้ป่วยแต่ละรายมีสภาวะโรค อายุ ประวัติการแพ้ยาหรือส่วนประกอบในตำรับแตกต่างกัน จึงมีข้อจำกัดในการใช้ยาแตกต่างกัน น้ำกระสายยาแต่ละชนิดมีส่วนประกอบที่แตกต่างกัน และตัวยาสอาจมีความคงตัวในน้ำกระสายยาแต่ละชนิดไม่เหมือนกัน

3. ตัวยาสสำคัญในยาเตรียมเฉพาะคราวรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนอาจเกิดการเสื่อมสลายโดยปฏิกิริยา hydrolysis ได้ง่ายและเร็วเนื่องจากมีน้ำเป็นส่วนประกอบหลักในน้ำกระสายยา หรืออาจเกิดปฏิกิริยา oxidation เนื่องจาก ออกซิเจน โลหะหนัก และแสง⁴

ดังนั้นเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาเตรียมเฉพาะคราว

ที่มีความคงตัวดีทั้งทางกายภาพและทางเคมี และเป็นการประกันคุณภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษา จึงจำเป็นต้องศึกษาความคงตัวทางกายภาพและทางเคมีของตำรับยาเตรียมเฉพาะคราวรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน และกำหนดวันสิ้นสุดการใช้ตามความคงตัวของตำรับ

Oseltamivir เป็นยาที่ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคไข้หวัดจากเชื้อ influenza virus A, influenza virus B และ H1N1 virus เป็นยาสสำคัญที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเด็กและผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายอ่อนเพลีย ปัจจุบันในประเทศไทยมีผลิตภัณฑ์ยาจำหน่าย 2 ผลิตภัณฑ์คือ Tamiflu® capsule (Roche Thailand Ltd.) และ GPO-A-Flu® capsule (องค์การเภสัชกรรม) ถึงแม้จะมีรายงานความคงตัวของ oseltamivir ที่เตรียมจาก Tamiflu® capsule จำนวนหลายฉบับ⁵⁻⁸ แต่ในประเทศไทยมีรายงานเพียง 1 ฉบับที่ทำการศึกษาความคงตัวของ oseltamivir oral suspension ที่เตรียมจากผลิตภัณฑ์ยา GPO-A-Flu® capsule⁹ ซึ่งมีการศึกษาในน้ำกระสายยา syrup 80% w/v หรือ น้ำกลั่นผสมกับ 0.1% w/v sodium benzoate เป็นเวลา 30 วัน การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความคงตัวทางกายภาพ เคมี และจุลชีววิทยาของตำรับยาเตรียมเฉพาะคราวรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนของยา oseltamivir ในน้ำกระสายยาชนิดต่างๆ ทั้งหมด 5 ตำรับ แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ใช้สารช่วยแขวนตะกอนในน้ำกระสายยา มีทั้งหมด 3 ตำรับ ประกอบด้วย 1.0% w/v methylcellulose 4000 (MC), syrup 80% w/v และน้ำ ตามอัตราส่วนต่างๆ ในกลุ่มนี้มีส่วนผสมของ 0.1% w/v sodium benzoate เป็นสารกันเสีย และกลุ่มที่ไม่ใช้สารช่วยแขวนตะกอนในน้ำกระสายยา มีทั้งหมด 2 ตำรับ ได้แก่ syrup 80% w/v ผสมกับ 0.1% w/v sodium benzoate และ simple syrup

USP ซึ่งเป็นน้ำกระสายยาที่ไม่มีส่วนผสมของสารกันเสียและเป็นน้ำกระสายยาที่เตรียมได้ง่าย สามารถเตรียมได้ในโรงพยาบาลชุมชนที่ไม่สามารถจัดหาซื้อสารเคมีอื่นได้ การศึกษานี้ยังมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มอายุของตำรับยาเตรียมโดยทำการศึกษาใน 2 สภาวะคือ ในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และในตู้ควบคุมอุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ 65±5% นาน 90 วัน

วิธีดำเนินการวิจัย

สารเคมี

สารมาตรฐาน oseltamivir (working standard) ได้รับการสนับสนุนจากองค์การเภสัชกรรมประเทศไทย, ยาแคปซูล GPO-A-Flu oseltamivir phosphate ขนาด 75 มิลลิกรัม (องค์การเภสัชกรรมประเทศไทย), methanol (high performance liquid chromatography (HPLC) grade, Honeywell Burdick & Jackson, USA), sterile water for irrigation (บริษัท เยเนอรัล ฮอสปิทัล โปรดักส์ จำกัด (มหาชน) ประเทศไทย), methylcellulose 4000 (MC, บริษัท เอกตรึงเคมีภัณฑ์ (1985) จำกัด, ประเทศไทย), sucrose (บริษัท น้ำตาลมิตรผล จำกัด และ กลุ่มน้ำตาลไทยรุ่งเรือง, ประเทศไทย), sodium benzoate (Carlo Erba Reagents, Italy), Tryptic soy agar (TSA), Sabouraud dextrose agar (SDA), Fluid Soybean-Casein Digest Medium (TSB) และ

MacConkey Broth (Difco Laboratories Inc., USA)

การเตรียมน้ำกระสายยา

ศึกษาความคงตัวของ oseltamivir ในยาเตรียมตำรับ Rx1-5 ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยเริ่มจากเตรียม 1% w/v MC mucilage และ 80% w/v syrup จากนั้นจึงนำมาผสมกันตามอัตราส่วนที่ระบุในตารางที่ 1

การเตรียม 1% w/v MC mucilage

กระจาย MC 1 กรัม ในน้ำร้อนประมาณ 1 ใน 3 ของปริมาตรที่ต้องการเตรียม เติมน้ำเย็นประมาณ 2/3 ของปริมาตรที่ต้องการเตรียม เติมน้ำ sodium benzoate 0.1 กรัม ละลายให้เข้ากัน ปรับปริมาตรด้วยน้ำจนครบ 100 มิลลิลิตร

การเตรียม 80% w/v Syrup

ละลาย sucrose 80 กรัม ในน้ำประมาณ 1 ใน 3 ของปริมาตรที่ต้องการเตรียม นำไปให้ความร้อนพร้อมทั้งคนจน sucrose ละลายหมด นำมาตั้งทิ้งไว้ให้เย็นแล้วจึงเติม sodium benzoate 0.1 กรัม ปรับปริมาตรด้วยน้ำจนครบ 100 มิลลิลิตร

การเตรียม Simple syrup USP

ละลาย sucrose 85 กรัม ในน้ำประมาณ 1 ใน 3 ของปริมาตรที่ต้องการเตรียม นำไปให้ความร้อนพร้อมทั้งคนจน sucrose ละลายหมด นำมาตั้งทิ้งไว้ให้เย็นแล้วปรับปริมาตรด้วยน้ำจนครบ 100 มิลลิลิตร

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบในน้ำกระสายยาดำรับต่างๆ

ส่วนประกอบน้ำกระสายยา (100 มิลลิลิตร)	Rx1	Rx2	Rx3	Rx4	Rx5
1% w/v MC mucilage*	70	50	50	-	-
80% w/v syrup*	30	50	25	100	-
Simple syrup USP	-	-	-	-	100
Purified water*	-	-	25	-	-

*มีส่วนผสมของ 0.1% w/v sodium benzoate

การเตรียม oseltamivir suspension

เตรียมตำรับยาน้ำแขวนตะกอน oseltamivir ความเข้มข้น 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร โดยใช้น้ำกระสายยาผสมตามอัตราส่วน (ตารางที่ 1) มีวิธีเตรียมดังนี้ แกะเปลือก oseltamivir capsule เทผงยาลงในโถงจำนวน 14 แคปซูล (เทียบเท่ากับ oseltamivir phosphate 1,050 มิลลิกรัม) บดผงยาในโถงให้มีขนาดสม่ำเสมอ ค่อยๆ เติมน้ำกระสายยาที่ผสมแล้วตามตารางที่ 1 และปั่นผสมจนได้ slurry เติมน้ำกระสายยาอีกส่วนหนึ่ง ให้สามารถเทลงใน conical cylinder ได้ ล้างโถงด้วยน้ำกระสายยาส่วนที่เหลือ ปรับปริมาตรด้วยน้ำกระสายยาจนครบ 3.5 ออนซ์ (105 มิลลิลิตร) คนผสมให้เข้ากัน แบ่งบรรจุยาน้ำแขวนตะกอนลงในขวด polyethylene terephthalate (PET) สีชา ขวดละ 30 มิลลิลิตร แต่ละสูตรบรรจุจำนวน 3 ขวด

การศึกษาความคงตัว

ทำการศึกษาความคงตัวของตำรับยาน้ำแขวนตะกอนที่เตรียมได้ โดยในแต่ละตำรับเตรียม 3 รุ่นการผลิต และเก็บรักษาใน 2 สภาวะ¹⁰ คือ สภาวะที่ 1 ในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และสภาวะที่ 2 ในตู้ควบคุมอุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ 65±5% สุ่มตัวอย่างที่เวลา 0, 7, 14, 28, 45, 60 และ 90 วัน ทำการประเมินห้วงข้อต่างๆ ดังนี้

การประเมินความคงตัวทางกายภาพ

ทำการประเมิน 3 ห้วงข้อ ได้แก่

(i) ลักษณะทางกายภาพจากการสังเกตสี กลิ่น ฟองอากาศ

(ii) จำนวนครั้งการกลับขวดเพื่อประเมินความสามารถในการกระจายตัว (redispersibility) ของยาน้ำแขวนตะกอน ทำโดยการกลับขวด 180 องศา ตามแนวตั้ง และนับจำนวนครั้งในการกลับขวด

เมื่อไม่มีตะกอนผงยาเหลืออยู่ที่ก้นขวด

(iii) ค่า pH ของยาน้ำแขวนตะกอนวัดด้วย pH meter (Cyberscan PC 300, Eutech instruments, Singapore)

การประเมินความคงตัวทางเคมี

วิเคราะห์ปริมาณยาที่เหลืออยู่ที่เวลาต่างๆ โดยทำการสุ่มตัวอย่างจากขวดๆ ละ 0.2 มิลลิลิตร และทำการสกัดยา ดังนี้ คูดตัวอย่างยาน้ำแขวนตะกอน ปริมาตร 0.2 มิลลิลิตร ด้วย calibrated plastic syringe ขนาด 1.0 มิลลิลิตร ใส่ลงใน volumetric flask ขนาด 10 มิลลิลิตร เติมน้ำทำละลาย (ส่วนผสมของ methanol และ sterile water for injection อัตราส่วน 48:52 โดยปริมาตร) และผสมให้เข้ากันด้วย Vortex mixer (VM-300, Gemmy Industrial Corporation, Taiwan) จากนั้นนำไป sonicate นาน 15 นาที ปรับปริมาตรด้วยตัวทำละลายจนครบ 10 มิลลิลิตร นำตัวอย่างที่ได้ไปปั่นเหวี่ยงแยกตะกอนด้วย centrifuge (Spectrafuge™ 6C Compact Centrifuge, Labnet International Inc, USA) ความเร็วรอบ 4,500 รอบต่อนาที เป็นเวลา 15 นาที สุ่มสารละลายเหนือตะกอน (supernatant) ปริมาตร 250 ไมโครลิตร และปรับปริมาตรด้วย mobile phase จนครบ 5 มิลลิลิตร นำไปกรองผ่าน cellulose acetate syringe filter 0.45 ไมครอน ก่อนนำไปวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC นำผลวิเคราะห์ที่ได้มาคำนวณหา %labeled amount และ %drug remaining ตามสมการที่ 1 และ 2 ตามลำดับ

$$\% \text{Labeled amount} = \frac{\text{Analyzed amount of drug at any time}}{\text{Amount of drug claimed}} \times 100 \quad (1)$$

$$\% \text{Drug remaining} = \frac{\text{Analyzed amount of drug at any time}}{\text{Analyzed amount of drug at initial time}} \times 100 \quad (2)$$

การประเมินความคงตัวของจุลชีววิทยา

เลือกสูตรตำรับที่มีความคงตัวทางกายภาพ และเคมีที่ดีเมื่อครบกำหนดระยะเวลา 90 วัน มาศึกษาความคงตัวของจุลชีววิทยาโดยทำการประเมิน 3 หัวข้อ ตามข้อกำหนดของ USP¹¹ คือ total aerobic bacterial count, total yeast and mold count และการตรวจหาเชื้อ *Escherichia coli*

การตรวจหา total aerobic bacterial count และ total yeast and mold count

นำตัวอย่าง 10 มิลลิลิตร ผสมบัฟเฟอร์ปริมาตร 90 มิลลิลิตร ผสมให้เข้ากัน จากนั้นเจือจางตัวอย่างให้ได้ความเข้มข้น 10^{-2} - 10^{-3} เท่า นำตัวอย่างทุกความเข้มข้นปริมาตร 1 มิลลิลิตร ใส่ลงในจานเพาะเชื้อที่ปราศจากเชื้อ จากนั้นเทอาหารเลี้ยงเชื้อ TSA (melted) สำหรับทดสอบ total aerobic bacterial count หรือ SDA (melted) สำหรับทดสอบ total yeast and mold count ปริมาตร 20 มิลลิลิตร ลงใน plate และผสมให้เข้ากัน ทำซ้ำ 3 ชุด นำไปบ่มเพาะที่ 30-35 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 3-5 วัน (สำหรับทดสอบ total aerobic bacterial count) หรือ 20-35 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5-7 วัน (สำหรับทดสอบ total yeast and mold count) เมื่อครบกำหนดเวลานับจำนวนโคโลนีที่มีตั้งแต่ 30-300 โคโลนี อ่านผลเป็น colony forming units ต่อ มิลลิลิตรของตัวอย่าง

การตรวจหาเชื้อ *E. coli*

นำตัวอย่างปริมาตร 10 มิลลิลิตร ผสมกับบัฟเฟอร์ปริมาตร 90 มิลลิลิตร จากนั้นนำตัวอย่างมา 10 มิลลิลิตร เพาะลงใน TSB ปริมาตร 100 มิลลิลิตร ผสมให้เข้ากันดี นำไปบ่มเพาะที่ 30-35 องศาเซลเซียส นาน 18-24 ชั่วโมง เมื่อครบกำหนดเวลา นำสารละลายตัวอย่างปริมาตร 1 มิลลิลิตร ใส่ลงใน MacConkey Broth 100 มิลลิลิตร และบ่มเพาะที่อุณหภูมิ 42-44 องศาเซลเซียส นาน 24-48

ชั่วโมง และนำตัวอย่างมาบ่มเพาะบน MacConkey Agar ที่อุณหภูมิ 30-35 องศาเซลเซียส นาน 18-72 ชั่วโมง เมื่อครบกำหนดเวลา หากพบโคโลนีสีชมพูหรือเกิดการตกตะกอนของอาหารเลี้ยงเชื้อรอบๆ โคโลนี จึงทำการทดสอบทางชีวเคมีและกายภาพเพื่อพิสูจน์เชื้อ *E. coli* ต่อไป

การวิเคราะห์ oseltamivir ด้วยวิธี HPLC

วิเคราะห์ปริมาณ oseltamivir ด้วยวิธี HPLC^{11, 12} ด้วยเครื่อง Shimadzu HPLC system (Shimadzu Corporation, Japan) ประกอบด้วย DGU-20A5 degasser, LC-20AD pump, SIL-10HT Autosampler, SPD-20A UV/VIS Detector โดยใช้ Inertsil® ODS-3 (C8) with guard column, 5 ไมครอน, 150 มิลลิเมตร × 4.6 มิลลิเมตร (GL Sciences Inc., Japan) เป็น stationary phase และส่วนผสมของ methanol และ 50 mM phosphate buffer pH 6.0 อัตราส่วน 48:52 โดยปริมาตร เป็น mobile phase ที่อัตรา การไหลของ mobile phase คือ 1.2 มิลลิลิตรต่อนาที วัดค่า absorbance ของยาที่ความยาวคลื่น 207 นาโนเมตร คำนวณความเข้มข้นของ oseltamivir จากสารละลายมาตรฐานช่วงความเข้มข้น 1-20 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร วิเคราะห์นี้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ตาม ICH Harmonised Tripartite Guideline Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)¹³ หัวข้อ linearity ($r^2 \geq 0.999$), repeatability (%coefficient of variance (%CV) $\leq 2\%$), reproducibility (%CV $\leq 2\%$) และ accuracy (อยู่ในช่วง 98-102%)

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ

แสดงผลข้อมูลเชิงปริมาณเป็น ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) จากการวิเคราะห์อย่าง

น้อย 3 ครั้ง เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงที่เวลาต่างๆ กับเวลาเริ่มต้นโดยใช้สถิติ one-way ANOVA ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ค่าที่เปรียบเทียบมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อค่า p -value < 0.05

ผลการวิจัย

Oseltamivir เป็นยาต้านไวรัสออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ neuraminidase ซึ่งมีฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัส influenza A และ B องค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา รับรองให้ใช้ oseltamivir ในการรักษาไข้หวัดใหญ่ (influenza) ในผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 14 วันขึ้นไป หรือใช้ป้องกันไข้หวัดใหญ่ในผู้ป่วยเด็กอายุ 3 เดือน ถึง 1 ปี¹⁴ เนื่องจากในประเทศไทยมีผลิตภัณฑ์ยา oseltamivir รูปแบบแคปซูลเท่านั้น ทำให้ผู้ป่วยเด็กเล็กและทารกไม่สามารถรับประทานยารูปแบบแคปซูลได้ จึงจำเป็นต้องเตรียมในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถรับประทานยาได้และให้ความร่วมมือในการรับประทานยา จากรายงานการศึกษาการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนเฉพาะรายของ oseltamivir เตรียมจากผลิตภัณฑ์ยา Tamiflu® (Roche Diagnostics Corp., USA) และใช้น้ำกระสายยาได้แก่ Cherry Syrup (Humco™), Ora-Sweet® SF (sugar free), SyrSpend® SF, SyrSpend® SF (for reconstitution), 1% MC, simple syrup และ purified water (+ 0.1% w/v sodium benzoate)^{5-8,15} น้ำกระสายยาดังกล่าวสามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่มหลักๆ ได้แก่ กลุ่มที่ไม่ใช้ suspending agent ได้แก่ Cherry Syrup (Humco™), simple syrup และ purified water (+ 0.1% w/v sodium benzoate) และกลุ่มที่ใช้ suspending agent ในตำรับได้แก่ Ora-Sweet® SF (sugar free), SyrSpend® SF, SyrSpend® SF

(for reconstitution) และ 1% MC โดยในกลุ่มนี้มีการใช้ xanthan gum, hydrolyzed starch, methylcellulose เป็น suspending agent นอกจากนี้ข้อมูลจากสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีมีการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอน oseltamivir โดยใช้ syrup 80% w/v (+ 0.1% w/v sodium benzoate) เป็นน้ำกระสายยา

ในการศึกษานี้เริ่มต้นจากการทดสอบความเข้ากันได้ระหว่างตัวยากับสารช่วยในตำรับเพื่อคัดเลือกมาเตรียมเป็นน้ำกระสายยา โดยได้คัดเลือกสารช่วยทั้งหมด 3 ชนิดหลักเพื่อทำการทดสอบ ได้แก่ 80% w/v syrup, 1% w/v MC mucilage และ 1.5% w/v sodium carboxymethylcellulose 1500 (CMC) mucilage โดย 2 ชนิดแรก เป็นสารช่วยที่มีรายงานการใช้เป็นส่วนประกอบในน้ำกระสายยาสำหรับ oseltamivir และ CMC เป็นสารช่วยที่มีการใช้ในการเตรียมน้ำกระสายยาสำหรับยาเตรียมเฉพาะคราวจำนวนมาก จากผลการทดสอบพบว่า 1.5% w/v CMC mucilage เกิด incompatibility กับ oseltamivir โดยเมื่อผสมกับผง oseltamivir และผงยาจาก oseltamivir capsule จะเกิดตะกอนเป็นแผ่นๆ ขณะที่ 80% w/v syrup และ 1% w/v MC mucilage ไม่เกิดตะกอนหลังผสมกับผงยา จึงไม่สามารถนำ CMC ไปใช้เป็น suspending agent ในการเตรียมน้ำกระสายยาสำหรับยาเตรียมนี้ได้ ในการศึกษาจึงเลือกใช้ 80% w/v syrup และ 1% w/v MC mucilage เป็นส่วนประกอบในน้ำกระสายยา และแบ่งน้ำกระสายยาที่ใช้ในการศึกษานี้ออกเป็น 2 กลุ่มหลักๆ คือกลุ่มน้ำกระสายยาที่มีส่วนผสมของ 1% MC mucilage เป็น suspending agent (Rx 1-3) และกลุ่มน้ำกระสายยาที่ไม่มีส่วนผสมของ suspending agent (Rx 4 และ 5) ดังแสดงในตารางที่ 1

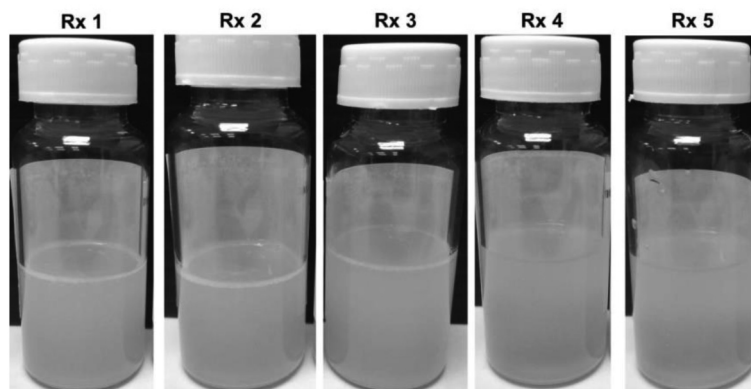
เมื่อเตรียมยาน้ำแขวนตะกอน oseltamivir ทั้ง 5 ตำรับ พบว่ายาน้ำแขวนตะกอนที่เตรียมได้มีลักษณะขาวขุ่นมีตะกอนกระจายตัวสม่ำเสมอ (รูปที่ 1) มีค่า pH อยู่ในช่วง 4.7-5.3 (ตารางที่ 2) โดยตำรับที่มีส่วนผสมของ MC มีค่า pH อยู่ในช่วง 5.1-5.3 ส่วนตำรับที่ไม่ใช้ suspending agent (Rx 4 และ 5) มีค่า pH อยู่ในช่วงที่ต่ำกว่าคือ 4.7-5.1 ทั้ง 5 ตำรับมีปริมาณยาหลังเตรียมเสร็จ (%labelled amount) อยู่ในช่วง 105-111%

การทดสอบความคงตัวทางกายภาพ

เมื่อเก็บยาเตรียมที่อุณหภูมิ 2-8 และ 30 องศาเซลเซียส พบว่าเมื่อนำออกจากตู้ควบคุมอุณหภูมิ ยาเตรียมทุกตำรับมีตะกอนสีขาวตกอยู่ด้านล่างของขวด มีความสูงของชั้นตะกอนเทียบเท่ากัน

ทุกตำรับ (รูปที่ 2(A) และ 2(B)) สีของของเหลวเหนือตะกอน (supernatant) เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส มีสีเข้มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับที่เวลาเริ่มต้นและมีสีเข้มกว่าตำรับที่เก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส เมื่อกลับขวดพบว่าทุกตำรับสามารถกระจายตัวกลับเป็นยาน้ำแขวนตะกอนที่มีลักษณะเหมือนหลังเตรียมยาเตรียมเสร็จ (รูปที่ 2(C) และ 2(D))

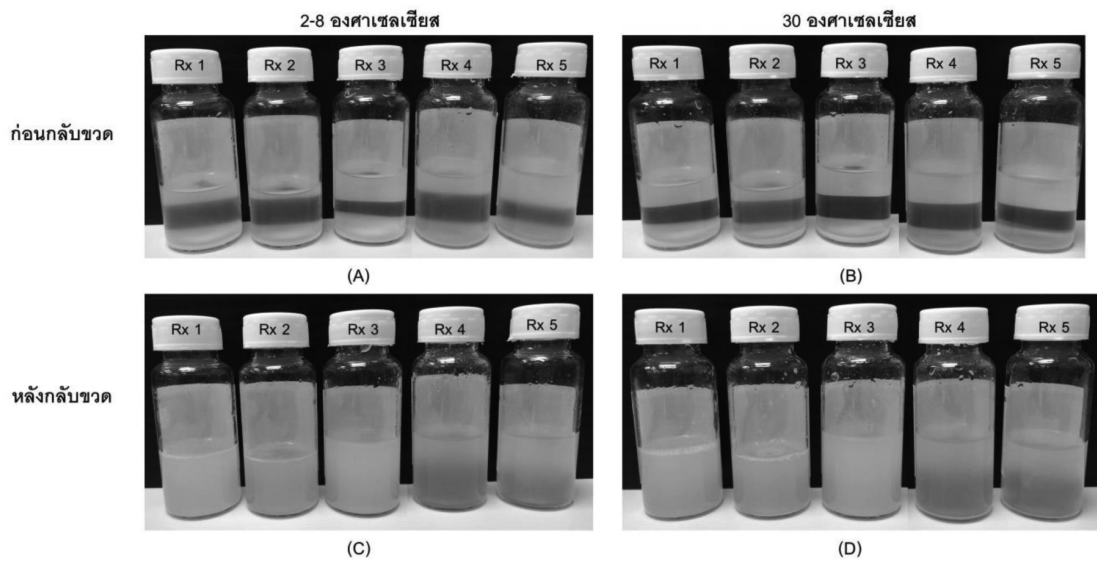
จากการประเมินความสามารถในการแขวนตะกอนโดยการนับจำนวนครั้งของการกลับขวดจนกระทั่งไม่มีตะกอนอยู่ที่ด้านล่างของขวด ได้ผลดังแสดงในรูปที่ 3 พบว่าตำรับที่ 1 ต้องใช้จำนวนครั้งในการกลับขวดมากที่สุด คือ 30 ครั้ง รองลงมาคือตำรับที่ 2 ส่วนตำรับที่ 3, 4 และ 5 ใช้จำนวนครั้งในการกลับขวดไม่แตกต่างกัน (p-value > 0.05) และใช้



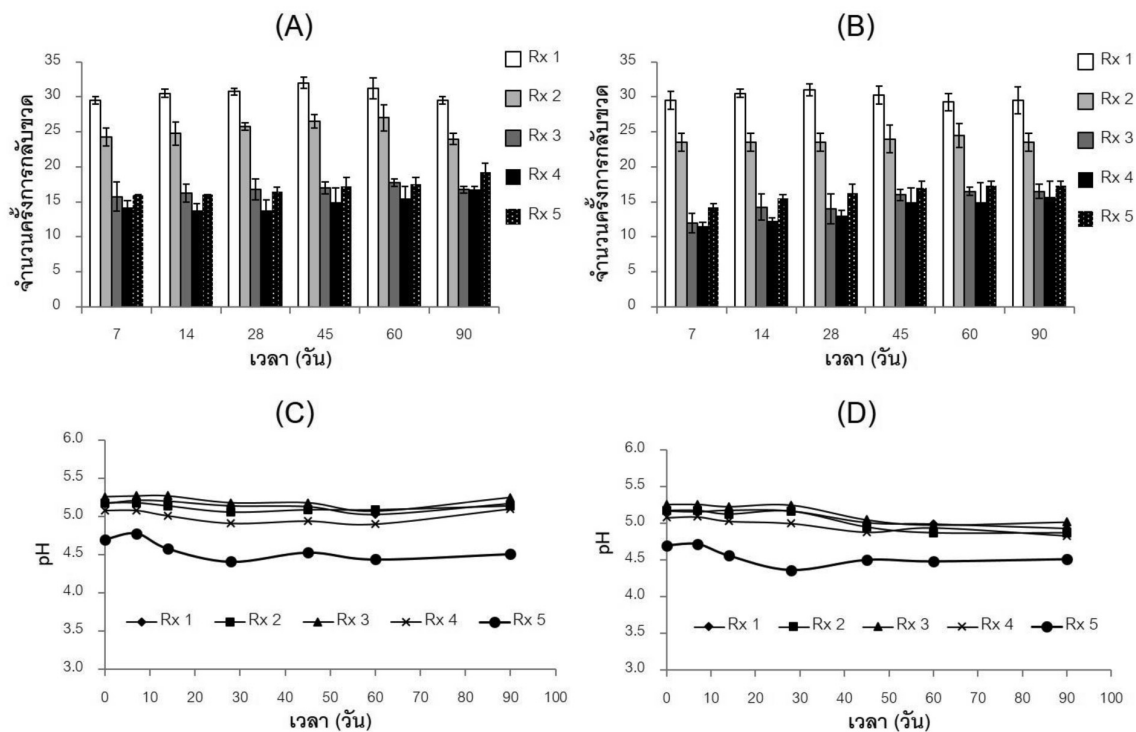
รูปที่ 1 ลักษณะของยาน้ำแขวนตะกอน oseltamivir ตำรับที่ 1-5 ที่เตรียมได้

