



TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

การประเมินการตรวจติดตามการใช้ยา lithium ในผู้ป่วยจิตเวช โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์

Evaluation of Lithium Monitoring Approach for Psychiatric Patients 9

น้องเล็ก คุณวราดิศัย, แสง วชิระชนกิจ, วีระ ดุลย์สุประภา, ฆมลวรรณ นันทา, ธรรมฤทธิ์ สินธุสกุล

ข้อมูลยา

Rilpivirine 20

อริศราภัทว เลิศศรีธัญญ์

พิษวิทยา (Toxicology)

พิษวิทยาของยาพาราเซตามอล 27

ชนกร ศิริสมุทร

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

การรักษาอาการของภาวะขาดสุราด้วยยากลุ่มเบนโซไดอะซีปีน

Role of Benzodiazepines in the Management of Alcohol 37

Withdrawal Syndrome

ทวนชน บุญลือ, ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-001-04-2559



วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

วัตถุประสงค์

: เพื่อส่งเสริมผลงานวิชาการวิชาชีพ และนวัตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล รวมทั้งการให้บริการการศึกษาต่อเนื่องแก่สมาชิก

บรรณาธิการที่ปรึกษา
(Editorial Consultants)

: ญญ.ผศ.มณฑนา ภาณุมาภรณ์, ญญ.รศ.ธิดา นิงสานนท์, ญญ.ทัศนีย์ เขียวขจี ญญ.ปรานี ญญ.โณวัณยากร

บรรณาธิการ
(Editor)

: ญญ.รศ.ดร.บุษบา จินดาวิจักษณ์

รองบรรณาธิการ
(Vice-editor)

: ญญ.รศ.ดร.สุวัฒนา จุฬาวัฒนทล, ญญ.รศ.ดร.นลินี พูลทรัพย์

กองบรรณาธิการ
(Editorial Board &
Peer Reviewers)

: ญญ.วิมล อนันต์สกุลวัฒน์, ญญ.อ.ดร.กฤตติกา ตัญญาแสนสุข
ภก.ผศ.ดร.ปรีชา มณฑาทิคุล, ภก.รศ.ดร.ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ
ภก.รศ.ดร.เนติ สุขสมบูรณ์, ภก.อ.ดร.ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์,
ญญ.รศ.ดร.เพชรรัตน์ พงษ์เจริญสุข, ภก.อ.ดร.ศรัณย์ กอสนาน,
ภก.ผศ.ดร.แสง วัชรธนกิจ

ผู้จัดการวารสาร
(TJHP Manager)

: ญญ.จันทร์กานต์ เทียนเงิน

ผู้ช่วยผู้จัดการวารสาร
(TJHP Assistant Manager)

: ญญ.มยุรี องค์กรเจริญ

ฝ่ายศิลป์
(Graphic & Design)

: บริษัท ประชาชน จำกัด

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

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับแรกของปี พ.ศ. 2559 ซึ่งออกล่าช้ากว่ากำหนดไปมาก ด้วยปัญหาด้านบริหารจัดการและอุปสรรคทางเทคนิคบางประการ ดังนั้นเพื่อให้วารสารได้เร็วขึ้น จึงลดจำนวนบทความในวารสารลง อย่างไรก็ตามยังคงมีบทความนิพนธ์ต้นฉบับ และ บทความวิชาการ ที่น่าสนใจ บทความนิพนธ์ต้นฉบับเป็นเรื่องการประเมินการตรวจติดตามการใช้ยาต้านไวรัสในผู้ป่วยจิตเวช ซึ่งทำการศึกษาที่โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ จังหวัดอุบลราชธานี บทความนี้ทำการวิเคราะห์ว่าภายหลังจากการกำหนดแนวทางการตรวจติดตามระดับยาต้านไวรัสในเลือดในผู้ป่วยจิตเวชที่ได้ยาต้านไวรัสแล้วได้มีการปฏิบัติตามเกณฑ์ที่ระบุไว้หรือไม่