ตารางที่ 2 ค่า pH และ %labeled amount ของยาน้ำแขวนตะกอน oseltamivir ทั้ง 5 ตำรับ

Rx	ส่วนประกอบ (% v/v)				pH	%Labeled amount
	1% w/v MC mucilage*	80% w/v Syrup*	Simple syrup USP	Purified water*		
1	70	30	-	-	5.17	105.8±4.8
2	50	50	-	-	5.18	110.3±4.3
3	50	25	-	25	5.26	107.4±1.8
4	-	100	-	-	5.08	105.2±1.5
5	-	-	100	-	4.70	106.4±3.5



รูปที่ 2 ลักษณะของยาน้ำแขวนตะกอน oseltamivir บรรจุในขวดแก้วห่อด้วยอะลูมิเนียมฟอยล์ ก่อน (A และ B) และหลัง (C และ D) กลับขวด เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 (A และ C) และ 30 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ $65 \pm 5\%$ (B และ D) นาน 90 วัน



รูปที่ 3 จำนวนครั้งที่ใช้ในการกลับขวด (A และ B) และค่า pH (C และ D) ที่เวลาต่างๆ เมื่อเก็บยาน้ำแขวนตะกอนที่อุณหภูมิ 2-8 (A และ C) และ 30 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ $65 \pm 5\%$ (B และ D) นาน 90 วัน (n=3)

จำนวนครั้งในการกลับขวดน้อยกว่าตำรับที่ 1 และ 2 อย่างมีนัยสำคัญ ($p\text{-value} < 0.05$) เนื่องจากตำรับที่ 1-3 มีส่วนผสมของ MC ที่ใช้เป็นสารช่วยแขวนตะกอน และตำรับที่ 1 มีส่วนผสมของ MC มากที่สุด น้ำกระสายยาเหนือตะกอนจึงมีความหนืดสูงกว่าตำรับอื่น ส่วนตำรับที่ 2 และ 3 แม้จะมีปริมาณ MC ในตำรับเท่ากัน แต่ตำรับที่ 3 มีส่วนผสมของ syrup น้อยกว่าตำรับที่ 2 ครั้งหนึ่ง จึงมีความหนืดของน้ำกระสายยาเหนือตะกอนน้อยกว่า การกลับขวดเพื่อให้ตะกอนแขวนลอยเหมือนเดิมจึงเกิดขึ้นได้ง่ายกว่า ส่วนตำรับที่ 4 และ 5 ในน้ำกระสายยาประกอบด้วย syrup เพียงอย่างเดียว จึงมีความหนืดน้อยที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับตำรับที่มีส่วนผสมของ MC ทำให้จำนวนครั้งในการกลับขวดน้อย และเทียบเท่ากับตำรับที่ 3 เมื่อเปรียบเทียบการเก็บยาที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส กับ 30 องศาเซลเซียส พบว่าจำนวนครั้งในการกลับขวดของทุกตำรับมีค่าไม่แตกต่างกัน ตำรับที่ 1 และ 2 มีค่าเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย ส่วนตำรับที่ 3-5 มีค่าเพิ่มขึ้นเล็กน้อยตามระยะเวลาที่ใช้ในการเก็บรักษา แต่จำนวนครั้งในการกลับขวดของตำรับที่ 3-5 ยังคงน้อยกว่าตำรับที่ 1 และ 2 อย่างมีนัยสำคัญ ($p\text{-value} < 0.05$)

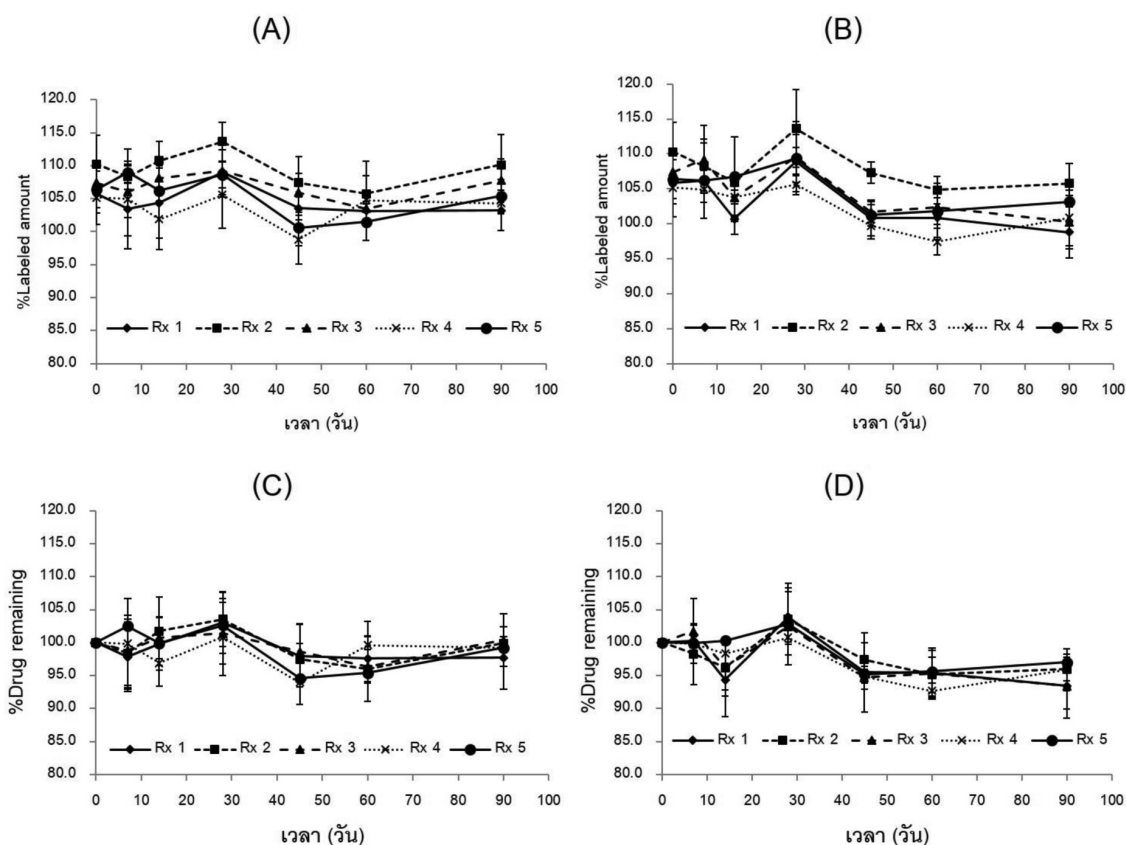
ค่า pH ของทุกตำรับมีแนวโน้มลดลงเมื่อเก็บไว้นานขึ้น โดยหากเก็บที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส จะทำให้ค่า pH ของตำรับลดลงมากกว่าที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส เมื่อเปรียบเทียบกับค่า pH ของตำรับในวันที่ 90 กับที่เวลาเริ่มต้น พบว่าที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส ทุกตำรับมีค่า pH ลดลง 0.2-0.3 หน่วย ขณะที่ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ยาน้ำแขวนตะกอนมีค่า pH ลดลงไม่เกิน 0.2 หน่วย โดยเมื่อครบกำหนด 90 วัน ตำรับที่ 1-4 มีค่า pH อยู่ในช่วง 5.1-5.3 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส แต่หากเก็บที่อุณหภูมิ 30 องศา-

เซลเซียส ค่า pH ของตำรับดังกล่าวอยู่ในช่วง 4.8-5.1 ส่วนตำรับที่ 5 พบว่าค่า pH ในทั้ง 2 สภาวะมีค่าเท่ากันคือ 4.5

การทดสอบความคงตัวทางเคมี

เมื่อวิเคราะห์ปริมาณยาที่เวลาต่างๆ ทั้ง 2 สภาวะการทดสอบ ได้ผลดังสรุปในรูปที่ 4 พบว่าทุกตำรับเมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 และ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน มี %labeled amount มากกว่า 98% และ 97% ตามลำดับ ส่วนปริมาณยาคงเหลือเมื่อเปรียบเทียบกับเวลาเริ่มต้น (%drug remaining, รูปที่ 4(C) และ 4(D)) พบว่าทุกตำรับมีปริมาณยาคงเหลือมากกว่า 90% โดยเมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส พบการเสื่อมสลายของตัวยามากกว่าที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ตำรับที่ 1 และ 3 มี %drug remaining มากกว่า 93% ส่วนตำรับที่ 2, 4 และ 5 มีค่ามากกว่า 95% ขณะที่เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ทุกตำรับมีปริมาณยาคงเหลือมากกว่า 97%

เมื่อพิจารณาความคงตัวทางกายภาพและเคมี ประกอบกัน ของเหลวเหนือตะกอน (supernatant) ของตำรับที่เก็บที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส มีสีเข้มขึ้นและเข้มกว่าตำรับที่เก็บที่ 2-8 องศาเซลเซียส ซึ่งอาจเกิดจากการเกิด caramelization ของน้ำตาลในน้ำกระสายยาเมื่อเก็บที่อุณหภูมิสูง ส่วนค่า pH ของทุกตำรับที่ลดลงโดยเฉพาะเมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส อาจเนื่องมาจากการเสื่อมสลายของตัวยา oseltamivir เนื่องจาก oseltamivir เป็น ethyl ester prodrug ซึ่งสามารถเกิดการเสื่อมสลายโดยปฏิกิริยา hydrolysis ได้เป็นสารเสื่อมสลายที่อยู่ในรูปกรด (impurity A, B และ F ใน International Pharmacopoeia)¹⁶ นอกจากนี้ค่า pH ของตำรับที่ลดลงยังสัมพันธ์กับปริมาณยาที่เสื่อมสลายในตำรับ อย่างไรก็ตามจากข้อมูลความคงตัวทางกายภาพ



รูปที่ 4 %Labeled amount (A และ B) และ %drug remaining (C และ D) ที่เวลาต่างๆ เมื่อเก็บยาน้ำแขวนตะกอนที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส (A และ C) และ 30 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ $65 \pm 5\%$ (B และ D) เป็นเวลา 90 วัน (n=3)

และเคมีที่ได้นี้สรุปได้ว่า ยาน้ำแขวนตะกอน oseltamivir ตำรับที่ 1-5 มีความคงตัวทางกายภาพ และมีปริมาณยาหลงเหลือมากกว่า 90% เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 และ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน ในขวด PET สีชา อย่างไรก็ตาม หากเก็บยาเตรียมนี้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียสอาจทำให้ยาเตรียมมีสีเข้มขึ้น ซึ่งส่งผลเล็กน้อยต่อความคงตัวทางเคมีของตัวยาสำคัญ

จากผลการศึกษาความคงตัวตำรับที่ 4 และ 5 เมื่อเก็บครบ 90 วัน มีปริมาณยาหลงเหลือมากกว่า 95% ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส และมากกว่า 97% ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และมีจำนวน

ครั้งของการกลับขวดน้อยกว่าตำรับที่ 1 และ 2 อย่างมีนัยสำคัญ (p-value < 0.05) การใช้ MC เป็น suspending agent ไม่มีผลต่อความคงตัวทางเคมีของตัวยาสำคัญอย่างมีนัยสำคัญ แต่มีผลต่อจำนวนครั้งของการกลับขวดเนื่องจากเพิ่มความหนืดของของเหลวเหนียวตะกอน นอกจากนี้ตำรับที่ 4 และ 5 เป็นตำรับที่ไม่ใช้ suspending agent ในน้ำกระสายยาซึ่งเป็นตำรับที่เตรียมและจัดหาวัตถุดิบได้ง่ายกว่าตำรับที่ 1-3 จึงเลือกตำรับที่ 4 และ 5 มาทำการทดสอบความคงตัวทางจุลชีววิทยาเบื้องต้น โดยตำรับที่ 4 เป็นตำรับที่มีสารกันเสีย และตำรับที่ 5 เป็นตำรับที่ไม่มีสารกันเสีย (preservative-free)

การทดสอบความคงตัวของจุลชีววิทยา

เมื่อนำตำรับที่ 4 และ 5 หลังเก็บที่อุณหภูมิที่ 2-8 และ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน ทดสอบความคงตัวของจุลชีววิทยาหัวข้อ total aerobic bacterial count, total yeast and mold count และ *E. coli* พบว่าทั้ง 2 ตำรับตรวจไม่พบโคโลนีของ aerobic bacteria, yeast and mold และ *E. coli* สรุปได้ว่าทั้ง 2 ตำรับมีความคงตัวของจุลชีววิทยาเมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 และ 30 องศาเซลเซียส นาน 90 วัน

สรุปผล

ในการศึกษานี้ทำการศึกษาความคงตัวของยาเตรียมเฉพาะคราวของ oseltamivir รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนในน้ำกระสายยาที่แตกต่างกันจำนวน 5 ตำรับ ทั้ง 5 ตำรับมีความคงตัวของกายภาพและเคมีเมื่อเก็บยาน้ำแขวนตะกอนในขวดพลาสติกชนิด PET สีชา ที่อุณหภูมิ 2-8 และ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน ในทางปฏิบัติสามารถเตรียมตำรับทั้ง 5 ตำรับ โดยบรรจุยาเตรียมในขวดพลาสติกชนิด PET สีชา หรือหากไม่สามารถจัดหาขวดพลาสติกชนิด PET ได้ อาจบรรจุในขวดแก้วสีชาเนื่องจากเป็นเนื้อวัสดุที่เฉื่อย ไม่ทำปฏิกิริยากับตัวยาสำคัญ และมีความสามารถในการป้องกันการซึมผ่านของความชื้น

และอากาศ กำหนดอายุของยาเตรียมได้ 90 วัน เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส หรือในตู้เย็น หากเก็บที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส หรืออุณหภูมิห้องในภาชนะบรรจุเดิม ยาเตรียมจะมีสีเข้มขึ้นแต่ปริมาณยาคงเหลือยังคงมากกว่า 90% จากการศึกษาคงตัวของจุลชีววิทยา ตำรับที่ 4 เป็นตำรับที่ประกอบด้วย 80% w/v syrup ผสมกับ 0.1% w/v sodium benzoate และตำรับที่ 5 ประกอบด้วย simple syrup USP ซึ่งเป็นตำรับที่ไม่มีสารกันเสีย ทั้ง 2 ตำรับเตรียมจากน้ำกระสายยาที่สามารถจัดหาวัตถุดิบและเตรียมได้ง่าย มีความคงตัวของจุลชีววิทยา เมื่อเก็บยาเตรียมในภาชนะบรรจุพลาสติกชนิด PET สีชา ทั้ง 2 อุณหภูมิ เป็นเวลา 90 วัน ส่วนตำรับที่ 1-3 ถึงแม้จะใส่สารกันเสียในตำรับ แต่ยังขาดข้อมูลความคงตัวของจุลชีววิทยา หากต้องการนำไปใช้ในการเตรียมยาในโรงพยาบาล สามารถเก็บยาดังกล่าวที่อุณหภูมิ 2-8 และกำหนดวันสิ้นสุดการใช้คือ 14 วัน ตามข้อกำหนดของ USP

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) (สัญญาทุนเลขที่ Thai-HP-2558-01) และได้รับทุนสนับสนุนบางส่วนจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

เอกสารอ้างอิง

1. Jackson M, Lowey A. Handbook of Extemporaneous Preparation. 1st ed. Illinois: Pharmaceutical Press, 2010.
2. Marriott J, Wilson K, Langley CA, et al. Pharmaceutical Compounding and Dispensing. 2nd ed. London: Pharmaceutical Press, 2006.
3. Glass BD, Haywood A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. J Pharm

Pharm Sci 2006;9(3):398-426.

4. The United States Pharmacopeial Convention Inc. USP Chapter <1191> Stability consideration in dispensing practice. The United States Pharmacopeia and the National Formulary (USP 35-NF 30). Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2005.
5. Voudrie Ii MA, Allen DB. Stability of oseltamivir phosphate in SyrSpend SF, Cherry Syrup, and SyrSpend SF (for reconstitution). Int J Pharm

- Compd 2010;14(1):82-6.
6. Winiarski AP, Infeld MH, Tschern R, et al. Preparation and stability of extemporaneous oral liquid formulations of oseltamivir using commercially available capsules. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2007;47(6):747-55.
 7. Oseltamivir liquid formulations. Manitoba, Canada: The Manitoba Pharmaceutical Association; 2009.
 8. Allen LV. Stability of extemporaneously prepared oral liquid formulations - Part IX. *Secundum Artem* 2012;17(1).
 9. Vimolsarawong N, Dachavas W, Eksaengsri A, et al. The stability of oseltamivir oral suspension 10 mg/ml prepared from oseltamivir capsule and clinical outcomes after use in pediatric influenzae infection. *Thai Pediatric Journal* 2014;21(1):15-20.
 10. International Conference on Harmonisation Committee. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Guidance for industry Q1A(R2) stability testing of new drug substances and products. 2003.
 11. The United States Pharmacopeial Convention Inc. The United States Pharmacopeia and the National Formulary (USP 41-NF 36). Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, 2018.
 12. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. The British Pharmacopoeia. London: The Stationary Office, 2016.
 13. International Conference on Harmonisation Committee. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2(R1). 2005.
 14. Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(1):1-25.
 15. Tamiflu 30 mg, 45 mg and 75 mg Hard Capsules. Summary of Product Characteristics [Internet]. 2017 5 Dec 2017 [cited 2017 05 Dec]. Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/print-document?documentId=20294>.
 16. Junwal M, Sahu A, Handa T, et al. ICH guidance in practice: Degradation behaviour of oseltamivir phosphate under stress conditions. *J Pharm Biomed Anal* 2012;62(Supplement C):48-60.

Fluoroquinolones-induced Tendinopathy

ชลิสา วีระพงษ์, ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)*; ผุสดี ปุจฉาการ, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)*

บทนำ

ยาในกลุ่ม fluoroquinolones (FQs) ถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยทั้งในและนอกโรงพยาบาลอย่างกว้างขวาง เช่น การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อในทางเดินอาหาร การติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ เป็นต้น เนื่องจากกลุ่มยานี้ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียได้กว้าง และมีการดูดซึมที่ดี แต่อย่างไรก็ตามยาในกลุ่มนี้มีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย เช่น อาการทางเดินอาหารและอาการทางระบบประสาท การเกิด QTc prolongation เป็นต้น

นอกจากนี้เมื่อเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2551 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้ประกาศเตือน อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจากยาในกลุ่มนี้ คือ ความเสี่ยงในการเกิดเส้นเอ็นอักเสบ (tendinitis) และการเกิดเส้นเอ็นฉีกขาด (tendon rupture) ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่มนี้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรีย นอกจากจะคำนึงถึงประสิทธิผลของการรักษาแล้ว ยังจำเป็นต้องพิจารณาถึงความปลอดภัยในการใช้ยาด้วย เนื่องจากภาวะเส้นเอ็นอักเสบหรือเส้นเอ็นฉีกขาดถือเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่รุนแรง อาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดทุพพลภาพได้

ดังนั้น บุคลากรทางการแพทย์โดยเฉพาะเภสัชกรจึงมีบทบาทหน้าที่สำคัญในการจะช่วยเฝ้า

ระวังและป้องกันการเกิดอาการเส้นเอ็นอักเสบหรือเส้นเอ็นฉีกขาดนี้ได้ เช่น ให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยในการสังเกตอาการตนเอง เฝ้าระวังให้มีการใช้ยาหรือขนาดยาที่เหมาะสม เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัย

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา¹⁻²

ยาในกลุ่ม FQs ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง DNA ของเชื้อแบคทีเรีย โดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ topoisomerase II (DNA gyrase) และ topoisomerase IV มีผลทำให้ไม่เกิดการคลายเกลียวของสาย DNA ทำให้ไม่เกิดกระบวนการ transcription และ replication ของเชื้อแบคทีเรียได้ โดยฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย Gram-negative จะสัมพันธ์กับการยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase ส่วนฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย Gram-positive จะสัมพันธ์กับการยับยั้งเอนไซม์ topoisomerase IV

ขอบเขตการออกฤทธิ์และข้อบ่งใช้ทางคลินิก²

ยาในกลุ่ม FQs ถูกคิดค้นครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1962 และมีการพัฒนามาจนถึงปัจจุบันมีการแบ่งออกเป็น 4 รุ่น ดังตารางที่ 1

*หน่วยแพทย์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ตารางที่ 1 ยาในกลุ่ม fluoroquinolones แบ่งตามรุ่น²

รุ่นที่	ชื่อยา	ความครอบคลุมเชื้อ	การบริหารยาและคุณสมบัติของยา	ข้อบ่งใช้ทางคลินิก
1	Nalidixic acid, Cinoxacin	Enterobacteriaceae	- ยารูปแบบรับประทาน - ความเข้มข้นของยาในเลือดและในเนื้อเยื่อต่ำ - ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ Gram-negative ได้แคบ	- การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะแบบไม่ซับซ้อน (uncomplicated urinary tract infection) - ไม่ใช้สำหรับการติดเชื้อแบบ systemic infections
2	Class I Lomefloxacin, Norfloxacin, Enoxacin	Enterobacteriaceae	- ยารูปแบบรับประทาน - ความเข้มข้นของยาในเลือดและในเนื้อเยื่อต่ำ - ปรับปรุงออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ Gram-negative ได้มากกว่า รุ่นที่ 1 มีฤทธิ์ต่อเชื้อ Gram-positive บางชนิด	- การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะแบบไม่ซับซ้อน (uncomplicated urinary tract infection) - ไม่ใช้สำหรับการติดเชื้อแบบ systemic infections
	Class II Ofloxacin, Ciprofloxacin	Enterobacteriaceae, atypical pathogens; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (เฉพาะ Ciprofloxacin)	- ยารูปแบบรับประทานและให้ทางหลอดเลือด - ความเข้มข้นของยาในเลือดและในเนื้อเยื่อสูงเมื่อเทียบกับ class I - ปรับปรุงออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ Gram-negative และ Gram-positive กว้างขึ้น รวมถึงครอบคลุมต่อ atypical pathogens ด้วย	- การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน (complicated urinary tract infection) และ การติดเชื้อที่เกิดจากการใส่สายสวน - การติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร - การติดเชื้อที่ต่อมลูกหมาก - การติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infections) - โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ (sexually transmitted diseases) - ไม่ใช้สำหรับโรคปอดอักเสบชุมชน (community-acquired pneumonia: CAP)
3	Levofloxacin, Sparfloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin	Enterobacteriaceae, atypical pathogens; streptococci	- ยารูปแบบรับประทานและให้ทางหลอดเลือด - คุณสมบัติของยาเช่นเดียวกับ รุ่นที่ 2 class II แต่สามารถครอบคลุม streptococcal ได้	- ข้อบ่งใช้เช่นเดียวกับรุ่นที่ 2 แต่สามารถใช้ได้กับ - โรคปอดอักเสบชุมชน (CAP) ในผู้ป่วยที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือสามารถใช้ได้กับการสงสัยติดเชื้อจาก atypical pathogens - โรคปอดอักเสบชุมชน (CAP) ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล แต่มีความเสี่ยงต่อยาของเชื้อ pneumococcal

ตารางที่ 1 ยาในกลุ่ม fluoroquinolones แบ่งตามรุ่น² (ต่อ)

รุ่นที่	ชื่อยา	ความครอบคลุมเชื้อ	การบริหารยาและคุณสมบัติของยา	ข้อบ่งใช้ทางคลินิก
4	Trovafloxacin	Enterobacteriaceae, <i>P. aeruginosa</i> atypical pathogens, methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> , streptococci, anaerobes	- ยารูปแบบรับประทานและให้ทางหลอดเลือด - คุณสมบัติของยาเช่นเดียวกับรุ่นที่ 3 แต่มีการพัฒนาทำให้ครอบคลุมเชื้อ Gram-positive และ anaerobic ได้มากขึ้น	- การติดเชื้อภายในช่องท้อง

อาการไม่พึงประสงค์จากยา²

ถึงแม้ยาในกลุ่มนี้มีความปลอดภัยและผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี แต่อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารและอาการทางระบบประสาทส่วนกลางสามารถพบได้บ่อย โดยพบได้ถึงร้อยละ 2-20 ของผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่มนี้ อาการไม่พึงประสงค์สามารถแยกตามระบบได้ดังนี้

- ระบบทางเดินอาหาร : คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง
- ระบบประสาทส่วนกลาง : เวียนศีรษะ บ้านหมุน ง่วงซึม สับสน นอนไม่หลับ อ่อนเพลีย ชีพเศร้า ซัก มือสั่น
- ระบบผิวหนัง : อาการคัน ผื่น ผิวไวต่อแสง (photosensitivity reactions)
- อื่นๆ : QTc prolongation ความเป็นพิษต่อตับ การรับรู้ผิดปกติไป เส้นเอ็นฉีกขาด

ความผิดปกติที่เส้นเอ็น (tendinopathy)³

เมื่อเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2551 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้ออกประกาศเตือนครั้งแรกเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจากยาในกลุ่มนี้ คือ พบความเสี่ยงในการเกิดเส้นเอ็นอักเสบ (tendinitis) และการเกิดเส้นเอ็นฉีกขาด (tendon rupture) นอกจากนี้ยังพบว่ามีการทำลายเส้นประสาทอย่างรุนแรง คือ irreversible peripheral neuropathy อีกด้วย หลังจากนั้นในเดือนพฤษภาคม

พ.ศ. 2559 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้สรุปว่าควรใช้ยาในกลุ่ม FQs ในข้อบ่งใช้เฉพาะเมื่อไม่มียาตัวเลือกอื่นที่สามารถใช้ได้ เนื่องจากยาในกลุ่มนี้อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงที่สำคัญได้ รวมถึงได้ประกาศให้มีการปรับปรุงเพิ่มข้อมูลในฉลากยาเพื่อให้สอดคล้องกับข้อมูลด้านความปลอดภัยใหม่ด้วย

ตำแหน่งของการเกิด tendinopathy⁴

การเกิด tendinopathy จากยาในกลุ่ม FQs มักจะเกิดกับเส้นเอ็นที่รองรับน้ำหนักของร่างกาย (weight bearing) โดยตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุด คือ เอ็นร้อยหวาย (Achilles tendon) พบถึงร้อยละ 89.8 นอกจากนี้ยังพบบ่อยที่ตำแหน่ง biceps brachii, supraspinatus และ extensor pollicis longus ส่วนตำแหน่งอื่นๆ ที่พบได้ เช่น triceps epicondyle, flexor tendon sheath, patellar tendon, quadriceps muscle, rotator cuff และ subscapularis terra โดยพบว่ามากกว่าร้อยละ 50 จะมีอาการแบบสมมาตรทั้งสองข้าง

อาการแสดงและความรุนแรง⁴⁻⁵

อาการแสดงจะขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงที่เกิด โดยผู้ป่วยอาจจะเริ่มมีอาการ เจ็บตึงข้อ ข้อบวม รู้สึกปวดเจ็บแปลบขณะเดิน หรืออาการอักเสบบริเวณเส้นเอ็น ซึ่งหากมีอาการเป็นระยะเวลานานถึง 2 สัปดาห์อาจจะพัฒนาทำให้เกิดการฉีกขาดของเส้น

เอ็นได้

โดยการเกิด tendon rupture เป็นอาการที่รุนแรง โดยจะพบอาการเป็นจำๆ ผู้ป่วยจะไม่สามารถขยับหรือเคลื่อนไหวข้อได้ อาจมีเสียง “snap” หรือ “pop” บริเวณที่เกิดอาการ

อุบัติการณ์การเกิด tendinopathy⁵⁻⁶

อุบัติการณ์ของ tendinopathy จากยาในกลุ่ม FQs พบได้ต่ำประมาณร้อยละ 0.14-0.4 ในประชากรทั่วไป นอกจากนี้พบว่าผู้ที่ใช้ยาในกลุ่ม FQs มีความเสี่ยงของการเกิดเอ็นร้อยหวายอักเสบ (Achilles tendonitis) และการเกิดเส้นเอ็นฉีกขาด เพิ่มขึ้น 4.4 เท่า (OR 4.4, 95% CI: 3.3-5.9) และ 2.0 เท่า (OR 2.0, 95% CI: 1.2-2.3) ตามลำดับ เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ใช้ยาในกลุ่มนี้

ระยะเวลาของการเกิด tendinopathy⁵

การเกิด tendinopathy พบหลังเริ่มใช้ยาในกลุ่ม FQs ได้ตั้งแต่วันแรกของการใช้ยาจนถึง 152 วัน ซึ่งระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 9-13 วัน โดยอาการจะพบมากในช่วงเดือนแรกและอาการทางเส้นเอ็นอาจพบได้จนถึง 18 เดือนหลังหยุดใช้ยา

การวินิจฉัย⁴

การวินิจฉัยการเกิด tendinopathy หรือการเกิด tendon rupture จะอาศัยอาการแสดงของผู้ป่วยร่วมกับการตรวจร่างกาย และอาจใช้การตรวจทางภาพรังสี เช่น magnetic radiographic imaging (MRI) หรือ ultrasonography

กลไกการเกิด tendinopathy จากยาในกลุ่ม FQs

ปัจจุบันยังไม่พบกลไกการเกิด tendinopathy จากยาในกลุ่ม FQs ที่แน่ชัด แต่เชื่อว่าการเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน กลไกที่น่าจะเกี่ยวข้องมีหลายทฤษฎี เช่น Tsai WC และคณะ⁷ ได้ทำการศึกษาผลของ

ยา ciprofloxacin ต่อเซลล์เนื้อเยื่อ Achilles tendon ของหนู พบว่ายา ciprofloxacin มีผลเพิ่มการทำงานของกระบวนการ matrix-degrading activity คือเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ matrix metalloproteinases (MMP) ชนิดที่ 2 ซึ่งเป็นกลุ่มเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ทำลายคอลลาเจน นอกจากนี้ยังพบการลดลงของ type I collagen ซึ่งเป็นคอลลาเจนที่เป็นส่วนประกอบหลักใน tendon อีกด้วย กลไกที่อาจเป็นไปได้อื่น เช่น การลดลงของเลือดที่ไปหล่อเลี้ยงบริเวณ tendon ทำให้มีผลต่อกระบวนการซ่อมแซมและความแข็งแรงของเส้นเอ็น (tensile strength) เสี่ยงต่อการฉีกขาดได้ง่ายขึ้น⁸⁻⁹ นอกจากนี้ยังพบความเป็นพิษต่อเซลล์โดยตรงของยาในกลุ่ม FQs ทำให้เกิดการตายของเนื้อเยื่อโดยขึ้นกับขนาดยาและระยะเวลาที่สัมผัส การจับกันระหว่างยา FQs กับ magnesium เป็นสารประกอบเชิงซ้อน ทำให้มีผลรบกวนการทำงานของ integrin ส่งผลให้เกิดกระบวนการ apoptosis และเพิ่มการสร้างอนุมูลอิสระ (free radicals)^{5,8,10}

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด tendinopathy จากยาในกลุ่ม FQs

ปัจจัยเสี่ยงที่พบว่าจะเกี่ยวข้องกับการเกิด tendinopathy จากยาในกลุ่ม FQs เช่น ผู้สูงอายุ การได้รับยาในกลุ่ม corticosteroids (CS) มีภาวะไตทำงานบกพร่องหรือล้างไต การปลูกถ่ายอวัยวะ ชนิดของยาในกลุ่ม FQs การขาดแมกนีเซียม กลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน เป็นต้น^{5,8,11}

ปัจจัยของอายุ

มีรายงานการศึกษาพบว่าในกลุ่มคนที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี หลังได้รับยาในกลุ่ม FQs พบการเกิด Achilles tendon rupture¹² และ Achilles tendonitis⁶ สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่อายุน้อยกว่า 60 ปี Van der Linden และคณะ¹³ พบความเสี่ยงต่อการเกิด Achil-

les tendon rupture ในกลุ่มคนที่มีอายุระหว่าง 60-79 ปี (OR 6.4; CI 3.0-13.7) และเพิ่มขึ้นในกลุ่มคนที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี (OR 20.4; CI 4.6-90.1) Wise และคณะ⁶ รายงานการเกิด Achilles tendonitis เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีน้อยกว่า 60 ปี (OR 1.6; CI 1.1-2.5) และกลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี (OR 8.3; CI 5.4-12.8) พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แต่ในขณะเดียวกันก็มีรายงานที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี กับการเกิด tendon disorder จากยากลุ่ม FQs เช่นกัน¹⁴ ดังนั้นจากข้อมูลในปัจจุบันกลุ่มผู้สูงอายุจึงจัดเป็นกลุ่มที่ต้องระวังเป็นพิเศษหลังได้รับยากลุ่ม FQs อาจเนื่องมาจากการทำงานของไต ความแข็งแรงหรือความยืดหยุ่นของเส้นเอ็นลดลงตามอายุที่มากขึ้น¹⁵

ปัจจัยของชนิดยากลุ่ม FQs

สมมติฐานของการเกิด tendinopathy จากยากลุ่ม FQs เชื่อว่าน่าจะมีผลจากยาทั้งกลุ่มมากกว่าเกิดจากยาตัวใดตัวหนึ่ง แต่ความรุนแรงของการเกิด ความผิดปกติอาจสัมพันธ์กับโครงสร้างบางส่วน เช่น พบรายงานการเกิด Achilles tendon ที่น่าจะเกี่ยวข้องกับตำแหน่ง R-7 ที่ โครงสร้างหลัก ดังนั้น ยา fteroxacin, pefloxacin, levofloxacin, ofloxacin มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง R-7 คือ methyl piperadiny ซึ่งแสดงความเป็นพิษต่อ tendon มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีหมู่แทนที่คือ piperadiny เช่น enoxacin, norfloxacin, ciprofloxacin¹⁶ Van der Linden และคณะ¹⁷ พบว่า ofloxacin มีความเสี่ยงสูงสุดที่ทำให้เกิด tendinitis (any area) (RR 4.9; CI 1.57-15.06) และเฉพาะตำแหน่ง Achilles tendinitis (RR 10.1; CI 2.20-46.04) ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากยา ciprofloxacin และ ยา norfloxacin เมื่อเปรียบ

เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยากลุ่ม FQs แต่ในขณะเดียวกัน Seeger JD และคณะ¹⁸ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างยากลุ่ม FQs คือ ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin กับความเสี่ยงในการเกิด Achilles tendon rupture

ปัจจัยของการได้รับยากลุ่ม CS ร่วมกับยากลุ่ม FQs

Wise และคณะ⁶ รายงานความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดความผิดปกติที่ tendon ในกลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม FQs และยากลุ่ม CS ร่วมกัน (OR 9.1; 95% CI 4.6-18.0) และในกลุ่มที่ได้รับเฉพาะยากลุ่ม FQs (OR 3.2; 95% CI 2.3-4.4) ในขณะที่มีหลายการศึกษาให้ผลไปในทางเดียวกัน^{12,15,19}

นอกจากนี้ยังมีการกล่าวถึงปัจจัยการทำงานของไตที่ลดลง เนื่องจากยากลุ่ม FQs ส่วนใหญ่ถูกกำจัดออกผ่านทางไตเป็นหลัก ดังนั้นเมื่อไตทำงานลดลงจึงเพิ่มระดับยาในเลือดและระยะเวลาสัมผัสยา ส่งผลต่อการเกิด tendinopathy ได้^{15,20} หรือพบการเกิดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ อาจอธิบายจากการที่ได้รับยากลุ่ม CS ร่วมในการรักษาเพื่อกดภูมิคุ้มกัน⁵

การจัดการเมื่อเกิด tendinopathy จากยากลุ่ม FQs

เมื่อสงสัยการเกิดหรือพบอาการของ tendinopathy ควรหยุดยากลุ่ม FQs ทันที และรีบไปพบแพทย์เพื่อทำการวินิจฉัยและเริ่มการรักษาซึ่งขึ้นกับความรุนแรงที่พบ ในบางรายที่มีอาการฉีกขาดของเส้นเอ็นอาจต้องพิจารณาการผ่าตัดและการทำกายภาพบำบัดร่วมด้วย ทั้งนี้ไม่แนะนำให้กลับมาใช้ยากลุ่ม FQs อีกเพราะอาจทำให้อาการกำเริบซ้ำ^{9,15,21} แต่อย่างไรก็ตามรายงานการกลับมารับประทานยากลุ่ม FQs ต่อโดยการลดขนาดยายังมีข้อมูลจำกัดเฉพาะรายงานกรณีศึกษาเท่านั้น²²

บทสรุป

การเกิด tendinopathy จากยากลุ่ม FQs ถึงแม้จะมีโอกาสเกิดขึ้นน้อย แต่ควรระมัดระวังและสังเกตอาการอย่างใกล้ชิดหลังเริ่มรับประทานยา เพราะอาจจะเกิดได้ตั้งแต่การรับประทานยาครั้งแรก หรือเกิด

หลังจากหยุดยาไปแล้ว 18 เดือน โดยเฉพาะกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย เช่น กลุ่มผู้สูงอายุ กลุ่มที่ได้รับยา CS ร่วมกับการรับประทานยา FQs และควรหยุดรับประทานยาทันทีและไปพบแพทย์เมื่อสงสัยการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้

เอกสารอ้างอิง

1. Chambers HF, Deck DH. Sulfonamides, Trimethoprim, & Quinolones. In: Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB., editors. Basic and clinical pharmacology, 11th ed. New York: McGraw Hill. 2009; 815-22.
2. Oliphant CM, Green GM. Quinolones: a comprehensive review. *Am Fam Physician* 2002;65:455-64.
3. U.S. Food and Drug Administration. FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics. [cited 2018 May 14]. Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/NewsroomPressAnnouncements/ucm513183.htm>.
4. Kim GK. The risk of fluoroquinolone-induced tendinopathy and tendon rupture what does the clinician need to know? *J Clin Aesthet Dermatol* 2010;3:49-54.
5. Bidell MR, Lodise TP. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: does levofloxacin pose the greatest risk? *Pharmacotherapy* 2016;36:679-93.
6. Wise BL, Peloquin C, Choi H, Lane NE, Zhang Y. Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders. *Am J Med* 2012;125:23-8.
7. Tsai WC, Hsu CC, Chen CP, Chang HN, Wong AM, Lin MS, et al. Ciprofloxacin up-regulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. *J Orthop Res* 2011;29:67-73.
8. Childs SG. Pathogenesis of tendon rupture secondary to fluoroquinolone therapy. *Orthop Nurs* 2007;26:175-82.
9. Smith JD1, Irwin RW, Wolff ET. Two unique cases of ciprofloxacin-associated avulsion of ligament and tendon. *Am J Phys Med Rehabil* 2018;97:33-36.
10. Sendzik J, Lode H, Stahlmann R. Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:194-200.
11. Stephenson AL, Wu W, Cortes D, Rochon PA. Tendon injury and fluoroquinolone use: a systematic review. *Drug Saf* 2013;36:709-21.
12. Corrao G, Zambon A, Bertu L, Mauri A, Paleari V, Rossi C, et al. Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment: a case-control study. *Drug Saf* 2006;29:889-96.
13. Van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HM, Rowlands S, Stricker BH. Increased risk of Achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch Intern Med* 2003;163:1801-7.
14. Hori K, Yamakawa K, Yoshida N, Ohnishi K, Kawakami J. Detection of fluoroquinolone-induced tendon disorders using a hospital database in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21: 886-9.
15. Lewis T, Cook J. Fluoroquinolones and tendinopathy: a guide for athletes and sports clinicians and a systematic review of the literature. *J Athl Train* 2014;49:422-7.
16. Kaleagasioglu F, Olcay E. Fluoroquinolone-Induced tendinopathy: etiology and preventive measures. *Tohoku J Exp Med* 2012;226:251-8.
17. Van der Linden PD, van de Lei J, Nab HW, Knol A, Stricker BH. Achilles tendinitis associated with fluoroquinolones. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48:433-7.

18. Seeger JD, West WA, Fife D, Noel GJ, Johnson LN, Walker AM. Achilles tendon rupture and its association with fluoroquinolone antibiotics and other potential risk factors in a managed care population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15:784-92.
19. Van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HG, Stricker BH. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ* 2002;324:1306-7.
20. Kato A, Ishigaki S, Yasuda H. Levofloxacin-associated Achilles tendinitis in a patient with chronic kidney disease stage 5. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:318-9.
21. Muzi F, Gravante G, Tati E, Tati G. Fluoroquinolones-induced tendinitis and tendon rupture in kidney transplant recipients: 2 cases and a review of the literature. *Transplant Proc* 2007;39:1673-5.
22. Khaliq Y, Zhanel GG. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis* 2003;36:1404-10.

Medication Safety

คอลัมน์นี้นำเสนอบทความจากประสบการณ์และความรู้ที่ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช นำมาแบ่งปันแก่เภสัชกรโรงพยาบาลและบุคลากรที่สนใจ เพื่อให้เกิดการขยายความรู้ด้านต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับ Medication Safety และยินดีเปิดรับบทความจากเภสัชกรโรงพยาบาลอื่นๆ ที่สนใจส่งเข้าร่วมแบ่งปันด้วย โดยมุ่งหวังที่จะส่งเสริมให้เภสัชกรมีบทบาทในการทำให้เกิดความปลอดภัยจากการใช้ยาได้กว้างขวางยิ่งขึ้น

ภาวะ Diabetic Ketoacidosis จากยากลุ่ม SGLT2 inhibitors

ณัฐวดี รักไพรสุเทพสิริ, ภ.บ.*; จันทพร ก้องวัชรพงศ์, ภ.บ. (ปริบาลเภสัชกรรม), BCP (Pharmacotherapy)*

บทนำ¹⁻⁵

ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors เช่น canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, luseogliflozin เป็นยารักษาเบาหวานชนิดที่ 2 กลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium glucose co-transporter type 2 (SGLT2) ที่บริเวณท่อไตส่วนต้น (proximal convoluted tubule) ของหน่วยไต (nephron) จึงส่งผลให้ไม่สามารถดูดกลับน้ำตาลจากปัสสาวะได้ ปริมาณน้ำตาลที่ถูกขับออกทางปัสสาวะจึงเพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ และทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง อย่างไรก็ตามยากลุ่ม SGLT2 inhibitors อาจทำให้เกิดผลข้างเคียง เช่น การติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ เป็นต้น ตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวานทั้ง American Diabetes Association (ADA), the European Association for the Study of Diabetes (EASD) และแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวานของประเทศไทย ปี พ.ศ. 2560 แนะนำให้ยากลุ่มนี้เป็นยาทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin แล้ว ยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ตามเป้าหมาย

ภายหลังจากยาในกลุ่มนี้ออกจำหน่าย มีรายงานว่าผู้ป่วยบางรายเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนจากเบาหวาน (diabetic ketoacidosis; DKA) แม้อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวจะมีโอกาสเกิดขึ้นไม่มากแต่อาจนำไปสู่อันตรายถึงชีวิตได้ ในปี พ.ศ. 2558 องค์การ EMA (European Medicines Agency) องค์การ FDA ของสหรัฐอเมริกา และองค์การ Health Canada ได้ ประกาศเตือนให้ระวังถึง การเกิด DKA จากกลุ่มยา SGLT2 inhibitors

ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยเบาหวาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งเภสัชกร จึงมีบทบาทสำคัญที่จะช่วยให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงที่อาจทำให้เกิด DKA รวมทั้งแนวทางการป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว

ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา⁶⁻⁷

ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium glucose co-transporter type 2 (SGLT2) ซึ่งเป็นตัวขนส่งกลูโคส (glucose transporter) ทำ

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

หน้าที่พากลูโคสที่กรองผ่าน glomerulus กลับเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดในร่างกาย ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors จึงลดการดูดกลับของกลูโคสที่ไต เพิ่มการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะ ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง

จากการศึกษารูปแบบการวิเคราะห์ห่อหุ้ม (meta-analysis) ของการศึกษา 2 ฉบับ แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors เมื่อเทียบกับยาหลอก ว่าสามารถลดระดับของ hemoglobin A1c (HbA1c) โดยเฉลี่ยได้ร้อยละ 0.44-0.96 นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่รับประทานยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors มีน้ำหนักลดลง 1.6-2.8 กิโลกรัม และความดันโลหิตลดลง โดยเฉลี่ยความดันช่วงหัวใจบีบตัวลดลง 3.77 mmHg และความดันช่วงหัวใจคลายตัวลดลง 1.75 mmHg อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันมีรายงานถึงอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ที่ใช้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors มากขึ้น เช่น การติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ การเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หรือการเกิด DKA โดยที่ระดับน้ำตาลในเลือดไม่สูง ซึ่งแม้ว่าการเกิด DKA จะเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบไม่มากนัก แต่รุนแรงและอาจนำไปสู่อันตรายถึงแก่ชีวิตได้

ภาวะ DKA และกลไกการเกิด DKA จากยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors⁸

ภาวะ DKA พบได้บ่อยในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ และอาจพบในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ โดยผู้ป่วยจะมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงร่วมกับมีระดับของอินซูลินในร่างกายต่ำ ภาวะนี้มักทำให้เกิดอาการผิดปกติอย่างรุนแรงและอาจเป็นอันตรายต่อชีวิตได้ เนื่องจากเมื่อร่างกายมีระดับอินซูลินต่ำลง จะทำให้เซลล์ไม่สามารถนำกลูโคสไปใช้ได้ จึงเกิดกระบวนการสลายเนื้อเยื่อไขมัน เพื่อผลิตกรดไขมันอิสระสำหรับเป็นแหล่งพลังงานทดแทนกลูโคสที่เซลล์ต่างๆ ในร่างกายไม่

สามารถนำมาใช้ได้ กรดไขมันอิสระจะถูกเมแทบอลิซึมโดยเซลล์ตับให้กลายเป็น Acetyl CoA และ ketone bodies ผ่านกระบวนการ β -oxidation เพื่อใช้เป็นพลังงานภายในเซลล์ต่างๆ ซึ่ง ketone bodies จะมีคุณสมบัติเป็นกรด หากมีการคั่งของ ketone bodies จำนวนมากในร่างกายจะทำให้เกิด DKA ได้

โดยปกติแล้วผู้ป่วยที่มีภาวะ DKA จะมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงชัดเจน (marked hyperglycemia) โดยวินิจฉัยจากระดับน้ำตาลในเลือด >250 mg/dL (ทั่วไปมักพบระดับน้ำตาลในเลือดโดยเฉลี่ย 350-800 mg/dL) และมีภาวะขาดน้ำอันเกิดจากภาวะ osmotic diuresis จากการมีกลูโคสในเลือดสูงร่วมกับมีภาวะระดับคีโตนในเลือดสูง อย่างไรก็ตาม ภาวะ DKA สามารถเกิดขึ้นได้แม้ระดับน้ำตาลในเลือด >250 mg/dL เรียกว่าการเกิดภาวะ Euglycemic Diabetic Ketoacidosis (EuDKA) โดยวินิจฉัยจากระดับน้ำตาลในเลือด ≤ 200 mg/dL ร่วมกับมีภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน ได้แก่ ระดับ HCO_3^- ในหลอดเลือดดำ ≤ 15 mmol/L และ/หรือ pH ในหลอดเลือด < 7.3 ร่วมกับมีภาวะระดับคีโตนในเลือดหรือในปัสสาวะสูง

กลไกการเกิด DKA จากยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors คือ ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors มีผลต่อดับอ่อนโดยลดการหลั่งอินซูลินจาก beta cell และกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนกลูคาγονจาก alpha cell ให้เพิ่มขึ้น ทำให้เซลล์ต่างๆ นำกลูโคสจากเลือดไปใช้ได้ลดลง จึงเกิดกระบวนการสลายไขมันเพื่อใช้เป็นพลังงานทดแทน ทำให้เกิดกรดไขมันอิสระมากขึ้น ส่งผลให้เกิดการสร้าง ketone bodies มากขึ้น และยาเพิ่มการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะ ระดับกลูโคสในเลือดจึงลดลง นอกจากนั้นยาเพิ่มการดูดกลับ ketone bodies จากปัสสาวะได้ จึงมักพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ของ DKA จากยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors แบบ EuDKA

นอกจากนี้ ยังไม่สามารถวินิจฉัยภาวะ ketosis

จาก urine ketone ได้ เนื่องจากยาทำให้คีโตนถูกดูดกลับมากขึ้นที่ท่อไต จึงทำให้การวินิจฉัย DKA ลำบากจนเป็นอันตราย และจากรายงานอาการไม่พึงประสงค์พบว่าผู้ที่เกิด DKA ประมาณร้อยละ 50 พบใน 2 เดือนแรกของการใช้ยากกลุ่ม SGLT₂ inhibitors แต่บางรายอาจเกิดหลังหยุดใช้ยาไม่นาน และผู้ที่เกิด DKA ร้อยละ 30 จะเกี่ยวข้องกับการนำยาไปใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งมีโอกาสการเกิด DKA ได้บ่อย ซึ่งยาในกลุ่มนี้ไม่ได้มีข้อบ่งใช้กับโรคเบาหวานชนิดที่ 1

อาการและอาการแสดงของภาวะ DKA⁹

อาการ

คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้อง กระหายน้ำ หายใจลำบาก สับสน อ่อนล้าผิดปกติ ง่วงนอน อาจพบลมหายใจมีกลิ่น acetone หากรุนแรงอาจซึมหมดสติได้

อาการแสดง

1. ระดับน้ำตาลในเลือด >250 mg/dL แต่

ในกรณี EuDKA อาจพบระดับน้ำตาลในเลือด ≤200 mg/dL

2. มีภาวะกรดเมตาบอลิกชนิด anion gap กว้าง

- pH <7.3

- serum bicarbonate ≤15 mmol/L

- anion gap >12 mmol/L

3. ตรวจพบคีโตนในเลือดหรือปัสสาวะ

ปัจจัยเสี่ยงและแนวทางการป้องกันการเกิด DKA จากยากกลุ่ม SGLT₂ inhibitors^{8,10-11}

จากการทบทวนข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการเกิด DKA จากยากกลุ่ม SGLT₂ inhibitors โดยคณะกรรมการ PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) และสมาคมแพทยต่อมไร้ท่อ ประเทศแคนาดา พบปัจจัยเสี่ยงของการเกิด DKA จากยากกลุ่ม SGLT₂ inhibitors และได้แนะนำแนวทางการป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ปัจจัยกระตุ้นการเกิด DKA จากยากกลุ่ม SGLT₂ inhibitors และแนวทางการป้องกัน

ปัจจัยกระตุ้นการเกิด DKA	แนวทางการป้องกันการเกิด DKA*
ภาวะเจ็บป่วยเฉียบพลัน (acute illness) เช่น การติดเชื้อ ลำไส้อักเสบ หรือเกิดภาวะกลัมน้ำใจหรือสมองขาดเลือด	- หยุดยา - เริ่มยาอีกครั้ง เมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้นและสามารถรับประทานอาหารได้ตามปกติ
การผ่าตัดรักษาโรคอ้วน (bariatric surgery)	- หยุดยา ขณะที่ผู้ป่วยต้องรับประทานอาหารที่มีส่วนประกอบของคาร์โบไฮเดรตน้อย เพื่อเตรียมตัวก่อนผ่าตัด - ประเมินผู้ป่วยหลังผ่าตัดอีกครั้ง
การผ่าตัดใหญ่ (major surgical procedures)	- หยุดยา 3 วัน ก่อนผ่าตัด - เริ่มยาอีกครั้ง เมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้นและสามารถรับประทานอาหารได้ตามปกติ
ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะขาดน้ำอย่างรุนแรง (dehydration) เช่นการออกกำลังกายอย่างหนัก หรือมีการเตรียมทำการส่องกล้องตรวจลำไส้	- หยุดยา จนกว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะขาดน้ำแล้วจึงกลับมาเริ่มยาอีกครั้ง
ผู้ป่วยต้องรับประทานอาหารที่มีส่วนประกอบของคาร์โบไฮเดรตน้อย (low-carbohydrate diet)	- หยุดยา จนกระทั่งรับประทานอาหารปกติ
ผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมาก (excessive alcohol intake)	- หยุดยาทันที - เริ่มยาอีกครั้ง เมื่อผู้ป่วยไม่ได้ดื่มแอลกอฮอล์แล้ว

*ควรมีการให้ insulin ในผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง

บทบาทของเภสัชกรในการป้องกันการเกิด DKA จากยากกลุ่ม SGLT2 inhibitors

บทบาทของเภสัชกรผู้ป่วยนอก คือ การประเมินผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ DKA สูงขึ้น เช่น ผู้ป่วยกำลังจะเข้ารับการผ่าตัด ผู้ป่วยที่ต้องงดน้ำอาหาร หรือผู้ป่วยที่มีการเตรียมการส่งกลองตรวจลำไส้ พร้อมแนะนำแนวทางการปฏิบัติและจัดการอย่างเหมาะสม เช่น การหยุดยากกลุ่ม SGLT2 inhibitors รวมทั้งการแนะนำผู้ป่วยให้ทราบถึงอาการของ DKA พร้อมทั้งแนะนำการดูแลเบื้องต้น เช่น การดื่มน้ำเปล่าบ่อยๆ ในปริมาณที่มากพอ และส่งต่อเพื่อรับการรักษาในโรงพยาบาลทันทีหากมีอาการรุนแรง หรือกรณีพบผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้กับ DKA ถึงแม้จะมีระดับน้ำตาลในเลือดที่ไม่สูงมากนัก ร่วมกับมีประวัติการได้รับยากกลุ่ม SGLT2 inhibitors

บทบาทของเภสัชกรผู้ป่วยใน ร่วมกับทีมแพทย์ในการประเมิน วินิจฉัย และดูแลผู้ป่วยอย่างเร่งด่วน ในผู้ป่วยมีอาการเข้าได้กับ DKA ถึงแม้จะมีระดับน้ำตาลในเลือดที่ไม่สูงมากนัก รวมถึงการหยุดยา SGLT2 inhibitors แบบชั่วคราวหรือถาวรในผู้ที่สงสัยว่าอาจมีภาวะ DKA หรือในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิง อายุ 28 ปี น้ำหนัก 68 กิโลกรัม สูง 140 เซนติเมตร BMI 34.7 กิโลกรัม/เมตร² มาด้วยคลื่นไส้ อาเจียนมาก ปวดท้อง 4 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติความเจ็บป่วยในปัจจุบัน

4 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยคลื่นไส้ อาเจียนมาก กินไม่ได้ ปวดเสบท้อง อ่อนเพลีย น้ำหนักลด 5 กิโลกรัม โดยสังเกตว่าเริ่มมีอาการหลัง