บทความวิชาการจำนวน 2 เรื่อง เรื่องหนึ่งเป็นข้อมูล rilpivirine ซึ่งเป็นยาต้านไวรัสในกลุ่ม second generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors ยานี้เป็นยาที่เพิ่งมีการนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีซึ่งนับวันต้องยากขึ้นเรื่อยๆ บทความวิชาการเรื่องที่สองเป็นเรื่องเกี่ยวกับความเป็นพิษของยาพาราเซตามอลและการรักษา ซึ่งเป็นเรื่องที่ควรอ่านและให้ความสนใจ เพราะยาพาราเซตามอลเป็นยาที่มีโอกาสใช้บ่อย และเป็นยาสามัญประจำบ้านที่คิดว่าปลอดภัย แต่หากใช้มากเกินไปก็มีโอกาสเกิดพิษได้

นอกจากนี้ยังมีบทความการศึกษาต่อเนื่อง เรื่อง การรักษาอาการของภาวะขาดสารด้วยยากลับเบนโซไดอะซีปีน นับเป็นบทความการศึกษาต่อเนื่องบทความแรกที่ลงในวารสาร เกสซ์กรสามารถอ่านและตอบคำถามท้ายบทเพื่อเก็บสะสมคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้

เกสซ์กรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์
บรรณาธิการ

คำชี้แจงการส่งเรื่องพิมพ์

บทความที่ได้รับการพิจารณาให้ตีพิมพ์ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล ประกอบด้วย บทนิพนธ์ต้นฉบับ (original research articles), บทความโรคและยาใหม่, บทความการวินิจฉัยทางเภสัชกรรม (pharmaceutical diagnosis), และบทความการศึกษาต่อเนื่อง (continuing pharmaceutical education;CPE) พิมพ์ด้วย Microsoft Word for Window ใช้ font Cordia New ขนาด 14 บนกระดาษ A4 หน้าเดียว

1. ชนิดของบทความ

- 1.1 **นิพนธ์ต้นฉบับ** : ประกอบด้วย บทนำ วัตถุประสงค์ วิธีวิจัย ผลการวิจัย/ทดลอง วิเคราะห์ผล/อภิปรายผล สรุปผล ข้อเสนอแนะ กิตติกรรมประกาศ และเอกสารอ้างอิง รวมทั้งบทคัดย่อภาษาไทยและอังกฤษ พร้อมทั้งคำสำคัญและ key words ความยาวทั้งบทความประมาณ 12 หน้าพิมพ์กระดาษ A4
- 1.2 **บทพิษวิทยา** : เป็นข้อมูลการดำเนินงานด้านพิษวิทยา รวมทั้งกรณีศึกษา แนวทางการจัดการ และการรักษา พร้อมเอกสารอ้างอิง
- 1.3 **บทความ Medication Safety** : ประกอบด้วย บทความจากประสบการณ์และความรู้ที่เกี่ยวข้องกับ Medication Safety มี บทนำ เนื้อเรื่อง และบทสรุป พร้อมเอกสารอ้างอิง
- 1.4 **บทความการศึกษาต่อเนื่อง** : ประกอบด้วยบทคัดย่อ วัตถุประสงค์ เนื้อเรื่อง บทสรุป และเอกสารอ้างอิง พร้อม แบบทดสอบ 5 ตัวเลือกจำนวน 10 - 15 ข้อเพื่อเก็บคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

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

3. **ชื่อผู้พิมพ์** มีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมทั้งวุฒิการศึกษา และสถาบัน/ที่ทำงาน

4. **วิธีอ้างอิงในเนื้อเรื่อง** อ้างอิงด้วยตัวเลขยกขึ้น ตามลำดับเลขที่เอกสารอ้างอิง

5. เอกสารอ้างอิง (References)/บรรณานุกรม (Bibliography)

5.1 วารสาร เรียงตามลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้พิมพ์ (ถ้ามีมากกว่า 3 ชื่อ ใส่ 3 ชื่อแรก ก่อนเติม et al.) ชื่อบทความ ชื่อวารสาร (ใช้ชื่อย่อ) ปีที่พิมพ์ (year) ปีที่ (volume) และหน้า ดังตัวอย่าง

- ชื่อสกุล ชื่อตัว ชื่อกลาง(ย่อ)
1. Chancellor JV, Hill AM, Sabin CA, Simpson KN, et al. Modeling the cost effectiveness of lamivudine/Zidovudine combination therapy in HIV infection. Pharmacoeconomics 1997 ; 12 : 54-6

- ชื่อตัว ชื่อสกุล
2. ประทุม พฤษกรักรักษ์, ไพโรจน์. วารสารสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) 2536 ; 3 : 71.