จากได้รับยา liraglutide เมื่อวันที่ 30 เมษายน 2560 หลังจากหยุดยาวันที่ 24 พฤษภาคม 2560 อาการยังไม่ดีขึ้น จึงมาพบแพทย์อีกครั้ง

ก่อนหน้านี้มีประวัติเคยได้รับยา liraglutide เมื่อวันที่ 8 พฤศจิกายน 2559 แล้วมีคลื่นไส้ อาเจียนมาก จึงหยุดยา วันที่ 17 กุมภาพันธ์ 2560 หลังจากหยุดยา อาการดีขึ้น

ประวัติความเจ็บป่วยในอดีตและยาที่ใช้

1. DM type II (early onset) with DN with PDR ได้รับการวินิจฉัยเมื่อเดือนกุมภาพันธ์ 2559 ขณะนั้นผู้ป่วยอายุ 27 ปี และมาโรงพยาบาลด้วยเรื่องตามัว ตรวจพบ PDR, retinal detachment, HbA1c 14.6% ตรวจร่างกายพบ

- Acanthosis nigrican,

- Diabetic retinopathy S/P PRA BE + intravitreal avastin injection,

- Diabetic nephropathy MUA/Cr 1428.9 (8/11/59)

2. Hashimoto thyroiditis [TSH 63.5 mU/L (0.27-4.20), FT4 7.28 (12-22.0), T3 1.46 (1.3-3.1) (15/10/59)]

3. ความดันโลหิตสูง ค่าความดันโลหิต (base-line BP) อยู่ในช่วง 120/70-130/80 mmHg

4. ระดับไขมันในเลือดสูง

5. ภาวะอ้วน

6. โรคหอบหืด และภูมิแพ้

รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ

- insulin mixtard 30 HM penfill 14-0-12 unit SC

- metformin (850) 1x2 po pc

- atorvastatin (40) 1x1 po pc

- sitagliptin (100) 1x1 po pc

- dapagliflozin (10) 1x1 po pc
- enalapril (5) 1x2 po pc
- levothyroxine (100) 1x1 po pc

ประวัติครอบครัว

- บิดาเป็นเบาหวานเมื่ออายุ 47 ปี

ประวัติทางสังคม

- ปฏิเสธประวัติการดื่มสุราหรือสูบบุหรี่

ประวัติการแพทย์

- ปฏิเสธการแพ้ยาและอาหาร

ผลการตรวจร่างกาย

Vital signs: T 37°C, P 80/min, RR 20/min, BP 169/96 mmHg

Physical examination:

- Skin: Acanthosis nigricans at posterior of neck, no abdominal striae, diabetic shin spot both legs, slow skin turgor, dry mucous membranes

- Head/Face: Normal
- Eye/ENT: Normal
- Neck: Normal
- Heart: JVP 1 cm above sternal angle, PMI at 5th ICS MCL, no heaving/ thrill, normal S1S2, no murmur
- Lungs: equal breath sound
- Abdomen: normal bowel sound, soft, mild tenderness at epigastrium, liver and spleen not palpable
- Extremities: Normal
- Nervous system: Normal
- Lymph nodes: None

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- Blood glucose 165 mg/dL, Na 138 mEq/L, K 3.8 mEq/L, Cl 102 mEq/L, HCO₃ 15 mmol/L, BUN 14.9 mg/dL, Cr 0.50 mg/dL, Ketone 3.6 mmol/L, Lactate 1.0 mmol/L
- Arterial blood gas: pH 7.31, pCO₂ 38.60, pO₂ 80.50, HCO₃ 20.6

การวินิจฉัย

Euglycemic Diabetic Ketoacidosis (EuDKA)

อภิปราย

ผู้ป่วยหญิงอายุ 28 ปี มีโรคประจำตัวเป็นโรคเบาหวาน มาด้วยอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียนมาก ร่วมกับตรวจร่างกายพบภาวะขาดน้ำ (hypovolemia) (slow skin turgor, dry mucous membranes) และจากการสอบถามเพิ่มเติม ผู้ป่วยยืนยันว่ารับประทานยาเบาหวานทุกชนิด และฉีดอินซูลินสม่ำเสมอ ผลทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นพบ arterial blood gas: pH 7.3 และ HCO₃ ในเลือด 15 mmol/L จัดเป็น metabolic acidosis และเมื่อพิจารณาสาเหตุของการเกิดภาวะดังกล่าว จากการคำนวณ anion gap (Na-[Cl+HCO₃]) จะได้ 21 mmol/L ซึ่งมากกว่าค่าปกติคือ 12 mmol/L จัดเป็น pure wide anion gap metabolic acidosis หมายความว่า ภาวะเลือดเป็นกรดอาจมีสาเหตุจากการที่มีกรดบางชนิดในร่างกายเพิ่มขึ้น โดยเมื่อพิจารณาระดับ lactate 1.0 mmol/L และ ketone 3.6 mmol/L ในกระแสเลือดร่วมด้วย จากข้อมูลเบื้องต้นสามารถตัดสาเหตุอื่นๆ ที่อาจมีอาการแสดงคล้ายกับผู้ป่วยร่วมกับมีภาวะ metabolic acidosis ได้ เช่นภาวะ lactic acidosis จากยา metformin เนื่องจากระดับ lactate

ในผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้สูงกว่าค่าปกติซึ่งควรอยู่ในช่วง 0.5–2.2 mmol/L (เกณฑ์ที่ใช้วินิจฉัยภาวะ lactic acidosis จากยา metformin คือ ระดับ lactate >5 mmol/L ร่วมกับมี pH <7.35) และเมื่อพิจารณาระดับ ketone พบว่าสูงกว่าค่าปกติที่ควรอยู่ในช่วง 0–0.6 mmol/L ดังนั้นเมื่อพิจารณาจากอาการแสดงและผลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยรายนี้จึงเข้าได้กับภาวะ ketoacidosis มากที่สุด โดยสาเหตุของการเกิดภาวะ ketoacidosis ในผู้ป่วยรายนี้ที่น่าจะเป็นไปได้มากที่สุดคือภาวะ EuDKA

เนื่องจากผู้ป่วยมีประวัติการใช้ยา SGLT2 inhibitor คือ dapagliflozin ร่วมกับมีปัจจัยกระตุ้นการเกิดภาวะ DKA ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียนมาก ซึ่งอาจเป็นอาการข้างเคียงจากการได้รับยา liraglutide ร่วมด้วย จนรับประทานอาหารไม่ได้และมีภาวะขาดน้ำร่วมด้วย และเมื่อเจาะระดับน้ำตาลได้ 165 mg/dL ซึ่งน้อยกว่า 200 mg/dL ตามเกณฑ์วินิจฉัย EuDKA

สำหรับการรักษาภาวะดังกล่าวใช้หลักการเดียวกับ DKA และพิจารณาให้หยุดยา dapagliflozin หลังจากนั้นเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาจนภาวะ

DKA ดีขึ้นแล้วแพทย์พิจารณาเริ่มยา dapagliflozin ใหม่อีกครั้ง พบว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะ DKA อีก นอกจากนี้เภสัชกรได้ให้คำแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการแสดงปัจจัยกระตุ้นการเกิดภาวะ DKA รวมทั้งแนวทางแก้ไขให้ผู้ผู้ป่วยรับทราบ เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวในอนาคต

บทสรุป

ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors เป็นยารักษาเบาหวานที่มีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลได้ดี นอกจากนี้ยังมีประโยชน์ในการลดน้ำหนักตัวและระดับความดันโลหิต ถึงแม้ว่ารายงานการเกิด DKA จากยากลุ่ม SGLT2 inhibitors จะเกิดขึ้นน้อยสำหรับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และอาจจะเกิดเป็นแบบ EuDKA แต่ก็สามารถเกิดขึ้นได้ในกรณีที่มีปัจจัยมากระตุ้น ซึ่งเมื่อทราบถึงปัจจัยที่กระตุ้นการเกิดแล้ว เราสามารถมีแนวทางปฏิบัติเพื่อป้องกันและลดอัตราการเกิด DKA ได้ นอกจากนี้การแนะนำให้ผู้ป่วยทราบถึงอาการของ DKA ซึ่งถ้าเกิดขึ้นให้กลับมาพบแพทย์ทันทีจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตจากภาวะดังกล่าวได้

เอกสารอ้างอิง

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2017;40 (Suppl 1):S64–S74.
2. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018; 41:2669–701.
3. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2560. พิมพ์ครั้งที่ 3. ปทุมธานี: ร่มเย็น มีเดีย;2560.
4. Gian PF, Benedetta MB, Angleo A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. Diabetologia 2017;60:1385–89.
5. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. [online] 2015 [cited 2018 June 18]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm>.
6. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: systematic review and network

- meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(8): 783–94.
7. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for Type 2 Diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(4):262–74.
 8. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, et al. SGLT2 inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: clinical review and recommendations for prevention and diagnosis. *Clin Ther* 2016;38(12):2654–64.
 9. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Endocrine Practice* 2016;22(6):753–62.
 10. West K, Webb LA, Fenech M, Dhatariya K. Possible risk factors for the development of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor associated diabetic ketoacidosis in type 2 diabetes. *Br J Diabetes* 2016;16(2):78–81.
 11. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: a systematic review of diabetic ketoacidosis and related risk factors in the primary literature. *Pharmacotherapy* 2017;37(2):187–194.
 12. European Medicines Agency. Review of diabetes medicines called SGLT₂ inhibitors started. [online] 2015 [cited 2018 June 18]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_20/Procedure_started/WC500187926.pdf.

คอลัมน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอข้อมูลทางวิชาการจากประสบการณ์การดำเนินงานด้านพิษวิทยาของฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งมีเภสัชกรอยู่ประจำตลอด 24 ชั่วโมง

พิษวิทยาของสารกำจัดวัชพืช 2,4-D

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

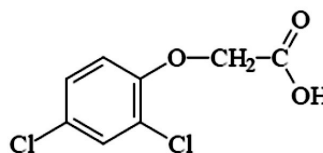
บทนำ¹⁻⁵

2,4-D เป็นสารกำจัดวัชพืชที่นิยมใช้ทั่วโลก รวมถึงประเทศไทยด้วย จากข้อมูลของสำนักควบคุมพืชและวัสดุการเกษตร กรมวิชาการเกษตร พบว่า ในปี พ.ศ. 2560 มีรายงานว่า 2,4-D ในรูปของอนุพันธ์ที่เรียกว่า 2,4-D dimethylammonium และ 2,4-D sodium salt เป็นสารกำจัดวัชพืชที่มีการนำเข้าเป็นอันดับ 3 และอันดับ 6 ตามลำดับ ทั้งนี้ 2,4-D dimethylammonium มีการจำหน่ายในรูปแบบของเหลว ตัวอย่างชื่อการค้า เช่น ดาราเอมิน (ความเข้มข้น 84 %) ไวดอล (ความเข้มข้น 84 %) ส่วน 2,4-D sodium salt มีการจำหน่ายในรูปแบบผง ตัวอย่างชื่อการค้า เช่น เอกโซไนต์ 95 ตรา หมาแดง (ความเข้มข้น 95 %) ไวทอกซ์โอโมน 95 (ความเข้มข้น 95 %)

จากรายงานผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารกำจัดวัชพืชของศูนย์พิษวิทยาศิริราช ประจำปี พ.ศ. 2560 พบรายงานผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก 2,4-D ร้อยละ 8 โดยที่ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 86) ได้รับพิษจาก 2,4-D โดยตั้งใจรับประทานเพื่อฆ่าตัวตาย และเกินครึ่งหนึ่ง (ร้อยละ 57) เกิดภาวะพิษที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง

คุณสมบัติทางเคมี^{1,2}

2,4-D มีชื่อทางเคมีว่า 2,4-dichlorophenoxyacetic acid เป็นสารกำจัดวัชพืชในกลุ่ม chlorophenoxy compounds มีสูตรเคมีคือ $C_8H_6Cl_2O_3$ มีโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในรูปที่ 1 มีลักษณะเป็นผลึกสีขาวหรือสีเหลือง มีกลิ่นเฉพาะตัว มีมวลโมเลกุลเท่ากับ 221.04 ละลายน้ำได้น้อยมาก (ละลายน้ำได้ดีขึ้นเมื่ออยู่ในรูปของอนุพันธ์ต่างๆ) ละลายได้ดีในตัวทำละลายอินทรีย์หลายชนิด เช่น acetone, ethanol, ether



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ 2,4-D²

พิษจลนศาสตร์^{2,3,6,7}

การดูดซึม เมื่อได้รับ 2,4-D เข้าทางปาก จะเกิดการดูดซึมผ่านระบบทางเดินอาหารได้อย่างรวดเร็วและสมบูรณ์ การสลายผ่านทางผิวหนัง มีรายงานว่า น้อยกว่าร้อยละ 6 ของปริมาณ 2,4-D ที่สัมผัส ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด

*หน่วยข้อมูลยาและพิษวิทยา งานวิชาการเภสัชกรรม ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

การกระจายตัว แอลบูมินในเลือดจับกับ 2,4-D ได้ดี และ 2,4-D จะมีการกระจายไปยังตับไต และสมอง แต่จะไม่เกิดการสะสมในชั้นไขมันในร่างกาย ปริมาตรการกระจายของ 2,4-D มีค่า 10.2 ลิตร

การขับออกจากร่างกาย ภายใน 96 ชั่วโมงหลังได้รับ 2,4-D เข้าทางปาก พบว่า 2,4-D จะถูกขับออกทางปัสสาวะมากกว่าร้อยละ 75 ของปริมาณที่รับประทาน ส่วนใหญ่ (มากกว่าร้อยละ 80) จะถูกขับออกในรูปแบบทางปัสสาวะ

ค่าครึ่งชีวิต 2,4-D มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ประมาณ 13-39 ชั่วโมง ขึ้นอยู่กับปริมาณสารที่ได้รับ และระยะเวลาที่สัมผัสสารนั้น

ทั้งนี้ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาพิษจลนศาสตร์ของ 2,4-D ในผู้ป่วยเด็ก สตรีมีครรภ์ ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายหรือตับวาย และผู้สูงอายุ

กลไกการเกิดพิษ^{3,6,8,9}

แม้จะยังไม่ทราบอย่างชัดเจน แต่อาจสรุปกลไกการเกิดพิษของ 2,4-D ที่อาจเป็นไปได้พอสังเขป ดังนี้

1. รบกวนการทำงานของระบบการสร้างสรรค์สื่อประสาทอะซิติลโคลีน (acetylcholine, Ach) เนื่องจาก 2,4-D มีโครงสร้างทางเคมีที่สามารถก่อตัวให้คล้ายกับอะซิติลโคเอ (acetyl CoA) เกิดเป็น 2,4-D-CoA เมื่อไปจับกับโคลีน (choline) กลายเป็น 2,4-D-Ach โดยทำหน้าที่แทนอะซิติลโคลีนไปจับกับตัวรับ และเกิดการตอบสนองที่ผิดปกติตามมา

2. ทำให้เกิดภาวะ uncoupling phosphorylation ในไมโทคอนเดรีย จึงเป็นสาเหตุของการเกิดไข้ และภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis)

3. ทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ใน

ร่างกาย เกิดการทำลายเซลล์

4. ขัดขวางการทำงานของ voltage-gated chloride channel ที่เซลล์กล้ามเนื้อลาย และส่งผลให้เซลล์ของกล้ามเนื้ออยู่ในภาวะ hyperpolarization และเกิดความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อ เช่น กล้ามเนื้ออ่อนแรง ตามมา

ขนาดที่ทำให้เกิดพิษ^{6,9}

ขนาดน้อยที่สุดที่ทำให้เกิดพิษในคน คือ 3 - 4 กรัม หรือ 40 - 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ขนาดน้อยที่สุดที่มีรายงานการเสียชีวิตในผู้ใหญ่ที่รับประทาน 2,4-D คือ 6.5 กรัม หรือ 80 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (มีรายงานตั้งแต่ 80 มิลลิกรัม/กิโลกรัม จนถึง 3 กรัม/กิโลกรัม)

อาการและอาการแสดง^{3,6,7,9}

ความเป็นพิษที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (mild to moderate toxicity) การรับประทาน 2,4-D ทำให้ผู้ป่วยเกิดการระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร อาการส่วนใหญ่จึงเป็นอาการทางด้านระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย เจ็บในช่องปากและลำคอ

ความเป็นพิษที่มีความรุนแรงมาก (severe toxicity) การรับประทาน 2,4-D ในปริมาณมาก อาจทำให้ผู้ป่วยมีผลในระบบทางเดินอาหาร ชีพจรช้า ม่านตาหดตัว โคมา ไข้ ความดันโลหิตต่ำ ชีพจรเต้นเร็ว ชีพจรเต้นช้า คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ (เช่น QT interval prolongation) กล้ามเนื้อเกร็ง (muscle rigidity) เกิดการสลายของกล้ามเนื้อลาย (rhabdomyolysis) เกิดภาวะเลือดเป็นกรด ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ไตวาย (renal failure) ภาวะการบาดเจ็บของปอดแบบเฉียบพลัน (acute lung injury) และระบบทางเดินหายใจล้มเหลว (respira-

tory failure)

การสัมผัส 2,4-D ผ่านทางผิวหนัง โดยส่วนมากจะทำให้เกิดการระคายเคืองในบริเวณดังกล่าว เนื่องจากการดูดซึมของ 2,4-D ผ่านทางผิวหนังนั้นค่อนข้างต่ำ

การสัมผัส 2,4-D ผ่านระบบทางเดินหายใจและเยื่อบุตา ซึ่งเกิดขึ้นขณะพ่นสารกำจัดวัชพืช อาจทำให้เกิดการระคายเคืองเยื่อบุในช่องจมูกจนถึงปอด และอาจทำให้เกิดอาการไอ หากพ่นเข้าตาอาจเกิดการระคายเคืองตา น้ำตาไหล อาการกลัวแสง (photophobia) อย่างไรก็ตามโดยทั่วไปอาการระคายเคืองเหล่านี้จะหายไปภายใน 2-3 วันหลังการสัมผัส

การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการเฝ้าระวังอาการของผู้ป่วย⁶⁻⁹

การทดลองในสัตว์พบว่า ความเข้มข้นของ 2,4-D ในเลือดไม่สัมพันธ์กับภาวะพิษที่เกิดขึ้น และในปัจจุบันยังไม่มี การตรวจวัดความเข้มข้นของ 2,4-D ทั้งในเลือดและในปัสสาวะเพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัย ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงจากการสัมผัส 2,4-D จึงควรได้รับการติดตามสัญญาณชีพ และการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ electrolytes, CBC, BUN, serum creatinine, liver enzymes, creatine kinase นอกจากนี้ควรตรวจทางระบบประสาท (neurologic exam) วัด pulse oximetry ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) และในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางระบบทางเดินหายใจอย่างมีนัยสำคัญ (significant respiratory symptoms) ควรถ่ายภาพรังสีทรวงอก (chest X-ray) ด้วย

การดูแลรักษาผู้ป่วย⁶⁻¹⁰

1. การช่วยเหลือฉุกเฉินและการรักษาประคับประคอง (emergency and supportive mea-

sures)

- ให้การช่วยเหลือทางด้านการหายใจ เช่น การใส่ท่อช่วยหายใจ (intubation) ในผู้ป่วยที่มีการหายใจที่ผิดปกติ (อาจเกิดจากการสำลัก) หรือผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัว

- ให้สารน้ำที่เป็นไอโซโทนิค (isotonic) เช่น NSS 10-20 มิลลิลิตร/กิโลกรัม เมื่อผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำ (อัตราเร็วในการให้ขึ้นกับการประเมินสภาวะผู้ป่วยของแพทย์ผู้ดูแล) อาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นได้ การแก้ไขอิเล็กโทรไลต์ที่ผิดปกติ

2. การชำระสิ่งปนเปื้อน (decontamination)

- ให้ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) 50 กรัม (ในเด็กให้ 1 กรัม/กิโลกรัม) ในกรณีที่ผู้ป่วยรับประทาน 2,4-D ก่อนมาถึงโรงพยาบาลไม่เกิน 1 ชั่วโมง เนื่องจากจะให้ผลดีที่สุด ในขณะที่ 2,4-D ยังไม่ถูกดูดซึม ทั้งนี้ผู้ป่วยที่ซึมหรือไม่รู้สึกตัว ห้ามให้ผงถ่านกัมมันต์ ยกเว้นว่าผู้ป่วยได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจก่อน จึงให้ผงถ่านกัมมันต์ได้ เพื่อป้องกันผู้ป่วยไม่ให้เกิดการสูดสำลักจนทำให้ปอดอักเสบ

- ให้การดูแลผู้ป่วยที่สัมผัส 2,4-D ได้แก่ ให้ผู้ป่วยถอดเสื้อผ้าและรองเท้าที่ปนเปื้อนออกทันที ล้างตามตัวและสระผมให้สะอาด หากสัมผัส 2,4-D ที่เยื่อบุตา ต้องล้างตาทันทีด้วยน้ำสะอาดอย่างน้อย 15 นาที (กรณีที่ผู้ป่วยใส่คอนแทคเลนส์ จะต้องถอดคอนแทคเลนส์ออกก่อน)

3. การรักษาจำเพาะด้วยยาต้านพิษ (specific therapy)

ไม่มียาต้านพิษจำเพาะ (specific antidote)

4. การเร่งการขับออก (enhanced elimination)

แม้ว่าการทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง (urine alkalization) อาจช่วยเร่งการขจัด 2,4-D ออกจากไต

แต่ในทางปฏิบัติอาจพิจารณาทำ urine alkalization ในช่วงเริ่มต้นการรักษาเฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยรับประทาน 2,4-D แล้วเกิดภาวะพิษที่มีความรุนแรงมาก ซึ่งอาจจะมีหรือไม่มีภาวะเลือดเป็นกรด ร่วมด้วย

การทำ urine alkalization สามารถทำได้โดยการผสม 7.5% sodium bicarbonate 150 มิลลิลิตร ใน D5W 1000 มิลลิลิตร หยดทางหลอดเลือดดำในอัตรา 2-3 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมง (อาจให้ช้าลงในรายผู้สูงอายุ ผู้ป่วยโรคหัวใจ และผู้ป่วยโรคไต) ติดตาม urine pH ให้อยู่ในระดับ 7.5-8 ระวังภาวะต่างในเลือด รักษา serum pH ไม่ให้เกิน 7.55 ทั้งนี้การทำ urine alkalization ให้ประสบผลสำเร็จต้องระวังไม่ให้เกิดการขับไฮโดรเจนไอออนออกมาในปัสสาวะ ซึ่งพบในผู้ป่วยที่มีภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ (ภาวะนี้จะเกิดการดูดซึมกลับของโปแตสเซียมที่ไตเพื่อแลกเปลี่ยนกับไฮโดรเจนไอออน ซึ่งจะถูกขับออกมาในปัสสาวะ) ดังนั้นในขณะที่ทำ urine alkalization จึงต้องเฝ้าระวังให้โปแตสเซียมในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติด้วย

สำหรับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) นั้น ไม่มีประโยชน์ในการเร่งการขจัด 2,4-D ออก เนื่องจาก 2,4-D สามารถจับกับแอลบูมินได้ดี จึงไม่ถูกขจัดออกด้วย hemodialysis อย่างไรก็ดีตามหากผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลัน แพทย์สามารถพิจารณาทำ hemodialysis ได้ตามข้อบ่งชี้

การกำซาบเลือดด้วยแกนผงถ่าน (hemoperfusion) อาจมีประโยชน์ในการเร่งการขจัด 2,4-D เนื่องจาก 2,4-D มีปริมาตรการกระจายน้อย ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพในคน

การดูแลผู้ป่วยที่สัมผัส 2,4-D ทางการหายใจ (inhalation exposure) แนะนำให้ออกซิเจนในผู้ป่วยที่มีอาการหายใจลำบาก (respiratory dis-

tress) และพ่นยาขยายหลอดลมกลุ่ม beta adrenergic agents ในผู้ป่วยที่มีหลอดลมหดเกร็ง (bronchospasm) ตัวอย่างคำแนะนำวิธีการพ่นยาขยายหลอดลมกลุ่มดังกล่าว ได้แก่ การเจือจาง salbutamol 2.5-5 มิลลิกรัม ใน NSS 2-4.5 มิลลิลิตร บริหารยาผ่านเครื่องพ่นละออง (nebulizer) ทุก 20 นาที ถ้าบริหารยา 3 ครั้งแล้วผู้ป่วยยังตอบสนองได้ไม่เต็มที่ แพทย์สามารถพิจารณาบริหารยาผ่านเครื่องพ่นละอองแบบต่อเนื่อง (continuous nebulization) ได้ ด้วยขนาดยา 10-15 มิลลิกรัม/ชั่วโมง

การดูแลผู้ป่วยที่สัมผัส 2,4-D ทางตา (eye exposure) ผู้ป่วยที่มีอาการระคายเคืองตา ปวดตา น้ำตาไหล หรือตากลัวแสง (photophobia) ควรได้รับการตรวจตาโดยจักษุแพทย์

การดูแลผู้ป่วยที่สัมผัส 2,4-D ทางผิวหนัง (dermal exposure) ให้การรักษาด้วย standard topical therapy เช่น หากผู้ป่วยมีอาการระคายผิวหนัง อาจรักษาด้วย triamcinolone cream 0.1% หรือหากผู้ป่วยมีแผลไหม้ (burn) อาจรักษาด้วย silver zinc sulfadiazine cream กรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction) อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย topical หรือ systemic antihistamines และ/หรือ corticosteroids (เช่น การให้ chlorpheniramine 10 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และ/หรือ dexamethasone 5 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ)

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 26 ปี น้ำหนัก 45 กิโลกรัม ภูมิลำเนา จังหวัดตาก

อาการสำคัญที่นำผู้ป่วยมาโรงพยาบาล: ตั้งใจรับประทานสารกำจัดวัชพืช ที่ฉลากระบุชื่อการค้า “หมาแดง-น้ำ” ชื่อสามัญ 2,4-D dimethyl-

ammonium 84% w/v กลุ่มสารเคมี phenoxy-carboxylic acid 2 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน: 2 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ตั้งใจรับประทานสารกำจัดวัชพืช 2,4-D dimethylammonium ซึ่งมีลักษณะเป็นสารละลายสีเหลือง ประมาณ 30 มิลลิลิตร เพื่อฆ่าตัวตาย หลังรับประทานมีอาการคลื่นไส้อาเจียน 4-5 ครั้ง เจ็บในช่องปากและลำคอ แต่ไม่พบแผลในปากและลำคอ

ประวัติในอดีต: ไม่มีโรคประจำตัวและไม่มีประวัติแพ้ยา

ตรวจร่างกายแรกพบ: ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี BP 135/78, HR 108, RR 20, T 37°C เสียงปอดปกติ ตรวจร่างกายอื่นปกติ

การรักษา:

- ผู้ป่วยไม่ได้รับการสวนล้างกระเพาะอาหาร (gastric lavage) และไม่ได้รับประทานผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal)
- เปิดเส้นเลือด ให้ NSS 1000 มิลลิลิตร อัตราเร็ว 83 มิลลิลิตร/ชั่วโมง เพื่อรักษาสมดุล electrolytes¹¹
- ได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและถ่ายภาพรังสีทรวงอก
- ส่งตรวจ CBC, BUN, serum creatinine, liver enzymes, electrolytes
- ติดตามอาการของผู้ป่วยและดูแลรักษาตามอาการ

การดำเนินโรค:

2 วันหลังรับประทาน 2,4-D dimethylammonium อาการของผู้ป่วยปกติดี CBC, BUN, serum creatinine, liver enzymes, electrolytes ปกติ ผลตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และภาพถ่ายรังสีทรวงอกปกติ แพทย์จึงส่งปรึกษาทางด้านจิตเวช ก่อนอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้าน

อภิปราย:

ผู้ป่วยตั้งใจรับประทานสารกำจัดวัชพืชชื่อสามัญ 2,4-D dimethylammonium 84% w/v ประมาณ 30 มิลลิลิตร (คิดเป็น 2,4-D 20.93 กรัม¹² ซึ่งเป็นขนาดที่มากกว่าขนาดน้อยที่สุดที่มีรายงานการเสียชีวิตในผู้ใหญ่) กลุ่มสารเคมี phenoxy-carboxylic acid มีชื่อเรียกอีกชื่อก็คือ chlorophenoxy compounds ดังที่กล่าวไว้แล้วข้างต้น (ในหัวข้อคุณสมบัติทางเคมี) หากพิจารณาจากอาการของผู้ป่วยแสดงให้เห็นถึงความเป็นพิษที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (mild to moderate toxicity) แพทย์ไม่ได้สวนล้างกระเพาะอาหาร (gastric lavage) และไม่ให้ผู้ป่วยรับประทานผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) เป็นการตัดสินใจที่ถูกต้อง เนื่องจากผู้ป่วยรับประทาน 2,4-D dimethylammonium มานานเกิน 1 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ซึ่งสารกำจัดวัชพืชดังกล่าวถูกดูดซึมผ่านระบบทางเดินอาหารได้อย่างสมบูรณ์แล้ว

แพทย์ไม่ได้ทำ urine alkalization ในช่วงเริ่มต้นการรักษา เนื่องจากแพทย์ประเมินอาการของผู้ป่วยแล้วพบว่าไม่ใช่ภาวะพิษที่มีความรุนแรงมาก (severe toxicity) และเนื่องจากไม่มียาต้านพิษจำเพาะ (specific antidote) สำหรับสารกำจัดวัชพืชกลุ่มนี้ การดูแลรักษาที่สำคัญที่สุดจึงเป็นการรักษาประคับประคอง ร่วมกับการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการอย่างเหมาะสม และติดตามอาการของผู้ป่วยต่อไป กรณีของผู้ป่วยรายนี้แพทย์ติดตามอาการของผู้ป่วยจนกระทั่งครบ 48 ชั่วโมง ซึ่งเป็นระยะเวลาที่ 2,4-D ถูกขับออกทางปัสสาวะมากกว่าครึ่งหนึ่งของปริมาณที่รับประทานและเป็นระยะเวลาที่เกินกว่าค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตของ 2,4-D ด้วย อย่างไรก็ตามการประเมินว่าผู้ป่วยปลอดภัยจากภาวะพิษของ 2,4-D แพทย์จะประเมินจากอาการของผู้ป่วยเป็นสำคัญ

บทสรุป

สารกำจัดวัชพืช 2,4-D ที่นิยมใช้ในประเทศไทย มีลักษณะทางกายภาพ 2 ลักษณะ ได้แก่ ผงสีขาว มีชื่อสามัญ คือ 2,4-D sodium salt และสารละลายสีเหลือง มีชื่อสามัญ คือ 2,4-D dimethyl ammonium สารกำจัดวัชพืชที่มีลักษณะทางกายภาพเป็นสารละลายสีเหลือง นอกจากสารกำจัดวัชพืช 2,4-D ยังมีสารกำจัดวัชพืชไกลโฟเสตที่เป็นสารละลายสีเหลืองเช่นกัน แต่มีความแตกต่างอย่างชัดเจนกับสารกำจัดวัชพืชพาราควอตซึ่งเป็นสารละลายสีน้ำเงินเขียว ดังนั้นการชั่งประวัติผู้ป่วยที่

รับประทานสารกำจัดวัชพืชเกี่ยวกับลักษณะทางกายภาพของสารที่รับประทานจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในกรณีที่ไม่ทราบชื่อของสารกำจัดวัชพืช ในทางปฏิบัติไม่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการใดที่ช่วยยืนยันการวินิจฉัย การวินิจฉัยผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษจากสารกำจัดวัชพืช 2,4-D จึงต้องอาศัยการซักประวัติและการตรวจร่างกายเป็นหลัก ในส่วนการดูแลรักษาผู้ป่วยนั้น การรักษาประคับประคองและการรักษาตามอาการ รวมถึงการติดตามอาการอย่างเหมาะสม จะช่วยให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัยสูงสุดและมีภาวะแทรกซ้อนต่างๆ น้อยที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Klasco RK (ed): TOMES® System. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [6/2018]).
2. กรมควบคุมมลพิษ. 2,4-ไดคลอโรฟีนอกซีอะซีติกแอซิด (2,4-ดี). กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย;2553.
3. รัตนา ทรัพย์บำรุง. สารเคมีกำจัดวัชพืช: ผลกระทบต่อสุขภาพ. ใน: รัตนา ทรัพย์บำรุง (บรรณาธิการ). สารเคมีป้องกันกำจัดศัตรูพืชและผลกระทบต่อสุขภาพ. กรุงเทพฯ: โอเดียนสโตร์;2557. น. 139-70.
4. สำนักควบคุมพืชและวัสดุการเกษตร กรมวิชาการเกษตร. รายงานสรุปการนำเข้าวัตถุอันตรายปี 2560 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: สำนักควบคุมพืชและวัสดุการเกษตร กรมวิชาการเกษตร; [สืบค้นเมื่อวันที่ 6 สิงหาคม 2561]. สืบค้นจาก: [http://www.doa.go.th/ard/File Upload/hazard/Import%20DATA/Top%2010%20Import%20of%20Hazardous%20\(B.E.%20%202560\).pdf](http://www.doa.go.th/ard/File Upload/hazard/Import%20DATA/Top%2010%20Import%20of%20Hazardous%20(B.E.%20%202560).pdf).
5. หน่วยข้อสนเทศวัตถุอันตรายและความปลอดภัย ศูนย์ความเป็นเลิศแห่งชาติด้านการจัดการสิ่งแวดล้อมและของเสียอันตราย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. ชื่อสารเคมีหรือผลิตภัณฑ์ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ:หน่วยข้อสนเทศวัตถุอันตรายและความปลอดภัย ศูนย์ความเป็นเลิศแห่งชาติด้านการจัดการสิ่งแวดล้อมและของเสียอันตราย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; [สืบค้นเมื่อวันที่ 6 สิงหาคม 2561]. สืบค้นจาก: <http://www.chemtrack.org>.
6. O'Malley MA. Chlorophenoxy herbicides (2,4-D). In: Olson KR, editor. Poisoning & drug overdose. 6th ed. San Francisco:McGraw-Hill;2012. p. 174-5.
7. Klasco RK (ed): POISINDEX® System. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [6/2018]).
8. วินัย วนานุกูล, กิตติศักดิ์ แสนประเสริฐ. สารกำจัดวัชพืช 2,4-ดี. ใน: ศูนย์พิษวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี. ภาวะพิษจากสารปราบศัตรูพืช: กรณีศึกษาจากผู้ป่วย. กรุงเทพฯ: ศูนย์พิษวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี;2559.น. 49-54.
9. Nelson LS, Hoffman RS, Lewin NA, Goldfrank LR, Howland MA, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 10th ed. New York:McGraw-Hill;2015.
10. ชาญจิรา จิรนนทกาญจน์. โซเดียมโบคาร์บอเนต. ใน: จารุวรรณ ศรีอาภา, บรรณาธิการ. ยาต้านพิษ 3. สมุทรปราการ: สแกน แอนด์ พรีนซ์;2556. น. 49-51.
11. Busti AJ. EBM Consult [Internet]. Texas : EBM Consult, LLC; 2018 [cited 2019 Jan 15]. Available from: https://www.ebmconsult.com/app/medical-calculators/maintenance-fluid-calculator?change_to_si=NO&value_weight=60&weight_unit=lb.
12. National Center for Biotechnology Information. 2,4-D-dimethylammonium [Internet]. Maryland : U.S. National Library of Medicine; 2018 [cited 2019 Jan 8]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2_4-D_dimethylamine_salt.

คอลัมน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอข้อมูลทางวิชาการจากประสบการณ์การดำเนินงานด้านพิษวิทยาของฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งมีเภสัชกรอยู่ประจำตลอด 24 ชั่วโมง

พิษวิทยาของโคเคน

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

บทนำ¹⁻²

โคเคน (cocaine) เป็นสารที่สกัดได้จากใบของต้นโคคา (Erythroxylum coca) ลักษณะเป็นไม้พุ่ม พบทั่วไปในทวีปอเมริกาใต้ ชาวเปรูเป็นผู้ที่นำใบโคคามาใช้เป็นกลุ่มแรก โดยนำใบโคคามาเคี้ยวในปากในพิธีกรรมทางศาสนาและกิจกรรมทางสังคม ต่อมาในช่วงปี พ.ศ.1640 ชาวอินคามีการใช้น้ำลายที่มีส่วนผสมของโคเคนเป็นยาชาเพื่อลดความเจ็บปวดจากการเจาะกะโหลกศีรษะ จนกระทั่งปี พ.ศ. 2402 Albert Niemann ได้ทำการวิเคราะห์พบสารโคเคนในใบโคคา ต่อมาในปี พ.ศ. 2422 Vassili von Anrep พบว่าโคเคนสามารถทำให้เกิดอาการชาที่ลิ้นได้ อย่างไรก็ตามในช่วงนั้นความรู้เกี่ยวกับโคเคนยังมีน้อยมาก จนกระทั่งปี พ.ศ. 2427 Karl Koller ซึ่งเป็นจักษุแพทย์ พบว่าสามารถใช้โคเคนเป็นยาชาในระหว่างผ่าตัดตาได้ ส่งผลให้บริษัทผู้ผลิตโคเคนในยุคนั้นเพิ่มกำลังการผลิตโคเคนจากเดิมที่ผลิตน้อยกว่า 0.75 ปอนด์ในปี พ.ศ. 2426 เป็นมากกว่า 150,000 ปอนด์ในปี พ.ศ. 2429 ทำให้การใช้โคเคนในทางการแพทย์เพิ่มขึ้นอย่างมากในยุคนั้น และเริ่มมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากโคเคนในปี พ.ศ. 2429 โดยมีส่วนเสียชีวิตจากการได้รับโคเคนอย่างน้อย 8 คนในปี

พ.ศ. 2438

สำหรับประเทศไทย โคเคนจัดอยู่ในกลุ่มยาเสพติดให้โทษประเภทที่ 2 ตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522 ผู้ใดมีไว้ในครอบครองต้องระวางโทษจำคุกไม่เกินห้าปี หรือปรับไม่เกินหนึ่งแสนบาท หรือทั้งจำทั้งปรับ

วิธีใช้โคเคนในทางที่ผิด³⁻⁴

โคเคนสามารถนำมาใช้เป็นยาเสพติดได้หลายรูปแบบ เช่น

1. การต้ม: นำใบโคคาสดมาบดใส่เครื่องต้มหรือนำใบโคคาไปตากแห้งเพื่อทำเป็นชาที่เรียกว่า “matte” ซึ่งเป็นที่นิยมมากในประเทศแถบอเมริกาใต้ โดยการชงในรูปแบบชาบำรุงสุขภาพ ถึงแม้ว่าผลข้างเคียงของผลิตภัณฑ์จะระบุว่า ใบชาผ่านการสกัดเอาโคเคนออกไปแล้ว แต่ก็ยังพบโคเคนในชาประมาณ 4.5-5.7 มิลลิกรัมต่อชา 1 ถ้วย

2. การสูบ: นิยมใช้รูปแบบก้อน โดยทั่วไปเรียกว่า “rock หรือ crack cocaine” สารสำคัญ คือ cocaine hydrochloride หรือ free-base cocaine นำมาผ่านความร้อนจากไฟแช็กหรือไม้ขีดไฟ ทำให้เกิดไอระเหยและสูบโดยใช้หลอด นอกจากนี้ผู้เสพอาจ

*หน่วยข้อมูลยาและพิษวิทยา งานวิชาการเภสัชกรรม ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ใช้วิธีการโรยหรือพรมโคเคนในบุหรื

3. การฉีด
4. การฉีดเข้าหลอดเลือด

เภสัชจลนศาสตร์^{1, 3, 5-7}

1. การดูดซึม

โคเคนถูกดูดซึมได้ในระบบทางเดินอาหาร และระบบทางเดินหายใจ โดยพบว่า

- การรับประทาน: โคเคนถูกดูดซึมในระบบทางเดินอาหารประมาณร้อยละ 60-80 ปัจจุบันยังไม่สามารถระบุได้ชัดเจนว่าโคเคนถูกดูดซึมในระบบทางเดินอาหารส่วนใดเป็นหลัก แต่คาดว่าโคเคนถูกดูดซึมที่ระบบทางเดินอาหารส่วนหลักๆ คือ ภายในช่องปากและลำคอ กระเพาะอาหารส่วนปลาย และลำไส้เล็ก โดยคาดว่าลำไส้เล็กเป็นตำแหน่งที่โคเคนถูกดูดซึมมากที่สุด เนื่องจากโคเคนมีคุณสมบัติเป็นด่างอ่อน ($pK_a = 8.6$)

- การสัมผัสบริเวณเยื่อเมือกในโพรงจมูก: โคเคนถูกดูดซึมภายในโพรงจมูกประมาณร้อยละ 60-80 อย่างไรก็ตามการที่โคเคนสัมผัสกับเยื่อเมือกภายในโพรงจมูกจะส่งผลให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดภายในโพรงจมูก (vasoconstriction) อาจทำให้โคเคนตกค้างอยู่บริเวณโพรงจมูกได้นานถึง 3 ชั่วโมง

- การสูบไอรระเหย: โคเคนถูกดูดซึมได้น้อยกว่าการรับประทาน และการสัมผัสบริเวณเยื่อเมือกในโพรงจมูก โดยพบว่าการสูบไอรระเหยของโคเคนปริมาณโคเคนที่ถูกดูดซึมได้มีเพียงร้อยละ 70 ของการรับประทาน หรือ การสัมผัสบริเวณเยื่อเมือกในโพรงจมูก ทั้งนี้เนื่องจากโคเคนบางส่วนจะติดอยู่ภายในกระบอกสูดจากการควบแน่น (condensation) ภายในกระบอกสูด มีการศึกษาพบว่าผู้เสพโคเคนโดยการสูบไอรระเหย จะได้รับโคเคนปริมาณร้อยละ 32 ของปริมาณโคเคนที่เตรียมไว้เท่านั้น

2. การกระจาย

โคเคนจับกับโปรตีนในเลือด ร้อยละ 8.7 และมีปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) 1.96-2.7 ลิตรต่อกิโลกรัม

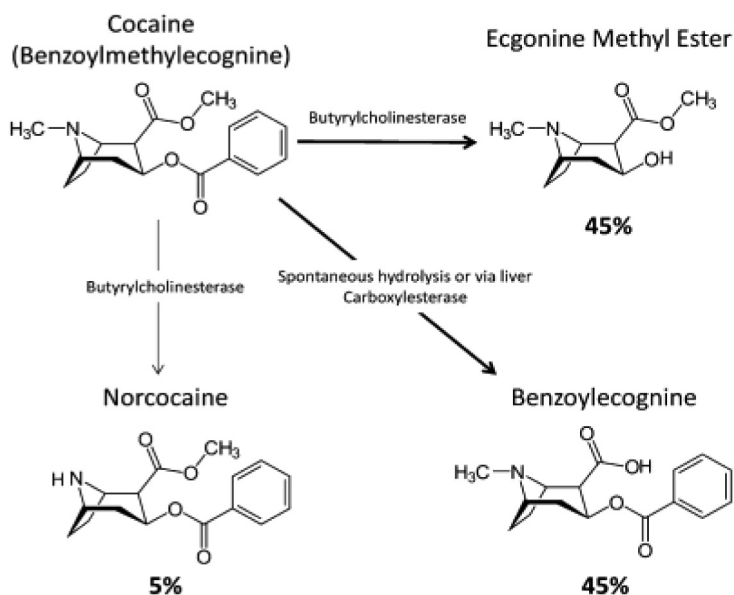
3. การเปลี่ยนแปลงสภาพ

การเปลี่ยนแปลงสภาพของโคเคนในร่างกายมนุษย์เกิดโดยกระบวนการหลัก 3 กระบวนการ (รูปที่ 1) คือ

- กระบวนการ N-demethylation โดยใช้อเอนไซม์ butyrylcholinesterase ที่ตับ ซึ่งสามารถเปลี่ยนแปลงโคเคนได้ประมาณร้อยละ 5 ของปริมาณตั้งต้น โดยทำให้เกิดสาร norcocaine ซึ่งสามารถผ่านตัวกั้นกลางระหว่างเลือดและสมอง (blood-brain barrier) ได้ดี และมีฤทธิ์คล้ายโคเคน

- กระบวนการ hydrolysis ทั้งแบบ spontaneous hydrolysis และอาศัยเอนไซม์ carboxylesterase ที่ตับ ทำให้เกิดสาร benzoylecgonine (BE) พบว่ากระบวนการนี้สามารถเปลี่ยนแปลงโคเคนได้ประมาณร้อยละ 45 ของปริมาณตั้งต้น สาร BE ที่เกิดขึ้นนี้ มีความสามารถในการผ่านตัวกั้นกลางระหว่างเลือดและสมองได้น้อย แต่สาร BE ออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัวได้แรงกว่าโคเคน และ noradrenaline

- กระบวนการทำงานของเอนไซม์ butyrylcholinesterase ในเลือด ทำการเปลี่ยนแปลงโคเคนให้เป็นสาร ecgonine methyl ester (EME) กระบวนการนี้สามารถเปลี่ยนแปลงโคเคนได้ประมาณร้อยละ 45 ของปริมาณตั้งต้น สาร EME ที่เกิดขึ้นนี้ มีความสามารถในการผ่านตัวกั้นกลางระหว่างเลือดและสมองได้น้อยเช่นเดียวกับสาร BE นอกจากนี้พบว่าสาร EME มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ทำให้สงบระงับ (sedation) และมีฤทธิ์ต้านอาการชัก (anti-convulsant effect)

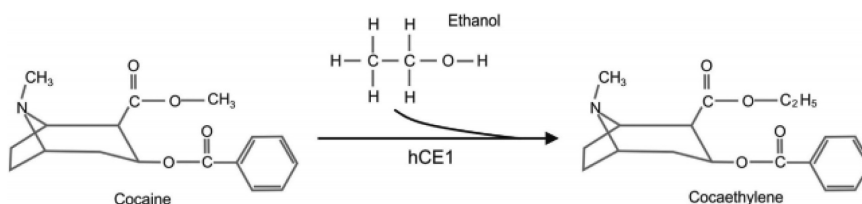
รูปที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของโคเคนในร่างกายมนุษย์⁶

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างแอลกอฮอล์กับโคเคน (alcohol-cocaine interaction) ผู้ป่วยบางรายเสพโคเคนร่วมกับการดื่มสุรา มีรายงานว่า การใช้โคเคนร่วมกับสุราจะทำให้ฤทธิ์ของโคเคนเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยจะมีภาวะเคลิ้มสุข (euphorogenic effect) และมีการเสริมแรง (reinforcing effect) มากกว่าการเสพโคเคนเพียงอย่างเดียว ทั้งนี้เนื่องจากเมื่อผู้ป่วยใช้โคเคนและสุราร่วมกัน จะเกิดปฏิกิริยา transesterification ที่ตับ โดยการทำงานของเอนไซม์ human carboxylesterase (hCE1) ทำให้เกิดสารใหม่ คือ cocaethylene (benzoylecgonine ethyl ester) ดังแสดงในรูปที่ 2

4. การขับถ่าย

โคเคนถูกขับถ่ายออกจากร่างกายโดยผ่านทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง (unchanged form) ประมาณร้อยละ 9.5-20 มีข้อมูลในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่สามารถตรวจพบโคเคนในปัสสาวะได้ในเวลา 24-36 ชั่วโมงหลังจากเสพโคเคน

ค่าครึ่งชีวิต (elimination half-life) ของโคเคนเมื่อให้โดยการรับประทาน การสัมผัสบริเวณเยื่อเมือกในโพรงจมูก การฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และการสูบไอระเหย เท่ากับ 48-58.6 นาที 73-90.5 นาที 40.3-82.3 นาที และ 30-50 นาที ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่า cocaethylene ซึ่งเป็นเมแทบอลิไทต์

รูปที่ 2 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างแอลกอฮอล์กับโคเคน โดยอาศัยเอนไซม์ human carboxylesterase (hCE1)⁷

ที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างแอลกอฮอล์กับโคเคน มีค่าครึ่งชีวิต 133-163 นาที

กลไกการเกิดพิษ^{1,3,5,8}

โคเคนออกฤทธิ์เป็นยาชาได้ เนื่องจากโคเคนออกฤทธิ์ยับยั้งการไหลเข้าของโซเดียมผ่าน sodium channel ของเซลล์ประสาท ส่งผลให้ phase 0 ของ action potential ช้าลง จึงเป็นการรบกวนการนำกระแสประสาทของเซลล์ประสาท คล้ายกลไกการออกฤทธิ์ของยาชา

สำหรับฤทธิ์ในการทำให้เกิดภาวะเคลิ้มสุข มีการเสริมแรง เกิดจากการที่โคเคนเข้าจับและกระตุ้นตัวรับ sigma receptors และ muscarinic receptors ในสมอง ส่งผลให้ยับยั้งการเก็บกลับ (reuptake) ของสารสื่อประสาท เช่น dopamine และ serotonin ทำให้มีปริมาณของ dopamine และ serotonin เพิ่มขึ้นในบริเวณ synaptic cleft การเพิ่มขึ้นของ dopamine นี้ส่งผลให้กระตุ้น dopaminergic receptors ทำให้ผู้ป่วยมีความรู้สึกเป็นสุข มีการเสริมแรง ตื่นตัวมากขึ้น และมีความมั่นใจต่อตนเองมากขึ้น นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของ serotonin ทำให้ผู้ป่วยมีความรู้สึกตื่นตัวเช่นเดียวกัน แต่อาจกระตุ้นมากเกินไปจนเกิดอาการชักได้

การเกิดพิษจากโคเคนเกิดจากการกระตุ้นระบบต่างๆ มากเกินไป เช่น กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางมากเกินไป อาจทำให้เกิดอาการชัก นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของสารสื่อประสาทต่างๆ ในระบบประสาทซิมพาเทติก จะส่งผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตาย ความดันโลหิตสูง การบีบเกร็งของหลอดเลือด (vasospasm) และหัวใจเต้นผิดจังหวะ (dysrhythmia) เป็นต้น นอกจากนี้มีรายงานว่าโคเคนทำให้เกิดความผิดปกติต่อระบบหมุนเวียนเลือด โดยการกระตุ้นเกล็ด

เลือด และทำให้เกิดการหลั่งสาร α -granule ส่งผลให้เกิดการจับกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) นอกจากนี้พบว่าโคเคนสามารถยับยั้งการทำงานของ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือด สำหรับผลต่อระบบทางเดินหายใจ พบว่าโคเคนมีผลรบกวนการทำงานของ alveolar macrophage และการหลั่งสาร cytokines ต่างๆ ส่งผลให้เกิดการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจได้ นอกจากนี้การสูบโคเคนยังกระตุ้นให้เกิดอาการหอบหืดรุนแรงขึ้นได้ เนื่องจากสิ่งปลอมปนที่มากับโคเคนสามารถกระตุ้นให้เกิดการหดตัวของหลอดลมได้

อาการและอาการแสดง^{1,3}

อาการแสดงทางคลินิกส่วนใหญ่เกิดขึ้นทันที โดยจะเป็นการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก ทำให้เกิดอาการกระสับกระส่าย ชัก นอกจากนี้โคเคนยังทำให้หลอดเลือดหดตัว ส่งผลให้ความดันโลหิตสูงขึ้น อาจเกิดการขาดเลือดของอวัยวะต่างๆ เช่น หัวใจและสมอง เป็นต้น สำหรับอาการและอาการแสดงตามระบบต่างๆ ของร่างกาย มีดังนี้

1. ระบบประสาทส่วนกลาง

โคเคนสามารถทำให้เกิดอาการทางระบบประสาทส่วนกลางต่างๆ เช่น ชัก ปวดศีรษะ และอาการทางจิตประสาท เป็นต้น สำหรับอาการทางจิตประสาทที่มีรายงาน เช่น ตื่นตัวมากขึ้น มีความต้องการทางเพศสูง เมื่อใช้โคเคนในปริมาณมากขึ้น อาจเกิดอาการกระสับกระส่าย พฤติกรรมก้าวร้าว ความสับสนในเวลา-สถานที่และบุคคล และอาการเห็นภาพหลอน นอกจากนี้โคเคนสามารถทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดในสมองตีบ ทำให้เกิด vasospastic infarction และ transient ischemic attack (TIA) ตลอดจนภาวะเลือดออกในสมองได้

2. ตา จมูก และคอ

การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกทำให้เกิดภาวะม่านตาขยาย (mydriasis) เนื่องจากโคเคนออกฤทธิ์กระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อที่ม่านตา และมีรายงานการเกิดโรคต้อหินมุมปิด (acute narrow angle-closure glaucoma) นอกจากนี้โคเคนยังสามารถทำให้หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงจอประสาทตา (retina) หดตัว ส่งผลให้ผู้ป่วยสูญเสียการมองเห็นได้ ผู้ป่วยที่มีการสัมผัสกับโคเคนที่กระจกตา (cornea) จะทำให้เกิดการระคายเคืองกระจกตา หากสัมผัสบริเวณขนตาก็จะทำให้ขนตาร่วงหลุดออกมาได้

การนำโคเคนมาสัมผัสภายในเยื่อเมือกของโพรงจมูกเป็นเวลานาน จะทำให้สูญเสียกระดูกอ่อนและผนังกลางจมูก (nasal septum) ทะลุได้ นอกจากนี้ อาจเกิดภาวะเนื้อเยื่อตายภายในโพรงจมูกได้

การเสพโคเคนโดยการสูบไอระเหย จากการนำโคเคนไปผ่านความร้อน ผู้ป่วยมักใช้อุปกรณ์บางอย่างในการสูบ เช่น หลอดดูดน้ำ หรือ กระบอกสูบ ในการสูบไอระเหย ซึ่งอาจมีหยดของเหลวจากการควบแน่นภายในกระบอกสูบที่มีความร้อนสูงเข้าไปในระบบทางเดินหายใจโดยผ่านทางปาก ทำให้เกิดภาวะ angioedema และการไหม้ของคอหอยส่วนปาก (oropharyngeal burn)

3. ระบบทางเดินหายใจ

มีรายงานการเกิดภาวะลมรั่วในเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยที่เสพโคเคนด้วยวิธีการสูบไอระเหย และการสัมผัสภายในเยื่อเมือกของโพรงจมูก ซึ่งไม่ได้เป็นผลจากโคเคนโดยตรง แต่เกิดจากการที่ผู้ป่วยที่เสพโคเคนด้วยวิธีนี้มักสูดหายใจเข้าลึกๆ แล้วกลั้นหายใจไว้ เบ่งลมไปที่ท้อง (ลักษณะคล้ายการทำ Valsava maneuver) ซึ่งทำโดยการสูดหายใจเข้าเต็มที่ปิดจมูกและปาก เบ่งลมให้อากาศผ่านทางจมูกที่ปิด อากาศจะผ่านไปอยู่ที่อู่ยสเตเซียนเข้าสู่หุ้ชั้นกลาง เพื่อปรับ

ความดันในช่องหุ้ เพื่อคงยาไว้ภายในปอดเป็นเวลานาน การทำเช่นนี้จะทำให้มีความดันในช่องอกสูงขึ้น จนอาจทำให้ถุงลมปอดแตก จนเกิดภาวะลมรั่วในเยื่อหุ้มปอด

โคเคนสามารถกระตุ้นให้โรกระบบทางเดินหายใจที่ผู้ป่วยเป็นอยู่เดิม มีอาการรุนแรงขึ้น ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน นอกจากนี้โคเคนสามารถทำให้หลอดเลือดปอดหดตัว และเกิดลิ่มเลือดภายในหลอดเลือด ส่งผลให้เกิดการขาดเลือดของเนื้อเยื่อปอด