5.2 หนังสือตำรา เรียงตามลำดับดังนี้

ผู้พิมพ์ ถ้าเป็นบรรณาธิการให้ใส่คำว่าบรรณาธิการไว้ในวงเล็บ ชื่อหนังสือ ครั้งที่พิมพ์ (edition) เมือง/จังหวัดที่พิมพ์ สำนักพิมพ์ ปีที่พิมพ์ และหน้า ดังตัวอย่าง

- ชื่อสกุล ชื่อตัว(ย่อ)ของผู้พิมพ์ ชื่อเรื่อง ชื่อหนังสือ เมือง
1. Maldon M, Hurley RW. Physical examination, In:Bohs(ed) Clinical Clerkship Manual. Vancouver: Applied Therapeutics Inc, 1992: 4-24
- ↓
สำนักพิมพ์

2. สุวัฒนา จุฬารัตนพัฒน์, การติดตามวัดระดับยาในเลือด, ใน:บุษบา จินดาวิจักษณ์,เนติ สุขสมบุญ (บรรณาธิการ).
เภสัชกรรมบำบัดในโรงพยาบาล, กรุงเทพมหานคร: ไทยมิตรการพิมพ์, 2539: 111-22

5.3 เว็บไซต์ เรียงตามลำดับดังนี้

หน่วยงาน (ชื่อผู้พิมพ์) ชื่อบทความ ชื่อเว็บไซต์ที่สืบค้น และวันที่เข้าไปสืบค้น ดังตัวอย่าง

1. Joint Commission on Accreditation of Health Organization. Revision to joint commission standards in support to patient safety and medical/health care error reduction. July 2001. Available at : www.JCAHO.org
Accessed August 17, 2001.

2. ปฏิกริยาต่อกันของยา micronazole oral gel และ warfarin. สืบค้นจาก : <http://www.fda.moph.go.th/fda-net/html/product/apr/about/Drug Bulletin 6-3 pdf>. วันที่เข้าไปสืบค้น 8 มิถุนายน 2547.

5.4 วิทยานิพนธ์ เรียงตามลำดับดังนี้

ชื่อผู้ทำวิทยานิพนธ์ ชื่อวิทยานิพนธ์ ระดับปริญญา จังหวัด สถาบันการศึกษา ปีที่จัดพิมพ์ ดังตัวอย่าง

1. มังกร ประพันธ์วัฒนะ. การพัฒนาระบบความปลอดภัยด้านยาโดยการจัดการองค์ความรู้ : กรณีศึกษาโรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่ง. สาธารณสุขศาสตร์ ดุษฎีบัณฑิต. กรุงเทพมหานคร.บัณฑิตมหาวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล, 2547.

5.5 รายงาน เรียงตามลำดับดังนี้

ชื่อหน่วยงาน ชื่อรายงาน เดือน ปีที่รายงาน ดังตัวอย่าง

1. สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย). รายงานกิจกรรมประจำปี 2546. พฤษภาคม 2547.

6. บทคัดย่อ

- 6.1 ภาษาไทย (ไม่ต้องมีข้อความนำ และไม่ต้องมีหัวข้อย่อ) เริ่มต้นด้วย วัตถุประสงค์ วิธีวิจัยและสถิติที่ใช้ ผลการวิจัย สรุป และข้อเสนอแนะ รวมทั้งคำสำคัญได้บทคัดย่อ

- 6.2 ภาษาอังกฤษ เช่นเดียวกับบทคัดย่อภาษาไทย และแปลให้เนื้อเรื่องตรงกัน รวมทั้ง keywords

7. วิธีการส่งบทความ เลือกส่งได้ 2 ช่องทางคือ

- 7.1 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

- 7.2 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



การประเมินการตรวจติดตามการใช้ยา lithium ในผู้ป่วยจิตเวช โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์

Evaluation of Lithium Monitoring Approach for Psychiatric Patients

น้องเล็ก คุณวราดิศย์, ปร.ด.*, แสง วัชรชนกิจ, ปร.ด.*, วีระ ดุลย์ชูประภา, ภ.บ.**, ธมลวรรณ นันทา***, ธรรมฤทธิ์ สินธุสกุล***

น้องเล็ก คุณวราดิศย์, แสง วัชรชนกิจ, วีระ ดุลย์ชูประภา, ธมลวรรณ นันทา, ธรรมฤทธิ์ สินธุสกุล. การประเมินการตรวจติดตามการใช้ยา lithium ในผู้ป่วยจิตเวช โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2559;26(1):9-19.

ความเป็นมา: ลิเทียม เป็นยาควบคุมอารมณ์ที่มีช่วงการรักษาแคบและมีอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย จึงได้มีการจัดทำแนวทางในการติดตามการใช้ยา lithium ในผู้ป่วยจิตเวช เพื่อให้ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินการได้รับการตรวจติดตามระดับยา lithium ในเลือด การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจพิเศษหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา lithium ในประเด็นการปฏิบัติตามแนวทางของโรงพยาบาล และ ผลการตรวจวัดระดับยา lithium ในเลือด รวมถึงประเมินความสัมพันธ์ของระดับยา lithium ในเลือดกับอาการทางคลินิก

วิธีวิจัย: ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ และเวชระเบียนผู้ป่วยนอกเกณฑ์การคัดเลือกคือ เป็นผู้ป่วยนอกที่ได้รับการสั่งใช้ยา lithium ในช่วงปี พ.ศ. 2556-2557 ประเมินการตรวจติดตามการได้รับการตรวจติดตามระดับยา lithium ในเลือด การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจพิเศษสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา lithium ตามแนวทางของโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ พ.ศ. 2555 ประมวลและวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา มีผู้ป่วยที่ถูกคัดเข้าตามเกณฑ์การศึกษาจำนวน 256 คน

ผลการวิจัย: ตามแนวทางของโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ ซึ่งจำแนกผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มแรก คือผู้ป่วยที่ต้องได้รับการตรวจก่อนเริ่มได้รับยา lithium ผลการศึกษา พบผู้ป่วยจำนวน 38 ราย มีผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจตามเกณฑ์ที่ระบุในแนวทางของโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ พ.ศ. 2555 จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 31.6) กลุ่มที่สอง เป็นกลุ่มผู้ป่วยขณะได้รับยา lithium ซึ่งต้องได้รับการตรวจติดตามระดับยา lithium ในเลือดหลังจากรับประทานยา 7 วัน พบผู้ป่วยจำนวน 61 ราย ซึ่งไม่พบว่ามีการตรวจ กลุ่มที่สาม คือผู้ป่วยที่ได้รับยา lithium ต่อเนื่อง 1 ปีแรก จำนวน 44 ราย มีผู้ที่ได้รับการตรวจตามเกณฑ์ 8 ราย (ร้อยละ 18.2) และกลุ่มสุดท้ายเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา lithium มากกว่า 1 ปีขึ้นไป จำนวน 204 ราย ซึ่งได้รับการตรวจตามเกณฑ์จำนวน 80 ราย (ร้อยละ 39.2) เมื่อศึกษาระดับยา lithium ในเลือดที่ตรวจติดตาม พบว่าผู้ป่วย 80 ราย (ร้อยละ 31.3) และ 2 ราย (ร้อยละ 0.8) มีระดับยา lithium ในเลือดอยู่ในช่วงต่ำและสูงกว่าการรักษา ตามลำดับ และพบอาการไม่พึงประสงค์จากยา จำนวน 91 อุบัติการณ์

บทสรุป: ผลการศึกษานี้ สรุปได้ว่าการปฏิบัติตามแนวทางการตรวจติดตามระดับยา lithium ในเลือด การตรวจติดตามทางห้องปฏิบัติการและการตรวจพิเศษหลังจากที่ผู้ป่วยได้ยา lithium ยังไม่เป็นไปตามเกณฑ์ที่ระบุไว้ทั้งหมด ดังนั้นจึงควรมีการส่งเสริมหรือกระตุ้นให้มีการปฏิบัติตามแนวทางของโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ พ.ศ. 2555 เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา lithium กับผู้ป่วยต่อไป

คำสำคัญ: ยาที่ทำให้อารมณ์คงที่, ยา lithium

* กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

** กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ จังหวัดอุบลราชธานี

*** นักศึกษาเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

Kunawaradisai N, Wacharathanakit S, Doonchuprapa W, Nantha T, Sindhusakul T. Evaluation of Lithium Monitoring Approach for Psychiatric Patients. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2016; 26(1):9-19.

Background: Lithium is a mood stabilizing agent and has narrow therapeutic index. The drug frequently causes adverse events. In order to obtain therapeutic effect, an approach for a close monitoring of lithium use in psychiatric patients was established.