4. ระบบหัวใจและหลอดเลือด

โคเคนทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของสารกลุ่ม catecholamines ทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ผู้ป่วยมักมีอาการเจ็บหน้าอก นอกจากนี้มีรายงานภาวะเต้นผิดจังหวะ และภาวะหัวใจหยุดเต้น

5. ระบบทางเดินอาหาร

โคเคนทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดในระบบทางเดินอาหาร ทำให้เกิดการขาดเลือดเฉพาะส่วน นอกจากนี้การที่โคเคนออกฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก ทำให้เกิดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยจึงอาจเกิดแผลในระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยบางรายอาจมีการเกิดแผลทะลุของระบบทางเดินอาหาร

6. ระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ

ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) สามารถเกิดขึ้นได้จากโคเคน แม้ว่าจะไม่มีอาการเกร็งของกล้ามเนื้อมาก่อน เนื่องจากโคเคนสามารถทำให้หลอดเลือดหดตัว ส่งผลให้กล้ามเนื้อขาดเลือดได้เช่นเดียวกับอวัยวะอื่นๆ นอกจากนี้มีรายงานว่าโคเคนมีพิษต่อกล้ามเนื้อโดยตรง ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการปวดกล้ามเนื้อเลย เนื่องจากโคเคนมีฤทธิ์คล้ายยาชา

7. ระบบสืบพันธุ์

สตรีตั้งครรภ์ที่เสพโคเคนจะส่งผลต่อพัฒนาการ

ของทารกในครรภ์ได้ เนื่องจากโคเคนสามารถกระตุ้นให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดบริเวณมดลูก และอาจเกิดจากปัจจัยอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ภาวะทุพโภชนาการ การสูบบุหรี่ และการไม่ดูแลตนเองในระหว่างตั้งครรภ์ ปัจจุบันมีรายงานว่า สตรีตั้งครรภ์ที่เสพโคเคนเพียงครั้งเดียวมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะรกลอกตัวก่อนกำหนด (abruptio placentae) ซึ่งมีอาการปวดท้อง และเลือดออกทางช่องคลอด

การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ^{1,3}

การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจหาโคเคนและ BE ซึ่งเป็นสารเมแทบอลิท์หลักสามารถตรวจได้จากเลือด ปัสสาวะ น้ำลาย เส้นผม และขี้เทา (meconium) โดยการตรวจหาสารเสพติดเบื้องต้นนิยมตรวจจากปัสสาวะโดยใช้เทคนิคทาง immunoassay โดยสามารถตรวจพบ BE ในปัสสาวะได้ภายในเวลา 2 - 3 วัน นับจากการเสพโคเคนครั้งสุดท้าย อย่างไรก็ตามผลการตรวจโคเคนในปัสสาวะอาจได้ผลลบลง เนื่องจากในผู้ป่วยที่ตั้งใจติ่มน้ำมากกว่าปกติ จะทำให้โคเคนและสารเมแทบอลิท์ที่อยู่ในปัสสาวะเจือจางกว่าปกติจนตรวจไม่พบ แต่หากส่งตรวจปัสสาวะซ้ำจะพบว่าผลที่ได้เป็นบวก สำหรับการเกิดผลบวกลง มีโอกาสเป็นไปได้้น้อยมาก ดังนั้นหากผลตรวจหาโคเคนในปัสสาวะเป็นบวก ไม่จำเป็นต้องตรวจซ้ำ

การดูแลรักษา^{1,3}

1. การทำ decontamination

ผู้ป่วยที่ได้รับโคเคนส่วนใหญ่ไม่ได้เสพโคเคนโดยการรับประทานหรือติ่ม นิยมเสพโดยการสูบ การฉีด และการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ จึงไม่จำเป็นต้องทำการล้างท้อง หรือให้รับประทานผงถ่านกัมมันต์ อย่างไรก็ตามหากตรวจพบว่ามียกอนของผงสีขาว

ติดตามร่างกาย เช่น ในโพรงจมูก กรณีนี้แนะนำให้สวนล้าง (irrigation) ด้วยสารละลาย 0.9 % sodium chloride ออกจนหมด เพื่อไม่ให้ผู้ป่วยได้รับโคเคนเพิ่มเติม

สำหรับผู้ป่วยที่รับประทานโคเคนโดยตั้งใจเพื่อทำลายหลักฐานในขณะที่ถูกจับกุมจากเจ้าหน้าที่ตำรวจ (body stuffing) หรือผู้ป่วยที่ตั้งใจลักลอบขนยาเสพติดโดยการบรรจุยาเสพติดในภาชนะปิดหรือวัสดุปิด แล้วกลืนลงไปทางเดินอาหาร (body packing) เพื่อหลบเลี่ยงการจับกุมจากเจ้าหน้าที่ตำรวจ ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการทำ decontamination ในระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยบางรายอาจต้องผ่าตัดเพื่อนำยาเสพติดออกจากร่างกายทันที

2. การรักษาจำเพาะ

ในปัจจุบันยังไม่มียาต้านพิษสำหรับผู้ป่วยที่เกิดพิษจากโคเคน การรักษาที่แนะนำในปัจจุบันจึงเป็นการรักษาตามอาการ การดูแลผู้ป่วยให้ปลอดภัยจากภาวะวิกฤตเฉียบพลัน ได้แก่ การดูแลทางเดินหายใจ การหายใจ และการไหลเวียนเลือด เป็นสิ่งที่สำคัญมาก ผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องใส่ท่อช่วยหายใจ แพทย์ควรตระหนักเสมอว่าห้ามให้ยา succinylcholine ก่อนใส่ท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากโคเคน เนื่องจาก succinylcholine เป็นสารตั้งต้น (substrate) ซึ่งต้องเปลี่ยนแปลงภายในร่างกายด้วยเอนไซม์ plasma cholinesterase เช่นเดียวกันกับโคเคน ทำให้ฤทธิ์ของยา succinylcholine มากขึ้นกว่าปกติ ผู้ป่วยอาจเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำได้ และทำให้ฤทธิ์ของโคเคนยาวนานขึ้น

ผู้ป่วยที่มีภาวะอุณหภูมิร่างกายสูงกว่าปกติ (hyperthermia) โดยการวัดอุณหภูมิแกนกาย (core temperature) ผู้ป่วยควรได้รับการลดอุณหภูมิร่างกายด้วยการแช่น้ำเย็น (ice water immersion) หรือการพ่นด้วยละอองน้ำร่วมกับการเป่าพัดลม (mist and

fan) สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการกระสับกระส่ายรุนแรง ควรให้ยาในกลุ่ม benzodiazepines ทางหลอดเลือดดำ เช่น diazepam injection เพื่อลดอาการกระสับกระส่าย และทำให้ผู้ป่วยสงบลง

ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการเพิ่มการขับโคเคนออกจากร่างกาย เนื่องจากโคเคนมีปริมาตรการกระจายสูง การทำ peritoneal dialysis หรือ hemodialysis หรือ hemoperfusion ไม่สามารถเร่งการขับโคเคนออกจากร่างกาย การทำให้ปัสสาวะเป็นกรด (โคเคนมีคุณสมบัติเป็นด่างอ่อน) ไม่เพิ่มการขับโคเคนออกจากร่างกายแต่อาจกระตุ้นให้เกิดภาวะ myoglobi-nuric renal failure ได้

สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูง แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม calcium channel blockers (CCBs) กลุ่ม phenylalkylamine เช่น verapamil และ diltiazem เนื่องจากโอกาสเกิด reflex tachycardia น้อยกว่ากลุ่ม dihydropyridine ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกสามารถให้ยา aspirin ได้ และพบว่ายา nitroglycerin เป็นยาที่ดีในการขยายหลอดเลือด หัวใจของผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม beta blocker เนื่องจากในผู้ป่วยที่เกิดพิษจากโคเคนจะมีการเพิ่มขึ้นของสารสื่อประสาทหลายชนิด การปิดกั้นเฉพาะ beta receptor จะทำให้เกิดภาวะ unopposed alpha stimulation คือ สารสื่อประสาทไปกระตุ้นที่ alpha receptor และทำให้เกิดอาการเจ็บหน้าอก และการหดตัวของหลอดเลือด หัวใจรุนแรงมากขึ้น

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายชาวต่างชาติ อายุ 33 ปี น้ำหนักตัว 100 กิโลกรัม มีประวัติว่า 2-3 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยเสพโคเคนโดยการฉีดเข้าไปในโพรงจมูก ร่วมกับการรับประทานยานอนหลับ 2 ชนิด คือ alprazo-

lam และ zolpidem พร้อมกับการดื่มเบียร์ คืนก่อนมาโรงพยาบาลผู้ป่วยมีอาการชักแบบ generalized tonic clonic seizure หยุดชักเอง ผู้ป่วยรู้ตัวดี แต่มีอาการปวดเมื่อยทั้งตัว หลังจากแพทย์ซักประวัติเรียบร้อยแล้วไม่นาน ผู้ป่วยมีอาการชักแบบ generalized tonic clonic seizure นานประมาณ 2 นาที

Vital sign: heart rate 40/min; respiratory rate 18/min; blood pressure 151/78 mmHg; temperature (peripheral) 36.3°C

Blood glucose: 167 mg/dL

Urine cocaine: positive

แพทย์ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ CBC, electrolyte, BUN, creatinine, LFT และ CPK แล้ว แต่ยังไม่ทราบผล

ผล CT Brain: normal

การรักษาที่ได้รับ

แพทย์ได้ให้ยา diazepam injection ขนาด 10 mg ทางหลอดเลือดดำซ้ำๆ เพื่อควบคุมอาการชักของผู้ป่วย พบว่าสามารถทำให้ผู้ป่วยหยุดชักได้ สำหรับการรักษาอื่นๆ ในผู้ป่วยรายนี้ เป็นการดูแลรักษาตามอาการ โดยมีการติดตามอาการอย่างใกล้ชิด

การดำเนินโรค

หลังได้รับยา diazepam injection ผู้ป่วยหยุดชัก และไม่มีอาการชักซ้ำ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ได้จากสิ่งส่งตรวจที่เก็บได้ขณะแรกรับเป็นดังนี้

CBC: ปกติ

Electrolyte: ปกติ

BUN: 15 mg/dL (ค่าปกติ 10-20 mg/dL)

Creatinine: 0.8 mg/dL (ค่าปกติ 0.6-1.2 mg/dL)

LFT: ปกติ

CPK = 40 U/L (ค่าปกติ 0-120 U/L)

แพทย์จึงให้สังเกตอาการต่อไปจนครบ 24

ชั่วโมง พบว่าผู้ป่วยอาการปกติ ไม่มีอาการเจ็บหน้าอก ไม่มีอาการชัก จึงให้กลับบ้านได้

อภิปรายกรณีศึกษา

โคเคนเป็นยาเสพติดที่มีการใช้แพร่หลายในต่างประเทศ ซึ่งอาจมีการลักลอบนำเข้ามาใช้ในประเทศไทย เนื่องจากการเดินทางข้ามทวีปสามารถทำได้ง่ายสะดวกมากกว่าในอดีต ผู้เสพโคเคนในประเทศไทยส่วนใหญ่จึงเป็นชาวต่างชาติ อาจลักลอบนำเข้ามาเอง หรืออาจซื้อหาจากตลาดมืดในประเทศไทย ผู้เสพที่มีความรู้นิยมเสพยาโคเคนร่วมกับยาอื่นดังจะเห็นได้จากผู้ป่วยรายนี้เสพยาโคเคนโดยการนำเข้าไปในจมูกเพื่อต้องการให้เกิดความรู้สึกเป็นสุขเป็นเวลานาน เนื่องจากการที่โคเคนสัมผัสกับร่างกายบริเวณโพรงจมูกจะทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดภายในโพรงจมูกหดตัว จึงทำให้ยาดูดซึมภายในโพรงจมูกอย่างช้าๆ เป็นเวลานาน การดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์เป็นส่วนประกอบจะยิ่งทำให้ได้ฤทธิ์จากโคเคนที่ยาวนานขึ้นกว่าการเสพยาโคเคนเพียงอย่างเดียว โดยเมื่อผู้ป่วยเสพยาโคเคนพร้อมดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์จะทำให้โคเคนเปลี่ยนเป็นสาร cocaethylene ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตยาวนานกว่าโคเคน การที่ผู้ป่วยรับประทานยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepines ร่วมด้วย อาจมีสาเหตุจากต้องการให้มีความรู้สึกผ่อนคลายมากขึ้น เนื่องจากยานอนหลับไปกดบังอาการกระสับกระส่ายจากฤทธิ์ของโคเคน

อาการพิษจากโคเคนที่พบในผู้ป่วยรายนี้ คืออาการชัก ซึ่งสามารถรักษาได้ด้วยการให้ยา diazepam ทางหลอดเลือดดำ และแพทย์ได้ส่งตรวจค่า

CPK เพื่อตรวจสอบว่าผู้ป่วยมีภาวะ rhabdomyolysis หรือไม่ และได้ตรวจ CT Brain เพื่อตรวจสอบว่ามีเนื้อสมองตาย หรือเลือดออกในสมองหรือไม่ ซึ่งถือว่าเหมาะสมแล้ว สิ่งที่แพทย์ควรทำเพิ่มเติม คือการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และการตรวจ cardiac enzyme ต่างๆ เนื่องจากโคเคนอาจทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดหัวใจ ผู้ป่วยอาจมีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้ นอกจากนี้แพทย์ควรวัดอุณหภูมิแกนกายร่วมด้วย เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีภาวะ hyperthermia ได้ การรักษาต่อไปจะเป็นการรักษาตามอาการจนกว่าฤทธิ์ของโคเคนจะหมดและผู้ป่วยอาการปกติแล้ว

บทสรุป

โคเคนจัดอยู่ในกลุ่มยาเสพติดให้โทษ ประเภทที่ 2 ตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522 พบได้ในประเทศไทยจากการลักลอบนำเข้าอย่างผิดกฎหมายด้วยช่องทางต่างๆ ดังนั้นหากพบผู้ป่วยที่มาด้วยอาการที่มีสาเหตุจากการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก โดยเฉพาะผู้ป่วยที่อายุน้อยที่มาด้วยอาการแสดงของโรคหลอดเลือดเฉียบพลัน เช่น หลอดเลือดหัวใจตีบ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ซึ่งไม่สัมพันธ์กับอายุของผู้ป่วย ควรสงสัยพิษจากโคเคนด้วย นอกเหนือจากการวินิจฉัยแยกโรคตามปกติ การรักษาภาวะพิษจากโคเคนเป็นการรักษาตามอาการ ไม่มียาต้านพิษที่จำเพาะ ยาที่ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่เกิดอาการพิษจากโคเคน คือ ยากลุ่ม beta blockers และ succinyl choline เนื่องจากอาจทำให้อาการของผู้ป่วยรุนแรงมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Prosser JM, Hoffman RS. Cocaine. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, Flomenbaum N, editors. Goldfrank's

toxicologic emergencies. 10 th ed. New York: McGraw-Hill Education;2015. p.1054-63.

2. กองควบคุมวัตถุเสพติด สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. โคเคน (cocaine)

- [อินเทอร์เน็ต].นนทบุรี: [สืบค้นเมื่อ 20 กันยายน พ.ศ. 2561]. สืบค้นจาก <http://narcotic.fda.moph.go.th/welcome/?p=2522>.
3. รูปนวงศ์ มิตรสุนเนิน สัมมน โฉมฉาย.โคเคน (Cocaine). ใน: สัมมน โฉมฉาย, จุฬิตา โฉมฉาย, บรรณาธิการ. ภาวะพิษจากสารเสพติดเพื่อผ่อนคลายในวัยรุ่น (Toxicity from recreational drugs in Thai adolescents). ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์เดียนตุลา, 2560: หน้า 209-24.
 4. กองบัญชาการตำรวจปราบปรามยาเสพติด สำนักงานตำรวจแห่งชาติ. โคเคน (Cocaine) [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 20 กันยายน พ.ศ. 2561]. สืบค้นจาก <http://www.thaيدrugpolice.com%E0%B9%82%E0%B8%84%E0%B9%80%E0%B8%84%E0%B8%99-cocaine/>.
 5. IBM Micromedex® POISINDEX®: (Cocaine). In: IBM Micromedex® POISINDEX® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: September/20/2018).
 6. Connors NJ, Hoffmann RS. Experimental treatments for cocaine toxicity: a difficult transition to bedside. J Pharmacol Exp Ther 2013;347:251-7.
 7. Buhler KM, Lopez-Moreno J.A, Chapter 59 - Pharmacological treatments for alcohol-cocaine interactions: a preclinical focus. In: Preedy VR, editor. The Neuroscience of Cocaine. London: Academic Press; 2017. p. 587-95.
 8. Shanti CM, Lucas CE. Cocaine and the critical care challenge. Crit Care Med. 2003;31:1851-9.

คำชี้แจงในการเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการ

ตามที่สภาเภสัชกรรมได้มอบอำนาจให้สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) เป็นผู้ผลิต รับรอง และกำหนดกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ทั้งการจัดประชุมวิชาการและบทความทางวิชาการทั้ง online และ off line ทางสมาคมฯ จึงได้จัดเสนอบทความทางวิชาการชนิด online ใน www.cpethai.org และ บทความทางวิชาการชนิด off line ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ฉบับละอย่างน้อย 1 เรื่อง โดยการเข้าร่วมกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องดังกล่าวมีเกณฑ์ดังนี้

กรณีที่ท่านเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. เมื่ออ่านบทความทางวิชาการที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและตอบคำถามท้ายบทความในวารสารแล้ว ขอให้ส่งกระดาษคำตอบทางไปรษณีย์มายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

หากท่านตอบคำถามถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป สมาคมฯ จะบันทึกจำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและส่งไปยังสภาเภสัชกรรมทุก 3 เดือน ซึ่งท่านสามารถตรวจสอบคะแนนได้จาก web site ของสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org)

2. ท่านสามารถอ่านบทความทางวิชาการเรื่องเดียวกันนั้นที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและตอบคำถามท้ายบทความใน web site ของสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org) ทั้งนี้ถ้าตอบคำถามถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความนั้นจะถูกส่งไปยังสภาเภสัชกรรมทันที และท่านสามารถตรวจสอบคะแนนสะสมได้ทันทีเช่นกัน ในกรณีนี้ท่านไม่ต้องส่งกระดาษคำตอบในวารสารของสมาคมฯ ที่เป็นบทความเรื่องเดียวกันมายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) อีก

กรณีที่ท่านเป็นเภสัชกร แต่ไม่ได้เป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. ท่านสามารถสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ และปฏิบัติตามคำชี้แจงข้างต้น

2. หากท่านไม่ต้องการสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ท่านยังสามารถอ่านบทความ และส่งกระดาษคำตอบมายังสมาคมฯ เพื่อขอรับการตรวจได้ แต่สมาคมฯ จะเรียกเก็บค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนนไปยังสภาเภสัชกรรมเป็นเงินจำนวน 100 บาท/1 บทความ ไม่ว่าท่านจะตอบข้อสอบถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไปหรือไม่ ซึ่งท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบนี้มาพร้อมกับกระดาษคำตอบ มิฉะนั้นสมาคมฯ จะไม่ตรวจกระดาษคำตอบหรือดำเนินการใดๆ ต่อไป หลังจากนั้น สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) จะจัดส่งเอกสารแก่ท่านดังต่อไปนี้

1. กรณีที่ท่านทำข้อสอบถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป สมาคมฯ จะส่งเฉลยไปทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งในกระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรเจ้าหน้าที่ของถึงตัวท่านเองมาพร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

2. กรณีที่ท่านทำข้อสอบไม่ผ่านตามเกณฑ์ สมาคมฯ จะแจ้งผลให้ท่านทราบทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งในกระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรเจ้าหน้าที่ของถึงตัวท่านเองมาพร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

บทความการศึกษาต่อเนื่อง

บทบาทของยาโคลชิซินกับการรักษาและป้องกันภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ

ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-004-12-2561

จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 ธันวาคม 2561

วันที่หมดอายุ : 31 สิงหาคม 2562

กนกพร เกิดผล, ภ.บ.

จันทร์พร ก้องวัชรพงศ์, ภ.บ. (บริหารทางเภสัชกรรม), ว.ภ. (เภสัชบำบัด)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ยาโคลชิซิน (colchicine) เป็นยาที่มีการนำมาใช้เพื่อรักษาและป้องกันโรคเกาต์เฉียบพลัน อย่างไรก็ตาม ยังมีงานวิจัยฤทธิ์ของยาโคลชิซินที่น่าสนใจอีก คือ การใช้เพื่อการรักษาและป้องกันภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis) ทั้งในภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเฉียบพลันและภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำ โดยจากการศึกษาส่วนใหญ่ในภาวะเฉียบพลัน ใช้ยาโคลชิซินในขนาด 0.5-0.6 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยน้ำหนักตัว ≤ 70 กิโลกรัม หรือขนาด 0.5-0.6 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยน้ำหนัก > 70 กิโลกรัม นาน 3 เดือน โดยใช้ร่วมกับยา aspirin หรือยากลุ่มลดการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์นาน 1-2 สัปดาห์ ส่วนแนวทางการรักษาภาวะเยื่อหุ้มหัวใจชนิดกลับเป็นซ้ำจะพิจารณาให้ยา aspirin หรือยากลุ่มลดการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์หรือยาโคลชิซินเป็นยาเดี่ยว หรือใช้ยาโคลชิซินร่วมกับยา aspirin หรือยากลุ่มลดการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ติดต่อกันอย่างน้อย 6 เดือน นอกจากนี้ยังมีการใช้ยาโคลชิซินเพื่อรักษาและป้องกันภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบสำหรับกลุ่มผู้ป่วยพิเศษ เช่น เด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี และในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องด้วย ทั้งนี้ ยาโคลชิซินต้องได้รับการปรับขนาดยาตามน้ำหนัก อายุ หรือค่าการทำงานของไต ยาโคลชิซินจัดเป็นข้อห้ามใช้สำหรับหญิงตั้งครรภ์ หญิงให้นมบุตร และผู้ป่วยโรคตับ การใช้ยาโคลชิซินยังต้องระวังการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolides, ยากลุ่ม statins, cyclosporine และ verapamil ซึ่งหากจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน มีคำแนะนำให้ปรับลดขนาดยาโคลชิซินลง ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากยาโคลชิซินส่วนใหญ่จะเกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และปวดท้อง โดยพบประมาณร้อยละ 10

คำสำคัญ: โคลชิซิน, ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

- อธิบายบทบาทของยาโคลชิซินในการรักษาและป้องกันภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบทั้งในผู้ป่วยกลุ่มปกติ และผู้ป่วยกลุ่มพิเศษได้
- ระบุปฏิกิริยาระหว่างยา และอาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากยาโคลชิซินได้

บทนำ

โคลชิซิน (colchicine) จัดเป็นยาตัวหนึ่งที่ถูกค้นพบจากธรรมชาติ เป็นสารสกัดสำคัญที่ได้จากพืชและมีกลไกการออกฤทธิ์ที่หลากหลาย จึงสามารถนำมาใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์ได้ตั้งแต่สมัยโบราณจนถึงปัจจุบัน โดยมีการนำ โคลชิซิน มาใช้ในการรักษาโรคต่างๆ เป็นจำนวนมาก ในปี ค.ศ. 2009 องค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) 'ได้รับรองการใช้ยา โคลชิซิน เพื่อรักษาและป้องกันโรคเกาต์เฉียบพลัน' และโรคไขเมดิเตอร์เรเนียน (familial Mediterranean fever, MFM)² อย่างไรก็ตาม ยังมีงานวิจัยฤทธิ์ของยาโคลชิซินในการรักษาโรคอื่นเป็นจำนวนมาก ไม่ว่าจะเป็นโรคระบบข้อและรูมาติสซั่ม (rheumatology) เช่น โรคเบเซ็ท (Behcet's disease), โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis), โรคแผลที่เยื่อบุผิว (mucosal ulcer), ภาวะที่มีการหนาและแข็งตัวของผิวหนัง (scleroderma), โรคหลอดเลือดอักเสบที่ผิวหนัง (chronic cutaneous vasculitis)³ นอกจากนี้ ยังมีการนำยาโคลชิซินมาใช้ในโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดด้วย เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease), โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (atrial fibrillation)³⁻⁴

หนึ่งในข้อบ่งใช้ที่น่าสนใจของยาโคลชิซินในโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด คือ การใช้รักษาและป้องกันภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis) ซึ่งในปัจจุบัน มีการนำยาโคลชิซินมาใช้เพื่อรักษาภาวะดังกล่าว โดยมีงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพของยาโคลชิซินในการรักษาและป้องกันภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1990 และในปี ค.ศ. 2015 แนวทางการวินิจฉัยและรักษาภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบของสมาคมโรคหัวใจแห่งยุโรป (2015 the European Society of Cardiology [ESC] guide-

lines for the diagnosis and management of pericardial diseases) ได้แนะนำการใช้ยาโคลชิซินเพื่อการรักษาภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเฉียบพลันและการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของภาวะดังกล่าวด้วย ดังนั้น บทความนี้จะนำเสนอข้อมูลของยาโคลชิซินและผลการศึกษาประสิทธิภาพของยาโคลชิซินในการรักษาและป้องกันภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น เพื่อเป็นการทบทวนความรู้เกี่ยวกับยาดังกล่าวให้ทันสมัย และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้

เภสัชวิทยาของยาโคลชิซิน

โคลชิซินเป็นสารอัลคาลอยด์ (alkaloid) ที่สกัดได้จากดอกตัง (Colchicum autumnale) เริ่มต้นถูกนำมาใช้โดยชาวกรีกโบราณตั้งแต่ 2,000 ปีที่แล้วเพื่อช่วยระบาย จนกระทั่งศตวรรษที่ 6 Christian Alexander แพทย์ชาว Byzantine ได้นำมาใช้เพื่อรักษาโรคเกาต์โดยเฉพาะ⁵⁻⁶

โคลชิซินมีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการอักเสบ (anti-inflammatory) โดยยาโคลชิซินจะจับกับ β -tubulin เกิดเป็น tubulin-colchicine complex ไปจับกับส่วนปลายของ microtubule ทำให้เกิดการยับยั้งกระบวนการสร้าง microtubule polymer จึงสามารถจัดว่า ยาโคลชิซินเป็นยาในกลุ่ม anti-mitotic (คือ ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ mitotic cell ในระยะ metaphase) ซึ่ง microtubule เป็นส่วนประกอบที่สำคัญของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับหลายกระบวนการ เช่น ทำให้เซลล์ (cell) มีรูปร่างคงที่ ควบคุมการหลั่งสารเคมี (cytokine) และสารกระตุ้นเตือนต่อเซลล์เม็ดเลือดขาว (chemokine) ต่างๆ ควบคุมการลำเลียงสารภายในเซลล์ ควบคุมการเคลื่อนที่ของเซลล์ และควบคุมการเข้าออกของ ion channel ในกระบวนการแบ่งเซลล์ ดังนั้น เมื่อมีการ

ยับยั้งกระบวนการสร้าง microtubule ภายในเซลล์เม็ดเลือดขาว (leucocyte) จึงส่งผลให้เกิดการยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาวไปยังบริเวณที่เกิดการอักเสบ โดยยาโคลชิซินจะออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการเกาะติดผนังหลอดเลือด (adhesion) และการเคลื่อนที่ไปยังบริเวณที่มีการอักเสบ (transmigration) ของเซลล์เม็ดเลือดขาว นอกจากนี้ยังยับยั้งการชักนำด้วยสารเคมีและการกระตุ้นเตือนต่อเซลล์เม็ดเลือดขาว การกินสิ่งแปลกปลอมของเซลล์เม็ดเลือดขาว (phagocytosis) ส่งผลให้กระบวนการอักเสบลดลง⁷

ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis)