Objectives: To evaluate the lithium plasma level monitoring, laboratory test and special examination in patients receiving lithium treatment in terms of the adherence to the hospital monitoring guideline and the lithium plasma level outcomes. The correlation between lithium plasma level and its clinical outcomes was also determined.

Method: This study was retrospective and the data were collected from computerized database of Prasrimahabodi Psychiatric Hospital together with out-patient-department card. Patients treated with lithium during 2013-2014 in an outpatient department were included. Evaluating the lithium plasma level monitoring, laboratory test and special examination in patients receiving lithium treatment according to the hospital monitoring guideline adopted in 2012. The data were collected and analysed with descriptive statistics. There were 256 patients recruited into the study.

Results: According to the hospital guideline, patients prescribed with lithium were divided into 4 groups. The first group (38 patients) must have been examined before lithium was prescribed. Of these, there were 12 subjects (31.6%) who were examined. The second group (61 patients) who were taking lithium must have been checked for their lithium plasma level after taking lithium for 7 days. None of these 61 patients were checked for lithium plasma level. The third group (44 subjects) were patients who were prescribed with lithium continuously during the first year of treatment. There were only 8 patients (18.2%) of the third group who were checked for lithium plasma level and special examination according to hospital guideline. The last group of 204 subjects treated with lithium more than one year showed 80 patients (39.2%) who completed the follow up and laboratory tests. In terms of lithium plasma level, the results indicated that there were 80 (31.3%) and 2 patients (0.8%) with sub-therapeutic and over-therapeutic lithium level, respectively. Moreover, 91 incidences of adverse drug reactions were reported.

Conclusion: The results indicated that the adherence to the hospital guideline for the lithium plasma level monitoring, laboratory test and special examination in patients receiving lithium treatment, adopted in 2012, were not fully followed. Therefore, an approach to promote or motivate this scheme is needed in order to increase the safety and efficacy of lithium use in patients.

Keyword: mood stabilizer, lithium

บทนำ

องค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ได้มีการจัดอันดับให้โรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) เป็นสาเหตุของการนำไปสู่การเพิ่มภาวะทุพพลภาพ (disability) โดยเป็นสาเหตุในอันดับที่ 6 ในประชากรอายุ 15 ถึง 44 ปี และจากรายงานการสำรวจระดับชาติสุขภาพจิตในประชากรไทย พ.ศ.2555-2556 พบว่าอัตราความชุก

ของผู้ป่วยมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ² โดยกลุ่มยาที่ใช้ในการทำให้ผู้ป่วยมีอาการคงที่มีความหลากหลาย เช่น ลิเทียม กลุ่มยากันชัก กลุ่มยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ เป็นต้น จากข้อมูลของยาที่ใช้ในการรักษา bipolar disorder ทั้งการรักษาแบบยาเดี่ยวและการรักษาแบบผสมทั้งในระยะสั้นและระยะยาว จะมีความหลากหลายของการพิจารณาเลือกใช้ยาเนื่องจากไม่มียาใดเพียงตัวเดียวที่มีประสิทธิภาพครอบคลุมทุกลักษณะ

และทุกระยะของโรค อย่างไรก็ตามพบว่าลิเทียมยังคงเป็นตัวเลือกแรกและเป็นยามาตรฐานที่นำมาใช้ในการรักษา แม้จะมีการใช้ยาเทียมมานานกว่า 60 ปี แต่ปัญหาหลักที่ยังคงเกิดขึ้นในระหว่างการใช้ยา คือ การให้ผลรักษาที่ค่อนข้างช้า มีค่าดัชนีในการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) และมีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก รวมถึงมีโอกาสของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาอื่นกับลิเทียมได้³ ดังนั้นแพทย์ผู้รักษาจึงต้องตระหนักและเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ของยาได้แก่ น้ำหนักตัวเพิ่ม อาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย มือสั่น หัวใจบวม ปัสสาวะบ่อย อ่อนเพลีย เม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น ความผิดปกติของ QT และ T wave ในระบบหัวใจ เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบผลข้างเคียงที่อาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยโดยเฉพาะเมื่อต้องใช้ยาในระยะยาว คือ การทำงานของต่อมไทรอยด์ผิดปกติ พบว่าร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมเกิดอาการของภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ (hypothyroidism) และอีกร้อยละ 3 พบว่ามีระดับฮอร์โมน TSH (Thyroid stimulating hormone) สูงขึ้นผิดปกติ ผลต่อการทำงานของไต พบว่าระยะแรกของการรักษาจะเกิดอาการหัวใจบวม ปัสสาวะมาก มีผู้ป่วยร้อยละ 10 ที่ไตไม่สามารถเพิ่มความเข้มข้นของปัสสาวะ ทำให้ต้องติดตามระดับยาในเลือดของผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง^{4,5} ดังนั้นในทางปฏิบัติ การติดตามผลทางห้องปฏิบัติการและการตรวจพิเศษจึงเป็นสิ่งจำเป็น รวมถึงการเจาะเลือดเพื่อหาระดับยาเทียมในเลือดเพื่อคาดการณ์ผลทางเภสัชวิทยาและเพื่อดูการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วย รวมถึงการปรับขนาดยาให้เหมาะสมเพื่อช่วยวางแผนการใช้ยาต่อไป⁶ ในการประเมินระดับยาเทียมในเลือดนั้นจะต้องพิจารณาประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยและปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับยาในเลือด เช่น รูปแบบยา ขนาดยา ช่วงห่างของการใช้ยา เป็นต้น ทั้งนี้เพื่อให้ได้ค่าระดับยาเทียมในเลือดที่แน่นอน

และถูกต้องในผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจากยาเทียมมีค่าการรักษาที่แคบและการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกัน เป็นผลให้การติดตามระดับยาเทียมในเลือดของผู้ป่วยในแต่ละรายมีประโยชน์อย่างมากในการที่จะมั่นใจว่าผู้ป่วยมีระดับยาเทียมในเลือดที่เหมาะสมที่ให้ผลการรักษาและไม่ทำให้เกิดความเป็นพิษจากยา และใช้ในการวางแผนในการปรับเปลี่ยนขนาดยาของผู้ป่วยได้⁷

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่าการติดตามการใช้ยาเทียมนั้นมีความสำคัญอย่างมากต่อผู้ป่วย ทางโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์จึงได้กำหนดแนวทางการตรวจติดตามระดับยาเทียมในเลือด การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจพิเศษหลังจากที่ผู้ป่วยได้ยาเทียม โดยกำหนดเกณฑ์ในการส่งตรวจติดตามระดับยาในเลือดผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมทุกราย ทั้งนี้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่มได้แก่ 1) ก่อนการเริ่มได้รับยาเทียมหรือทุกครั้งที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแล้วได้ยาเทียมตั้งแต่แรกเริ่ม 2) ผู้ป่วยขณะได้รับยาเทียมครั้งแรก หรือมีการปรับเปลี่ยนขนาดยาทั้งเพิ่มหรือลดขนาดยา หรือผู้ป่วยที่มีอาการชี้ว่าอาจจะเกิดพิษจากยาเทียม 3) ผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อเนื่องใน 1 ปี แรกหรือมีประวัติผลตรวจค่า blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), TSH, electrocardiogram (EKG) ที่ผิดปกติ และ 4) ผู้ป่วยที่ได้รับยาเทียมมากกว่า 1 ปี แนวทางดังกล่าวนี้ได้ถูกจัดทำขึ้นโดยทีมบุคลากรทางการแพทย์ของโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ ตั้งแต่วันที่ 28 กันยายน พ.ศ. 2555 ดังนั้นการให้ความสำคัญและปฏิบัติตามแนวทางดังกล่าวจึงเป็นสิ่งจำเป็นต่อผู้ป่วยที่ได้รับการส่งใช้ยาเทียม การศึกษาถึงการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์หรือแนวทางที่ทางทีมบุคลากรทางการแพทย์สร้างขึ้นจึงเป็นประโยชน์และเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการส่งเสริมและกระตุ้นให้เห็นถึงความสำคัญของการปฏิบัติตามแนวทางดังกล่าว

เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา
ลิเทียมต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินการได้รับการตรวจติดตามระดับ
ยาลิเทียมในเลือด การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และ
การตรวจพิเศษหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาลิเทียม ใน
ประเด็นการปฏิบัติตามแนวทางของโรงพยาบาล และ
ผลการตรวจวัดระดับยาลิเทียมในเลือด รวมถึงประเมิน
ความสัมพันธ์ของระดับยาลิเทียมในเลือดกับอาการ
ทางคลินิก