ในสภาวะปกติ เยื่อหุ้มหัวใจจะทำหน้าที่ยึดหัวใจให้อยู่ในตำแหน่งคงที่ ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเป็นการอักเสบที่เกิดขึ้นที่บริเวณเยื่อหุ้มหัวใจ ซึ่งส่วนใหญ่มักไม่ทราบสาเหตุของการเกิดโรคที่แน่ชัด กรณีที่ทราบสาเหตุชัดเจน จะมีสาเหตุของการเกิดโรคที่แตกต่างกันไปตามลักษณะประชากรของแต่ละประเทศ โดยประเทศที่พัฒนาแล้วมักเกิดจากการติดเชื้อไวรัส ส่วนในประเทศกำลังพัฒนามักเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย Tuberculosis

หากแบ่งประเภทตามสาเหตุของการเกิดโรคสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ สาเหตุจากการติดเชื้อ ทั้งเชื้อไวรัส (Enterovirus, Herpesvirus, Adenovirus, Parbovirus B19), เชื้อแบคทีเรีย (พบเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* บ่อยสุด), เชื้อรา เชื้อปรสิต และสาเหตุที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ ได้แก่ โรคความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เช่น โรคภูมิแพ้ตนเอง (systemic lupus erythematosus, SLE), ภาวะที่มีการหนาและแข็งตัวของผิวหนัง (scleroderma), โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ รวมถึงโรคมะเร็ง โรคไต การบาดเจ็บจากบาดแผล

หลังผ่าตัดเปิดหัวใจ (post-pericardiotomy syndrome), การฉายรังสี และจากยาบางชนิด เช่น ยาแก้นชัก ยาคุมกำเนิด ยามะเร็ง

ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเป็นโรคทางเยื่อหุ้มหัวใจที่พบได้บ่อยที่สุด มีการสำรวจรวบรวมข้อมูลทางตอนเหนือของประเทศอิตาลีพบว่า อุบัติการณ์ของภาวะเยื่อหุ้มหัวใจเฉียบพลัน (acute pericarditis) เท่ากับ 27.7 รายต่อประชากร 1 แสนคนต่อปี และมีการสำรวจรวบรวมข้อมูลของประเทศฟินแลนด์ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคทางระบบหลอดเลือดหัวใจทั้ง 29 แห่งทั่วประเทศ เก็บข้อมูลตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000-2009 พบว่า อุบัติการณ์การเกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบในผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาลเฉลี่ย 3.32 รายต่อประชากร 1 แสนคนต่อปี แต่ข้อมูลนี้รวบรวมเฉพาะผู้ป่วยที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลเท่านั้น ซึ่งยังมีผู้ป่วยอีกเป็นจำนวนมากที่มีภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเฉียบพลัน แต่ไม่ได้เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล นอกจากนี้ ยังพบอัตราการเสียชีวิตจากภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเฉียบพลันร้อยละ 1.1 โดยจะเพิ่มขึ้นตามอายุ และความรุนแรงของการติดเชื้อร่วม⁸ ส่วนในประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลแสดงอุบัติการณ์การเกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ

ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ สามารถแบ่งได้เป็น 3 ลักษณะ คือ ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเฉียบพลัน ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเรื้อรัง และภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำ

ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเฉียบพลัน (acute pericarditis)

เป็นโรคที่เกิดจากการอักเสบของเยื่อหุ้มหัวใจอย่างเฉียบพลัน โดยอาจจะพบน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion) ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ

เจ็บพลัน ผู้ป่วยจะต้องมีอาการอย่างน้อย 2 ใน 4 ข้อ ดังนี้

- อาการเจ็บหน้าอกมากเหมือนโดนของมีคมแทง (sharp) โดยเป็นมากขึ้นหากหายใจเข้าออกลึกๆ และนอนราบ (pleuritic) อาการจะดีขึ้นหากเอนตัวมาข้างหน้า

- เมื่อฟังด้วยเครื่องฟังเสียงหัวใจ (stethoscope) จะได้ยินเสียงหัวใจผิดปกติ เหมือนกำลังเสียดสีกับสิ่งใดสิ่งหนึ่งอยู่ (friction rub) บริเวณเหนือกระดูกอกด้านซ้าย

- หากตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ จะพบการเปลี่ยนแปลงของกราฟคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram, ECG) คือ ST-segment กว้างและสูงขึ้น (widespread and elevation) หรือ PR ลดลง (depression)

- มีน้ำหรือของเหลวในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion) เกิดขึ้นใหม่ หรือมีปริมาณมากขึ้นกว่าปกติ

นอกจากนี้ อาจพบอาการแสดงเพิ่มเติมตามสาเหตุการเกิดโรค เช่น หากเกิดจากการติดเชื้อ มักจะมีไข้ อ่อนเพลีย เม็ดเลือดขาวสูงร่วมด้วย

สำหรับแนวทางการรักษาโรคเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดที่ทราบสาเหตุ คือ การรักษาที่สาเหตุของการเกิดโรค เช่น ให้ยาฆ่าเชื้อไวรัส แบคทีเรีย เชื้อรา ความรู้กับการรักษาประคับประคองอาการ เช่น การเจาะน้ำหรือของเหลวออก การผ่าตัด อาจมีการใช้ยาต้านฤทธิ์กระบวนการอักเสบร่วมด้วยในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามใช้

ส่วนแนวทางการรักษาโรคเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุ การรักษาจะมุ่งเน้นที่การรักษาด้วยยาที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ได้แก่ ยา aspirin หรือยาในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ซึ่งจัดเป็นยามาตรฐานในการ

รักษาภาวะดังกล่าว สำหรับการใช้อยาโคลชิซินเพื่อการรักษาภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบจากแนวทางการวินิจฉัยและการรักษาภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบของสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งยุโรปในปี ค.ศ. 2004 ในขณะนั้น คำแนะนำการใช้อยาโคลชิซินมีคุณภาพของหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนระดับ IIa เท่านั้น จนต่อมาทีมงานวิจัยขนาดใหญ่ที่มีความน่าเชื่อถือเพิ่มขึ้น (ตารางที่ 1) ทำให้ในปี ค.ศ. 2015 มีการปรับเพิ่มน้ำหนักคุณภาพของหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนเป็นระดับ Ia กล่าวคือ ประสิทธิภาพเทียบเท่ากับยา aspirin หรือยาในกลุ่ม NSAIDs โดยสามารถให้เป็นยาเดี่ยวในการรักษา หรือให้ร่วมกับยา aspirin หรือยาในกลุ่ม NSAIDs ได้ โดยมีระยะเวลาในการรักษาอย่างน้อย 1-2 สัปดาห์ ส่วนยารักษาทางเลือกอื่น ได้แก่ ยากลุ่ม corticosteroids, azathioprine หรือ intravenous immunoglobulin (IVIG) ซึ่งจะพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ หรือล้มเหลวจากการรักษาด้วยยา aspirin ยาในกลุ่ม NSAIDs หรือยาโคลชิซิน^๑

ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเรื้อรัง (incessant and chronic pericarditis)

ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบที่เกิดต่อเนื่องสามารถแบ่งออกเป็น 2 ลักษณะ ได้แก่

- 1) Incessant pericarditis คือ ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเรื้อรังเป็นระยะเวลานาน 4-6 สัปดาห์ แต่ไม่มากกว่า 3 เดือน

- 2) Chronic pericarditis คือ ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเรื้อรังเป็นระยะเวลานานกว่า 3 เดือน

สำหรับแนวทางการรักษาในปี ค.ศ. 2015 แนะนำพิจารณาการใช้อยา aspirin หรือยาในกลุ่ม NSAIDs ในขนาดการรักษาเหมือนการรักษาภาวะเยื่อหุ้มหัวใจเฉียบพลัน โดยระยะเวลาในการรักษาจะให้นานกว่า 1-2 สัปดาห์

ตารางที่ 1 การศึกษาวิจัยบทบาทของยาโคลชิซินในการรักษาและป้องกันภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเฉียบพลัน

ผู้วิจัย (ปีที่ตีพิมพ์)	รูปแบบ การศึกษา	จำนวน ตัวอย่าง	ระยะเวลา การศึกษา	ขนาดยาโคลชิซิน	กลุ่มควบคุม	ผลการศึกษา
Millaire A, Ducloux G ⁶ (1991)	Prospective, open-label cohort	19 คน	เฉลี่ย 5 เดือน (1-12 เดือน)	3 มิลลิกรัม ในวันแรก หลังจากนั้น 2 มิลลิกรัม x 2 วัน ต่อไป ปรับขนาดยาลงเป็น 1 มิลลิกรัม 1-2 มิลลิกรัม ในวันแรกจากนั้น ปรับขนาดยาลงเป็น 0.5-1 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 3 เดือน [60 คน]	ก่อนได้รับ ยาโคลชิซิน	จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบกลับเป็นซ้ำ จำนวน 2 รายใน 19 ราย (คิดเป็นร้อยละ 10.5) *โดยผู้ป่วยทั้ง 2 ราย ไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา
Imazio M และ คณะ ^{4,6,10} (2005)	Prospective, randomized, open-label (COPE trial)	120 คน	18 เดือน	ขนาดยาโคลชิซินตามน้ำหนัก โดย - น้ำหนัก ≤70 กิโลกรัม: ขนาดยา 0.5 มิลลิกรัมต่อวัน - น้ำหนัก >70 กิโลกรัม: ขนาดยา 1 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 3 เดือน [120 คน]	ยาหลอก นาน 3 เดือน [60 คน]	- อัตราการเกิดเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบกลับเป็นซ้ำในกลุ่ม โคลชิซิน และกลุ่มยาหลอก คิดเป็นร้อยละ 10.7 และ 32.3 ตามลำดับ (p=0.004) - จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการต่อเนื่องนาน 72 ชั่วโมง ในกลุ่มโคลชิซิน และกลุ่มยาหลอก คิดเป็นร้อยละ 11.7 และ 36.7 ตามลำดับ (p=0.003) - อัตราการเกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบต่อเนื่องแบบ incessant หรือเกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจชนิดกลับเป็นซ้ำ ในกลุ่มโคลชิซิน และกลุ่มยาหลอก คิดเป็นร้อยละ 16.7 และ 37.5 ตามลำดับ (p<0.001; 95% CI 0.3-0.72) - จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการต่อเนื่องนาน 72 ชั่วโมง ในกลุ่มโคลชิซิน และกลุ่มยาหลอก คิดเป็นร้อยละ 19.2 และ 40.0 ตามลำดับ (p<0.001) - จำนวนผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหลังได้รับการรักษาในระยะ เวลา 1 สัปดาห์ ในกลุ่มโคลชิซิน และกลุ่มยาหลอก คิดเป็นร้อยละ 85 และ 58.3 ตามลำดับ (p<0.001) - ระยะเวลาเฉลี่ยของการกลับเป็นซ้ำนับจากเป็น ครั้งแรกในกลุ่มโคลชิซิน และกลุ่มยาหลอก 24.7 และ 17.7 สัปดาห์ ตามลำดับ (p<0.001)
Imazio M และ คณะ ¹¹ (2013)	Multicenter, randomized, double-blind (ICAP trial)	240 คน	18 เดือน	ขนาดยาโคลชิซินตามน้ำหนัก โดย - น้ำหนัก ≤70 กิโลกรัม: ขนาดยา 0.5 มิลลิกรัมต่อวัน - น้ำหนัก >70 กิโลกรัม: ขนาดยา 1 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 3 เดือน [120 คน]	ยาหลอก นาน 3 เดือน [120 คน]	

COPE = colchicine for acute pericarditis; ICAP = the 2013 investigation on colchicine for acute pericarditis

ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำ (recurrent pericarditis)

หมายถึง การกลับเป็นซ้ำของภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเฉียบพลันภายหลังจากไม่แสดงอาการและหยุดยาต้านการอักเสบเป็นระยะเวลา 4-6 สัปดาห์ หรือนานกว่านั้น ซึ่งภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำสามารถพบได้ประมาณร้อยละ 10-30 ในผู้ที่เคยเป็นเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบแบบเฉียบพลัน⁹ โดยเกณฑ์การวินิจฉัยจะยึดตามเกณฑ์ของภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเฉียบพลัน

สำหรับแนวทางการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำของ ESC ปี ค.ศ. 2015 ได้แนะนำให้รักษาที่สาเหตุของการเกิดโรคเป็นหลัก ร่วมกับพิจารณาให้ยา aspirin, ยาในกลุ่ม NSAIDs หรือยาโคลชิซินเป็นยาเดี่ยวในการรักษา หรือพิจารณาให้ยาโคลชิซินร่วมกับยา aspirin หรือยาในกลุ่ม NSAIDs ก็ได้²² โดยระยะเวลาการรักษานานติดต่อกันอย่างน้อย 6 เดือน หรืออาจพิจารณาให้ยาโคลชิซินนานกว่า 6 เดือนในผู้ป่วยบางราย⁸ (ตารางที่ 2)

การใช้ยาโคลชิซินในการรักษาและป้องกันภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบสำหรับกลุ่มผู้ป่วยพิเศษ

เด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี (pediatric pericarditis)

ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบในเด็ก สามารถพบได้ 2-3 คนในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล 1,000 ราย ส่วนใหญ่สาเหตุการเกิดโรคมักไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด ส่วนชนิดที่ทราบสาเหตุ มักพบเป็นภาวะแทรกซ้อนหลังได้รับการผ่าตัดเปิดเยื่อหุ้มหัวใจ (post-pericardiotomy syndrome) ซึ่งพบได้บ่อยกว่าในผู้ใหญ่¹⁸

จากการศึกษาพบว่า การใช้ยาโคลชิซินในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบอาจยังให้ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพขัดแย้งกัน (ตารางที่ 3) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลผลการศึกษาที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่มาจากกรณีศึกษา (case report) ดังนั้น อาจต้องรอผลการศึกษาในรูปแบบ randomized controlled trial เพื่อดูประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาโคลชิซินสำหรับการรักษาและป้องกันภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปีต่อไป

หญิงตั้งครรภ์หรือหญิงให้นมบุตรที่มีภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ

ตามคำแนะนำของ ESC ปี ค.ศ. 2015 ในหญิงตั้งครรภ์ ยาในกลุ่ม NSAIDs เช่น ibuprofen, indomethacin หรือ aspirin ในขนาดสูง จัดเป็นยาตัวเลือกแรกในหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 1 และ 2 ที่มีภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ แต่ยาในกลุ่ม NSAIDs ยกเว้น aspirin ขนาดน้อยกว่า 100 มิลลิกรัมต่อวัน จะมีผลต่อการกั้นครกที่มีอายุ 20 สัปดาห์ขึ้นไป โดยมีผลทำให้ ductus arteriosus (ท่อเชื่อมระหว่าง pulmonary artery และ descending aorta เป็นทางไหลให้เลือดไปสู่ descending aorta และรก โดยไม่ต้องผ่านปอด) ของทารกในครรภ์เกิดการหดตัว และส่งผลให้ไตของทารกทำงานผิดปกติได้ จึงแนะนำให้ค่อยๆ ปรับลดยาในกลุ่ม NSAIDs ลงตั้งแต่ทารกในครรภ์อายุ 20 สัปดาห์เป็นต้นไป และหยุดใช้เมื่ออายุครรภ์ครบ 32 สัปดาห์ ซึ่งยา prednisolone ในขนาดต่ำมักถูกนำมาใช้แทนยาในกลุ่ม NSAIDs⁸

สำหรับยาโคลชิซินนั้น ถูกจัดเป็นยาห้ามใช้ในหญิงที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ทั้งที่ไม่มีรายงานผลเสียต่อพัฒนาการของทารกในครรภ์ หรือในเด็กที่มารดาป่วยเป็น familial Mediterranean fever ที่ได้รับยาโคลชิซินก็ตาม²

ตารางที่ 2 การศึกษาวิจัยบทบาทของยาโคลชิซินในการรักษาและป้องกันภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำ

ผู้วิจัย (ปีที่ตีพิมพ์)	รูปแบบ การศึกษา	จำนวน ตัวอย่าง	ระยะเวลา การศึกษา	ขนาดยาโคลชิซิน	กลุ่มควบคุม	ผลการศึกษา
Guindo J และ คณะ ^{4,6,10} (1990)	Prospective, open-label cohort	9 คน	เฉลี่ย 24.3 เดือน (10-54 เดือน)	1 มิลลิกรัมต่อวัน	ก่อนได้รับยา	จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบกลับเป็นซ้ำ โคลชิซิน 0 คน (p<0.002)
Imazio M และ คณะ ¹² (2005)	Prospective, randomized, open-label (CORE trial)	84 คน มีภาวะเยื่อหุ้ม หัวใจอักเสบ เป็นซ้ำครั้งแรก	18 เดือน	1-2 มิลลิกรัม วันแรกจากนั้น ปรับขนาดยาลงเป็น 0.5-1 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 6 เดือน [42 คน]	ยาหลอก นาน 6 เดือน [42 คน]	- อัตราการเกิดเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบกลับเป็นซ้ำครั้งที่สองในกลุ่มโคลชิซิน และกลุ่มยาหลอก คิดเป็นร้อยละ 24 และ 50.6 ตามลำดับ (p=0.022) - จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการต่อเนื่องนาน 72 ชั่วโมงในกลุ่มโคลชิซิน และกลุ่มยาหลอก คิดเป็นร้อยละ 10 และ 36.7 ตามลำดับ (p=0.03) - อัตราการเกิดเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบกลับเป็นซ้ำครั้งที่สองในกลุ่มโคลชิซิน และกลุ่มยาหลอก คิดเป็นร้อยละ 24 และ 55 ตามลำดับ (p<0.001, absolute risk reduction = 0.31; 95% CI 0.13-0.46)
Imazio M และ คณะ ¹³ (2011)	Prospective, Multicenter, randomized, double-blind (CORP trial)	120 คน มีภาวะเยื่อหุ้ม หัวใจอักเสบ เป็นซ้ำครั้งแรก	18 เดือน	1-2 มิลลิกรัม วันแรกจากนั้น ปรับขนาดยาลงเป็น 0.5-1 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 6 เดือน [60 คน]	ยาหลอก นาน 6 เดือน [60 คน]	- จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการต่อเนื่องนาน 72 ชั่วโมงในกลุ่มโคลชิซิน และกลุ่มยาหลอก คิดเป็นร้อยละ 23 และ 53 ตามลำดับ (p=0.001) - จำนวนผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหลังได้รับการรักษาในระยะเวลา 1 สัปดาห์ในกลุ่มโคลชิซิน และกลุ่มยาหลอก คิดเป็นร้อยละ 82 และ 48 ตามลำดับ (p<0.001) - ระยะเวลาเฉลี่ยของการกลับเป็นซ้ำอีกครั้งในกลุ่มโคลชิซิน และกลุ่มยาหลอก 2.5 และ 1 เดือน ตามลำดับ (p<0.001)

ตารางที่ 2 การศึกษาวิจัยบทบาทของยาโคลชิซินในการรักษาและป้องกันภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำ (ต่อ)

ผู้วิจัย (ปีที่ตีพิมพ์)	รูปแบบ การศึกษา	จำนวน ตัวอย่าง	ระยะเวลา การศึกษา	ขนาดยาโคลชิซิน	กลุ่มควบคุม	ผลการศึกษา
Imazio M และ คณะ ¹⁴ (2014)	Prospective, Multicenter, randomized, double-blind (CORP-2 trial)	240 คน มีภาวะเยื่อหุ้ม หัวใจอักเสบ เป็นซ้ำมาก กว่า 1 ครั้ง	18 เดือน	ขนาดยาโคลชิซินตามน้ำหนัก โดย - น้ำหนัก ≤ 70 กิโลกรัม: ขนาดยา 0.5 มิลลิกรัมต่อวัน - น้ำหนัก >70 กิโลกรัม: ขนาดยา 1 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 3 เดือน [120 คน]	ยาหลอก นาน 3 เดือน [120 คน]	- อัตราการเกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำในกลุ่มโคลชิซิน และกลุ่มยาหลอก คิดเป็นร้อยละ 21.6 และ 42.5 ตามลำดับ ($p=0.0009$, relative risk 0.49; 95%CI 0.24-0.65) - จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการต่อเนื่องนาน 72 ชั่วโมงในกลุ่มโคลชิซิน และกลุ่มยาหลอก คิดเป็นร้อยละ 19.2 และ 44.2 ตามลำดับ ($p=0.0001$) - จำนวนผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหลังได้รับการรักษาในระยะเวลา 1 สัปดาห์ในกลุ่มโคลชิซิน และกลุ่มยาหลอกคิดเป็นร้อยละ 83.3 และ 59.2 ตามลำดับ ($p=0.0001$) - ระยะเวลาเฉลี่ยของการกลับเป็นซ้ำอีกครั้งในกลุ่มโคลชิซิน และกลุ่มยาหลอก 11.1 และ 4.2 เดือนตามลำดับ ($p=0.22$)

CORE = colchicine for recurrent pericarditis; CORP = colchicine for recurrent pericarditis

หมายเหตุ: ผู้ป่วยทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาโคลชิซิน และกลุ่มควบคุม จะได้รับยาพื้นฐาน ได้แก่ ยา aspirin, ยาในกลุ่ม NSAIDs หรือยาทางเลือก prednisolone นาน 7-14 วัน แล้วค่อยๆ
ปรับลดลง

ตารางที่ 3 การศึกษาวิจัยบทบาทของยาโคเลสเตอรอลในเด็กและป้องกันภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี

ผู้วิจัย (ปีที่ตีพิมพ์)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	ระยะเวลา การศึกษา	ขนาดยาโคเลสเตอรอล	ผลการศึกษา
Alabd S และคณะ ¹⁶ (2016)	Prospective systematic review รวมรวมได้ดังนี้ Brucato และคณะ [case series] Yazigi และคณะ [Case reports] Adler และคณะ [Case report] Brucato และคณะ [Case report] Jurko และคณะ [Case reports] Picco และคณะ [Case reports] Scardapane และคณะ [Case reports] Peterlana และคณะ [Case report] Raatikka และคณะ [Case series] Blasco และคณะ [Case report] Del Fresno และคณะ [Case report] Imazio M Retrospective, ย้อนหลัง 11 ปี (p<0.05) และคณะ ¹⁷ (มกราคม 2000 ถึง ธันวาคม 2010)	รวมรวมได้ดังนี้ 67 [ชนิดไม่ทราบสาเหตุ 87% และชนิด ที่เกิดหลังผ่าตัดเปิดเยื่อหุ้มหัวใจ 9%] 3 [ชนิดไม่ทราบสาเหตุ] 1 [ชนิดไม่ทราบสาเหตุ] 1 [ชนิดไม่ทราบสาเหตุ] 1 [ชนิดไม่ทราบสาเหตุ] 2 [ชนิดไม่ทราบสาเหตุ] 3 [ชนิดไม่ทราบสาเหตุ] 1 [ชนิดไม่ทราบสาเหตุ] 1 [ชนิดไม่ทราบสาเหตุ] 1 [ชนิดไม่ทราบสาเหตุ] 1 [ชนิดไม่ทราบสาเหตุ] 1 [ชนิดไม่ทราบสาเหตุ] 4 [ชนิดที่เกิดหลังทำผ่าตัดเปิดเยื่อ หุ้มหัวใจ] 1 [ชนิดที่เกิดหลังทำผ่าตัดเปิดเยื่อ หุ้มหัวใจ] 2 [ชนิดที่เกิดหลังทำผ่าตัดเปิดเยื่อ หุ้มหัวใจ] 68 [ชนิดไม่ทราบสาเหตุหรือจาก ไวรัส 89.1% และชนิดที่เกิดหลัง ทำผ่าตัดเปิดเยื่อหุ้มหัวใจ 9%]	เฉลี่ย 60 เดือน (6-360 เดือน) 17-24 เดือน 6 เดือน 29 เดือน 9 และ 12 เดือน 6w เดือน 24 เดือน 60 เดือน เฉลี่ย 96 เดือน (48-192 เดือน) 24 เดือน 24 เดือน เฉลี่ย 60 เดือน (2-312 เดือน)	0.5-1.5 มิลลิกรัมต่อวัน 0.25-0.5 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 6 เดือน 1 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 6 เดือน 1 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 6 เดือน ไม่มีรายงาน 1 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 6 เดือน 1 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 6 เดือน 1 มิลลิกรัมต่อวัน 0.5-2 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 6 เดือน 1 มิลลิกรัมต่อวัน 0.5 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 4 เดือน 0.5-1 มิลลิกรัมต่อวัน	อัตราการเกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำต่อปี ก่อนและหลังได้รับยาโคเลสเตอรอลคิดเป็น 3.8 และ 1.6 ตามลำดับ ไม่เกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำ ไม่เกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำ ไม่เกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำ ไม่เกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำ เกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำอีก เกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำอีก เกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำอีก เกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำอีก เกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำอีก เกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำอีกทั้ง 4 ราย โดยผู้ป่วย ทั้ง 4 ราย ได้รับยาในกลุ่ม steroids เป็นยาพื้นฐาน เกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำอีก โดยผู้ป่วยไม่ได้รับ การรักษาด้วยยาพื้นฐานทั้งยาในกลุ่ม NSAIDs หรือ steroids เกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำอีก โดยผู้ป่วยไม่ได้รับ การรักษาด้วยยาพื้นฐานทั้งยาในกลุ่ม NSAIDs หรือ steroids อัตราการเกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำต่อปี ก่อนและหลัง ได้รับยาโคเลสเตอรอลคิดเป็น 3.74 และ 1.3 ตามลำดับ

NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs

หมายเหตุ: ผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่ได้รับยาพื้นฐาน ได้แก่ ยา aspirin, ยาในกลุ่ม NSAIDs หรือยาทางเลือกกลุ่ม corticosteroids นาน 7-14 วัน แล้วค่อยๆ ปรับลดลง

ผู้ที่มีความเสี่ยงหัวใจอักเสบร่วมกับมี ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง (renal impair- ment)

ภาวะแทรกซ้อนอย่างหนึ่งที่พบได้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังและผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดรักษาทดแทนไต (hemodialysis) เป็นเวลานาน คือ ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบจากยูรีเมีย (uremic pericarditis) และภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบจากการฟอกไต (dialysis pericarditis)^{8,19} สำหรับวิธีการรักษาภาวะดังกล่าวคือ แนะนำให้ใช้วิธีการล้างไตเป็นวิธีแรกสำหรับรักษาภาวะ uremic pericarditis หากยังไม่ได้ผล แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม corticosteroids ในขนาด 0.2-0.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน

ส่วนยาในกลุ่ม NSAIDs แนะนำให้หลีกเลี่ยงในผู้ป่วยโรคไต สำหรับยาโคลชิซินนั้นสามารถพิจารณาใช้ได้ แต่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยา ตามคำแนะนำของ ESC guideline ปี ค.ศ. 2015⁸

ได้ระบุขนาดยาโคลชิซินสำหรับรักษาภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบในผู้ป่วยไตวาย โดยปรับตามการทำงานของไต (creatinine clearance, CrCl) ดังแสดงในตารางที่ 4

ผู้ป่วยโรคตับที่มีความเสี่ยงหัวใจอักเสบ

ยาโคลชิซินจัดเป็นยาที่ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับ (hepatic impairment) ตาม ESC guideline ปี ค.ศ. 2015⁸ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาพบว่า ยาโคลชิซินสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะตับอักเสบได้อีกด้วย²¹

ปฏิกิริยาระหว่างยาของยาโคลชิซิน⁸

จากข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยาโคลชิซินที่จะไม่ถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ในระบบ cytochrome อย่างไรก็ตาม ยาดังกล่าวอาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาอื่นได้ จึงควรระมัดระวังการใช้ยาโคลชิซินร่วมกับยาที่ปรากฏในตารางที่ 5

ตารางที่ 4 ขนาดยาโคลชิซินที่แนะนำตามการทำงานของไต

การทำงานของไต (creatinine clearance, CrCl)	ขนาดยาโคลชิซินที่แนะนำ
35-49 มิลลิตร/นาที	0.5-0.6 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
10-34 มิลลิตร/นาที	0.5-0.6 มิลลิกรัม ทุก 2-3 วัน
<10 มิลลิตร/นาที	หลีกเลี่ยงการใช้ยาโคลชิซิน

ตารางที่ 5 ปฏิกิริยาระหว่างยาของยาโคลชิซินกับยาอื่น

ยาที่มีปฏิกิริยากับยาโคลชิซิน	ผลของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น	คำแนะนำ
ยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolides	ลด metabolism ของยาโคลชิซิน ทำให้ระดับยาโคลชิซินสูงขึ้น	หากจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน พิจารณาลดขนาดยาโคลชิซิน
ยาลดไขมันกลุ่ม statins	เพิ่มความเสี่ยงความผิดปกติเกี่ยวกับกล้ามเนื้อ (myopathy)	พิจารณาเปลี่ยนเป็นยากกลุ่มอื่น หรือลดขนาดยาโคลชิซิน
ยา cyclosporine	เพิ่มอาการไม่พึงประสงค์หรือพิษจากยาของทั้งสองชนิด	พิจารณาเปลี่ยนเป็นยากกลุ่มอื่น หรือลดขนาดยาโคลชิซิน
ยา verapamil	เพิ่มระดับยาโคลชิซินในเลือด ก่อให้เกิดผลข้างเคียง	ควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาโคลชิซินอย่างใกล้ชิด

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโคลชิซิน

จากการศึกษาข้อมูลด้านความปลอดภัยในงานวิจัยต่างๆ พบว่า อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโคลชิซินส่วนใหญ่พบกับระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง โดยพบได้ประมาณร้อยละ 10 โดยอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ขึ้นกับขนาดยาโคลชิซินที่ได้รับ และเป็นสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดยาดังกล่าว จึงแนะนำให้ปรับขนาดยาโคลชิซินตามน้ำหนักตัว ส่วนอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงซึ่งสามารถพบได้ประมาณร้อยละ 0.1 ได้แก่ ระดับเอนไซม์ transaminases เพิ่มขึ้น ผมร่วงเป็นหย่อมๆ ภาวะกดไขกระดูก และอาการผิดปกติที่เกิดกับกล้ามเนื้อ^๑

บทสรุป

ยาโคลชิซินจัดเป็นยาที่ใช้ในทางการแพทย์มาเป็นระยะเวลานาน ราคาถูก ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันการกลับเป็นซ้ำภาวะเยื่อหุ้มหัวใจ

อักเสบ (pericarditis) ทั้งลดระยะเวลาของอาการอย่างต่อเนื่องนาน 72 ชั่วโมง ลดระยะเวลาการหายจากอาการได้เร็วขึ้น และเพิ่มระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำของโรคให้นานขึ้น โดยมีอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง ได้แก่ ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน จึงอาจพิจารณาใช้ยาโคลชิซินร่วมกับยารักษามาตรฐานหลัก เนื่องจากมีการศึกษาที่น่าเชื่อถือแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาดังกล่าวในการรักษาและป้องกันภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบได้ จึงทำให้คำแนะนำของ ESC guideline ปี ค.ศ. 2015 จัดให้ยาโคลชิซินเป็นยาเสริมร่วมกับยารักษามาตรฐานของภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (ตารางที่ 6) นอกจากนี้ยาโคลชิซินยังสามารถใช้ในเด็ก และผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องได้ โดยปรับขนาดยาตามอายุ และการทำงานของไต ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาโคลชิซินในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร และห้ามใช้ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย หรือผู้ป่วยโรคตับ หรือผู้ป่วยที่แพ้ยาโคลชิซิน

ตารางที่ 6 สรุปผลการศึกษาวิจัย ขนาดยาพื้นฐาน และขนาดยาโคลชิซินที่ใช้ในผู้ป่วยภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ*

ชนิดของภาวะ เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ	ยาพื้นฐานที่ใช้				ยาเสริม โคลชิซิน	
	ชื่อยา	ขนาดยา (Dose)	ระยะเวลา (Duration)	ปรับลดขนาดยา (Tapering dose)	ขนาดยา (Dose)	ระยะเวลา (Duration)
ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ฉับพลัน (acute pericarditis)	Aspirin	750-1,000 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง	1-2 สัปดาห์	250-500 มิลลิกรัม ทุก 1-2 สัปดาห์	- น้ำหนัก ≤ 70 กิโลกรัม: 0.5 มิลลิกรัม OD	3 เดือน
	Ibuprofen	600 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง		200-400 มิลลิกรัม ทุก 1-2 สัปดาห์		
	Indomethacin	25-50 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง		25 มิลลิกรัม ทุก 1-2 สัปดาห์	- น้ำหนัก > 70 กิโลกรัม: 0.5 มิลลิกรัม bid	
	Naproxen	500-1,000 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง		125-250 มิลลิกรัมต่อวัน ทุก 1-2 สัปดาห์		
	Prednisolone	0.2-0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน	Loading dose	ปรับยาลงเรื่อยๆ ในระยะเวลา 2 สัปดาห์		
ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ กลับเป็นซ้ำ (recurrent pericarditis)	Aspirin	500-1,000 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง	2-4 สัปดาห์	250-500 มิลลิกรัม ทุก 1-2 สัปดาห์	- น้ำหนัก ≤ 70 กิโลกรัม: 0.5 มิลลิกรัม OD	อย่างน้อย 6 เดือน
	Ibuprofen	600 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง	สามารถเพิ่มได้ถึง	200-400 มิลลิกรัม ทุก 1-2 สัปดาห์		
	Indomethacin	25-50 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง	หลายเดือนตาม	25 มิลลิกรัม ทุก 1-2 สัปดาห์	- น้ำหนัก > 70 กิโลกรัม: 0.5 มิลลิกรัม bid	
	Naproxen	500-1,000 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง	อาการและผล CRP	125-250 มิลลิกรัมต่อวัน ทุก 1-2 สัปดาห์		
	Prednisolone	0.2-0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน	Loading dose	ปรับยาลงเรื่อยๆ ในระยะเวลา 2 สัปดาห์		
ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ในเด็ก (pediatric pericarditis)	Aspirin	จัดเป็นยาห้ามใช้			- อายุ < 5 ปี: 0.25-0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน	Acute: 3 เดือน Recurrent: อย่างน้อย 6 เดือน
	Ibuprofen	30-50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้ ทุก 8 ชั่วโมง ขนาดยาสูงสุด คือ 2.4 กรัมต่อวัน	Acute: 1-4 สัปดาห์ Recurrent: หลาย สัปดาห์ถึงหลาย เดือน ตามอาการ และผล CRP	ปรับลดขนาดยาทุก 1-2 สัปดาห์	แบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง - อายุ ≥ 5 ปี: 0.5-1.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง	
	Indomethacin	- เด็กอายุ ≥ 2 ปี: 1-2 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม/วัน แบ่งให้ 2-4 ครั้งต่อวัน - ขนาดยาสูงสุด คือ 4 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม/วัน ไม่เกิน 150-200 มิลลิกรัมต่อวัน				
	Naproxen	- อายุ > 2 ปี: 10-15 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม/วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง - ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 15 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม/วัน				

ตารางที่ 6 สรุปผลการศึกษาวิจัย ขนาดยาพื้นฐาน และขนาดยาโคลชิซินที่ใช้ในผู้ป่วยภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (ต่อ)

ชนิดของภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ	ยาพื้นฐานที่ใช้				ยาเสริม โคลชิซิน	
	ชื่อยา	ขนาดยา (Dose)	ระยะเวลา (Duration)	ปรับลดขนาดยา (Tapering dose)	ขนาดยา (Dose)	ระยะเวลา (Duration)
ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร	Aspirin	- อายุครรภ์ <20 สัปดาห์: 500-750 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง - อายุครรภ์ ≥20 สัปดาห์: ควรหลีกเลี่ยง สัปดาห์เพิ่มได้ตาม - หญิงให้นมบุตร: ควรหลีกเลี่ยง อาการและผล CRP	Acute: 1-2 สัปดาห์ Recurrent: 2-4	250-500 มิลลิกรัม ทุก 1-2 สัปดาห์	จัดเป็นยาห้ามมิใช้ในหญิงตั้งครรภ์ และให้นมบุตร	
	Ibuprofen	- อายุครรภ์ <20 สัปดาห์: ขนาดยาปกติ - อายุครรภ์ ≥20 สัปดาห์: ควรหลีกเลี่ยง		200-400 มิลลิกรัม ทุก 1-2 สัปดาห์		
	Indomethacin	- อายุครรภ์ ≥20 สัปดาห์: ควรหลีกเลี่ยง		25 มิลลิกรัม ทุก 1-2 สัปดาห์		
	Naproxen	- หญิงให้นมบุตร: ขนาดยาปกติ		125-250 มิลลิกรัมต่อวัน ทุก 1-2 สัปดาห์		
	Prednisone	2.5-10 มิลลิกรัมต่อวัน	Loading dose	ปรับยาลดลงในระยะ 2 สัปดาห์		
ผู้ป่วยไตวาย (renal failure) ที่มีภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ	Dialysis	เป็นวิธีการหลักในการรักษา แต่หาก dialysis ไม่เพียงพอต่อการรักษา สามารถพิจารณาให้ยา corticosteroids ได้ แต่ไม่มีข้อมูลกล่าวถึงขนาดที่แนะนำ และระยะเวลาที่ได้รับยา			ขนาดยาปรับตามค่า CrCl คือ - CrCl 35-49 มิลลิตร/นาที: 0.5-0.6 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง - CrCl 10-34 มิลลิตร/นาที: 0.5-0.6 มิลลิกรัม ทุก 2-3 วัน - CrCl <10 มิลลิตร/นาที และ ESRD: ไม่แนะนำให้ใช้	ใช้ระยะเวลาสั้นๆ ไม่มีการศึกษาข้อมูลที่แน่ชัด
ผู้ป่วยโรคตับที่มีภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ	ไม่มีข้อมูลการศึกษาข้อมูล					

CrCl = creatinine clearance; CRP = C-reactive protein; ESRD = end state renal disease

เอกสารอ้างอิง

1. Cocco G, Chu DC, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine: a guide for internists. *Eur J Intern Med* 2010;21:503–8.
2. Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M. Colchicine in breast milk of patient with family Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1996;39:1213–17.
3. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Colchicine: old and new. *Am J Med* 2015;128:461–70.
4. Shah SR, Alweis R, Shah SA, et al. Effects of colchicine on pericardial diseases: a review of the literature and current evidence. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2016;6:31957.
5. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther* 2006;8(Suppl 1):S1.
6. Genis AB, Luna AB, Adler Y, Imazio M. Colchicine in Pericarditis. A Mediterranean legacy from Before Christ(BC) revived in the 21st century AD. *Eur Heart J* 2017;38:1706–9.
7. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine—update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:341–50.
8. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015;36:2921–64.
9. Adler Y, Imazio M. Recurrent Pericarditis. August 2018. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/recurrent-pericarditis>. Accessed on September 1, 2018.
10. Imazio M. Multicenter trials in pericarditis: Expert analysis. American College of Cardiology. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/07/15/14/44/multicenter-trials-in-pericarditis>. Accessed on 2015, Jul 16.
11. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* 2013;369:1522–8.
12. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (colchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1987–91.
13. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;155:409–14.
14. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2014;383:2232–37.
15. Imazio M, Brucato A, Trincherio R, Spodick D, Adler Y. Colchicine for pericarditis: hype or hope?. *Eur Heart J* 2009;30:532–9.
16. Alabed S, Perez-Gaxiola G, Burls A. Colchicine for children with pericarditis: systematic review of clinical studies. *Arch Dis Child* 2016;101:953–6.
17. Imazio M, Brucato A, Pluymaekers N, Breda L, Calabri G, Cantarini L, et al. Recurrent pericarditis in children and adolescents: a multicentre cohort study. *J Cardiovasc Med* 2016;17:707–12.
18. Baskar S. Pediatric Pericarditis: Expert analysis. American College of Cardiology. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/06/08/11/43/pediatric-pericarditis>. Accessed on 2016, Jun 08.
19. Black RM, Berns JS, Sheridan AM. Pericarditis in renal failure. January 2018. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/pericarditis-in-renal-failure>. Accessed on September 1, 2018.
20. Rehman KA, Betancor J, Xu B, et al. Uremic pericarditis, pericardial effusion and constrictive pericarditis in end-stage renal disease: Insights and pathophysiology. *Clin Cardiol* 2017;40:839–46.
21. Abbott CE, Xu R, Sigal SH. Colchicine-induced hepatotoxicity. *ACG Case Rep J* 2017;4:e120.
22. Manspeaker A, Dickert RA. BET1: Safety and efficacy of colchicine as stand-alone therapy for prevention of recurrent pericarditis. *Emerg Med J* 2016;33:588–9.

แบบทดสอบบทความการศึกษาต่อเนื่อง

จงเลือกคำตอบที่ถูกต้องเพียงข้อเดียว

1. ข้อใด ไม่ใช่ ข้อบ่งใช้ของยา colchicine ที่ถูกนำมาใช้ในปัจจุบัน
 - ก. รักษาโรคซึมเศร้า
 - ข. รักษาโรคข้อรูมาตอยด์
 - ค. รักษาและป้องกันโรคเกาต์
 - ง. รักษาและป้องกันโรคเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ
2. กลไกการออกฤทธิ์ของยา colchicine ที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ คือข้อใด
 - ก. ยับยั้งกระบวนการ serotonin reuptake
 - ข. ยับยั้งกระบวนการสร้างเส้นเลือดใหม่ (angiogenesis) ในเซลล์
 - ค. ยับยั้งกระบวนการอักเสบ โดยยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase enzymes (COX-1 และ COX-2)
 - ง. ยับยั้งกระบวนการอักเสบ (anti-inflammatory) จากการยับยั้งกระบวนการสร้าง microtubule polymer
3. เกี่ยวกับยา colchicine ข้อใด ไม่ถูกต้อง
 - ก. เป็นสารอัลคาลอยด์
 - ข. ถูกนำมาใช้โดยชาวกรีกโบราณเพื่อช่วยระบาย
 - ค. สกัดได้จากดอกตัง (Colchicum autumnale)
 - ง. ปัจจุบันถูกนำมาใช้เพื่อรักษาอาการปวดปลายประสาท
4. ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดที่ทราบสาเหตุในผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี ในประเทศกำลังพัฒนามักเกิดจากสาเหตุใดมากที่สุด
 - ก. ติดเชื้อรา
 - ข. ติดเชื้อแบคทีเรีย *Mycobacterium tuberculosis*
 - ค. ติดเชื้อไวรัส Enterovirus, Herpesvirus, Adenovirus
 - ง. เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เช่น โรค SLE, ภาวะผิวหนังแข็ง (scleroderma)
5. ข้อใดเป็นยาพื้นฐานในการรักษาภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ
 - ก. Fluoxetine
 - ข. Azathioprine
 - ค. Intravenous immunoglobulin (IVIG)
 - ง. NSAIDs เช่น ibuprofen, naproxen, indomethacin
6. ข้อใดเป็นยาทางเลือกในการรักษาภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบในกรณีผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้หรือล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาพื้นฐาน
 - ก. Fluoxetine
 - ข. Tramadol
 - ค. Azathioprine
 - ง. NSAIDs เช่น ibuprofen, naproxen, indomethacin

7. แนวทางหลักของการรักษาภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดเฉียบพลัน (acute pericarditis) ด้วยยาในปัจจุบันแนะนำอย่างไร
 - ก. ยา IVIG นาน 1 สัปดาห์
 - ข. ยา azathioprine นาน 1-2 สัปดาห์ ร่วมกับยา colchicine นาน 3 เดือน
 - ค. ยา aspirin หรือยาในกลุ่ม NSAIDs นาน 1-2 สัปดาห์ ร่วมกับยา colchicine นาน 3 เดือน
 - ง. ยา aspirin หรือยาในกลุ่ม NSAIDs นาน 3 เดือน ร่วมกับยา colchicine นาน 1-2 สัปดาห์
8. แนวทางหลักของการรักษาภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำ (recurrent pericarditis) ด้วยยาในปัจจุบันแนะนำอย่างไร
 - ก. ยา IVIG นาน 1 สัปดาห์
 - ข. ยา azathioprine นาน 1-2 สัปดาห์ ร่วมกับยา colchicine นาน 6 เดือน
 - ค. ยา aspirin หรือยาในกลุ่ม NSAIDs นาน 6 เดือน ร่วมกับยา colchicine นาน 1-2 สัปดาห์
 - ง. ยา aspirin หรือยาในกลุ่ม NSAIDs นาน 1-2 สัปดาห์ ร่วมกับยา colchicine นานอย่างน้อย 6 เดือน
9. ผู้ป่วยภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบในข้อใดที่ควรได้รับการรักษาด้วยยา colchicine เดียว
 - ก. ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin
 - ข. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม NSAIDs
 - ค. ถูกทั้งข้อ ก และ ข
 - ง. ผิดทั้งข้อ ก และ ข
10. เด็กไทย เพศหญิง อายุ 3 ปี น้ำหนัก 20 กิโลกรัม เกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเป็นครั้งแรก ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนหลังได้รับการผ่าตัดเปิดเยื่อหุ้มหัวใจ (postpericardiotomy syndrome) ตาม ESC guideline 2015 แนะนำให้การรักษาอย่างไร
 - ก. Ibuprofen syrup (100 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร) 10 มิลลิลิตร ทุก 8 ชั่วโมง นาน 7 วัน ร่วมกับยา colchicine (0.6 มิลลิกรัม) 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เข้าและเย็น นาน 3 เดือน
 - ข. Ibuprofen syrup (100 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร) 10 มิลลิลิตร ทุก 8 ชั่วโมง นาน 7 วัน ร่วมกับยา colchicine (0.6 มิลลิกรัม) 1/2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เข้าและเย็น นาน 6 เดือน
 - ค. Ibuprofen syrup (100 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร) 10 มิลลิลิตร ทุก 8 ชั่วโมง นาน 7 วัน ร่วมกับยา colchicine (0.6 มิลลิกรัม) 1/4 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เข้าและเย็น นาน 3 เดือน
 - ง. Ibuprofen syrup (100 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร) 10 มิลลิลิตร ทุก 8 ชั่วโมง นาน 7 วัน ร่วมกับยา colchicine (0.6 มิลลิกรัม) 1/4 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เข้าและเย็น นาน 6 เดือน
11. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับการใช้ยา colchicine ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ
 - ก. ห้ามใช้ในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี
 - ข. ห้ามใช้ในหญิงที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
 - ค. สามารถปรับขนาดได้ในผู้ป่วยโรคตับและโรคไตวายเรื้อรัง
 - ง. ห้ามใช้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีค่า CrCl น้อยกว่า 50 มิลลิลิตร/นาที

12. ชายไทย อายุ 56 ปี มีโรคประจำตัวเป็น end state renal disease ได้รับการล้างไตด้วยวิธี hemo-dialysis สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ผลการตรวจเลือดแสดงระดับ CrCl เท่ากับ 9 มิลลิลิตร/นาที ในครั้งล่าสุด แพทย์วินิจฉัยพบเกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเฉียบพลันแทรกซ้อน แนวทางการรักษาด้วยยา colchicine ของผู้ป่วยรายนี้ควรเป็นอย่างไร
 - ก. หลีกเลี่ยงการใช้ยา colchicine ในผู้ป่วยรายนี้
 - ข. ให้อาหาร colchicine ในขนาด 0.5-0.6 มิลลิกรัม ทุก 2-3 วัน
 - ค. ให้อาหาร colchicine ในขนาด 0.5-0.6 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
 - ง. ให้อาหาร colchicine ในขนาด 0.5-0.6 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง
13. ข้อใดกล่าวได้ถูกต้องเกี่ยวกับการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของยา colchicine และผลทางคลินิกที่พบ
 - ก. ยา verapamil ทำให้ระดับยา colchicine ในเลือดลดลง
 - ข. ยาไขมันกลุ่ม statins ทำให้ระดับยา colchicine ในเลือดลดลง
 - ค. ยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolides ทำให้ระดับยา colchicine ในเลือดสูงขึ้น
 - ง. ยา cyclosporine มีผลเพิ่มอาการไม่พึงประสงค์หรือพิษจากยาของทั้งสองชนิด
14. ข้อใดกล่าวได้ถูกต้องเกี่ยวกับคำแนะนำในการแก้ไขการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของยา colchicine ในกรณีที่ต้องใช้ร่วมกับยาอื่น
 - ก. หากใช้ร่วมกับยา verapamil ควรพิจารณาเพิ่มขนาดยา colchicine
 - ข. หากใช้ร่วมกับยา cyclosporine ควรพิจารณาเพิ่มขนาดยา colchicine
 - ค. หากใช้ร่วมกับยาไขมันกลุ่ม statins ควรพิจารณาลดขนาดยา colchicine
 - ง. หากใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolides ควรพิจารณาเพิ่มขนาดยา colchicine
15. อาการไม่พึงประสงค์จากยา colchicine ที่พบได้บ่อยที่สุด คือข้อใด
 - ก. ใจสั่น
 - ข. ปวดศีรษะ
 - ค. ท้องเสีย ปวดท้อง
 - ง. กล้ามเนื้ออ่อนแรง

กระดาษคำตอบ

เรื่อง บทบาทของยาโคลชิซินกับการรักษาและป้องกันภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ

รหัส 2003-1-000-004-12-2561 จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

กนกพร เกิดผล
จันทร์พร ก้องวัชรพงศ์

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

เลขที่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) (ถ้ามี)

กรณีที่ท่านไม่เป็นสมาชิก ท่านต้องการ

- () สมัครเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ในอัตรา 1000 บาทตลอดชีพ
(ท่านไม่ต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนนจำนวน 100 บาทโดยเริ่มต้นตั้งแต่บทความนี้เป็นต้นไป)
กรุณากรอกใบสมัครสมาชิกในเล่ม และส่งใบสมัครสมาชิกพร้อมกระดาษคำตอบนี้
- () ไม่สมัครเป็นสมาชิกเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
(ท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนนจำนวน 100 บาทสำหรับบทความนี้)

การชำระเงิน

- () ธนาณัติ สั่งจ่าย 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 100 บาท (กรณีที่ท่านเป็นสมาชิกหรือสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ไม่ต้องจ่ายในส่วนนี้)	บาท
รวม	บาท

ท่านต้องการให้แจ้งผลการตรวจข้อสอบไปยัง

- () E-mail ของท่าน คือ
- () ไปรษณีย์บัตรหรือซองเปล่าติดแสตมป์จำนวนหน้าของถึงตัวท่านเอง ซึ่งได้แนบมาพร้อมกับกระดาษคำตอบนี้แล้ว



ทำเครื่องหมายกากบาท (X) ในตัวเลือกเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

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

ข้อที่	ก	ข	ค	ง	จ
11					
12					
13					
14					
15					

ลายเซ็นของท่าน

ความคิดเห็นต่อบทความและคำถามเรื่อง

บทบาทของยาโคลชิซินกับการรักษาและป้องกันภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ

ใส่เครื่องหมาย (X) ในช่องที่ท่านเลือก

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

Index to Volume 28

The index to volume 28 is a subject index in alphabetical order

2,4-Dimethyl ammonium, p. 186–191

4-factor PCC, p. 46

5-hydroxytryptamine, p. 102

A

A4- factor PCC, p. 46

Achilles tendon, p. 174

Activated 4-factor prothrombin complex
concentrate, p. 46

Activated Prothrombin Complex Concentrate,
p. 48, 138

Aerosol antibiotics, p. 61

Andexanet alfa, p. 51, 52

Angiotensin receptor neprilysin inhibitor, p. 32

ANP, p. 34

aPCC, p. 48, 138

ARIA, p. 92

ARNI, p. 32

Atypical target lesion, p. 28

Aztreonam, p. 62

B

Bacterial conjunctivitis, p. 116

Benzoylcegonine, p. 193

Blepharitis, p. 116

BNP, p. 34

Breakthrough Therapy Designation, p. 50

Bromocriptine, p. 110

C

C-C chemokine receptor type 5 antagonist,
p. 87

Cherry syrup, p. 165

Chlorpromazine, p. 110

Cocaethylene, p. 194

Cocaine, p. 192–199

Colchicine, p. 202–214

Colisitn, p. 62

Compensatory mechanism, p. 32, 33

Cyproheptadine, p. 110

Cystic fibrosis, p. 61

D

Dantrolene, p. 110

Diabetic ketoacidosis, p. 179

Direct oral anticoagulants, p. 132

DKA, p. 179, 180, 181, 182

DNA gyrase, p. 173

DOACs, p. 132

Dolutegravir, p. 87–94

E

Ecgonine methyl ester, p. 193

EuDKA, p. 180, 181, 184

Euglycemic Diabetic Ketoacidosis, p. 180

Euphorogenic effect, p. 194

F

Fab, p. 49

Factor eight inhibitor bypassing fraction,
p. 46, 138

FEIBA, p. 138

FFP, p. 134, 135

FLAMINGO, p. 91

Fluoroquinolone, p. 172

Fortified antibiotic eye drop, p. 115–124

Fresh frozen plasma, p. 134, 135

Fusion inhibitors, p. 87

G

Gentamicin, p. 62

H

Human immunodeficiency virus, p. 87

Humanized monoclonal antibody fragment,
p. 49

I

Idarucizumab, p. 49, 50

IMPAACT, p. 92

INIs, p. 87

Integrase inhibitors, p. 87

Iodinated contrast media, p. 96–100

J

Jet nebulizer, p. 64

K

Keratitis, p. 116

L

LBQ657, p. 35, 36

LCZ696, p. 35

M

Matrix-degrading activity, p. 175

Matrix-metalloproteinases, p. 175

MC mucilage, p. 162, 165

N

Natriuretic peptides, p. 34, 35

Neprilysin, p. 32, 35, 36

NNRTIs, p. 87

NOACs, p. 132

Non-cystic fibrosis bronchiectasis, p. 62

Non-nucleoside reverse transcriptase
inhibitors, p. 87

Non-tuberculous mycobacteria, p. 62

Novel oral anticoagulants, p. 132

NRTIs, p. 87

Nucleoside reverse transcriptase inhibitors, p. 87

O

Olanzapine, p. 110

Oseltamivir, p. 159–170

P

PARADIGM-HF, p. 38, 39

PCC, p. 134, 135, 138

Pericarditis, p. 204, 205, 207

Pharmacokinetic enhancers, p. 87

PIs, p. 87

Polyethylene terephthalate, p. 163

Propranolol, p. 110

Protease inhibitors, p. 87

Prothrombin Complex Concentrate, p. 46

R

Recombinant activated clotting factor VII, p. 46

Recombinant factor VIIa, p. 138

Reinforcing effect, p. 194

Re-prescribing allergic drugs, p. 12

rFVIIa, p. 46, 48, 138

S

Sacubiril/Valsartan, p. 32-42
Sacubitril, p. 32-42
Selective serotonin reuptake inhibitors, p. 102
Serotonin syndrome, p. 102
SGLT2 inhibitors, p. 179, 180, 181, 182
Simple syrup, p. 162, 165
SINGLE, p. 91
Sodium glucose co-transporter type 2, p. 179
SPRING-2, p. 91
SS, p. 102
SSRIs, p. 102
Stevens-Johnson syndrome, p. 27
SWORD-1, p. 92
SWORD-2, p. 92

T

Tendinitis, p. 172, 174-176
Tendon rupture, p. 172, 174-176
Tobramycin, p. 62
Topoisomerase II, p. 173
Tubulin, p. 203

V

Valsartan, p. 2-42
VAP, p. 63
Ventricular-associated pneumonia, p. 63
VIKING-3, p. 92

W

Warfarin, p. 132