วิธีวิจัย

รูปแบบการวิจัย เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา
แบบย้อนหลัง (retrospective descriptive study)
เก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลและเวช-
ระเบียนผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์
จังหวัดอุบลราชธานี

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง ประชากรที่ศึกษา
คือ กลุ่มผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาลิเทียม (lithium) เดี่ยวๆ
จากโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ หรือใช้ร่วมกับยา
อื่น กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยนอกเพศชายหรือหญิงที่
แพทย์สั่งใช้ยาลิเทียมเดี่ยวๆ หรือสั่งใช้ยาลิเทียมรวม
กับยาอื่นในระหว่างปี พ.ศ. 2556-2557

เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย ได้แก่

1) แบบบันทึกข้อมูลของผู้ป่วย ประกอบไป
ด้วยข้อมูล 2 ส่วน ส่วนที่ 1 คือข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย
ได้แก่ hospital number, เพศ อายุ อาชีพ สถานภาพ
การศึกษา น้ำหนัก ส่วนสูง การวินิจฉัยโรค สิทธิการ
รักษา ส่วนที่ 2 คือข้อมูลเกี่ยวกับระดับยาลิเทียมใน
เลือด ได้แก่ ค่าที่วัดได้ วันที่และเวลาที่เจาะเลือด วันที่
เริ่มใช้ยาในขณะที่มีการเจาะเลือด ยาที่ใช้ร่วมในช่วง
ที่ยาลิเทียม อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

2) แบบประเมินการตรวจติดตามการได้รับการ

ตรวจติดตามระดับยาลิเทียมในเลือด การตรวจทาง
ห้องปฏิบัติการ และการตรวจพิเศษ หลังจากผู้ป่วย
ได้รับยาลิเทียม ตามแนวทางการตรวจติดตามของโรง
พยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ ซึ่งเครื่องมือดังกล่าวได้
ทำการดัดแปลงและประยุกต์จากงานวิจัยเรื่อง การ
ประมาณระดับยาลิเทียมที่สภาวะคงที่โดยแบบจำลอง
ประชากร⁸

ในส่วนการประเมินการตอบสนองทางคลินิก
ได้แก่ ผลการรักษาและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์
จากยาลิเทียมนั้นจะถูกประเมินร่วมกันโดยแพทย์และ
เภสัชกร

การวิเคราะห์ข้อมูล ใช้ สถิติเชิงพรรณนา
(descriptive statistics) ได้แก่ จำนวน ค่าเฉลี่ย
ความถี่ ร้อยละ

ผลการวิจัย

1. ข้อมูลทั่วไป

กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้ มีผู้ป่วยทั้งหมด
256 คน เป็นเพศชาย 107 คน (ร้อยละ 41.8) และ
เพศหญิง 149 คน (ร้อยละ 58.2) ผู้ป่วยทั้งหมดมี
อายุเฉลี่ย 42.2 ปี โดยมีผู้ป่วยที่อายุน้อยสุดอยู่ที่ 14 ปี
อายุสูงสุดคือ 77 ปี และพบว่าผู้ที่ได้รับยาลิเทียมจะ
ถูกวินิจฉัยเป็น F3 Mood (affective) disorder ตาม
ICD¹⁰ ร้อยละ 64.1 นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยทุกราย
ที่ได้รับยาลิเทียมจะได้รับยาอื่นๆ ร่วมด้วย โดยยาที่
ผู้ป่วยได้รับรวมมากที่สุด 3 อันดับแรก ได้แก่ ยาด้าน
โรคจิตกลุ่มเก่า, anticholinergic drugs, benzo-
diazepines ร้อยละ 61.7, 53.5, 46.9 ตามลำดับ
ดังแสดงในตารางที่ 1

2. ผลการประเมินการได้รับการตรวจติดตามระดับยาลิเทียมในเลือด การตรวจทางห้อง
ปฏิบัติการ และการตรวจพิเศษ ตามแนวทางการ
ตรวจติดตามของโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์

จากแนวทางของโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ใน

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา (n=256)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)	ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ		ยาที่ใช้ร่วม	
ชาย/หญิง	107 (41.8)/149 (58.2)	Typical antipsychotics	158 (61.7)
อายุ		Atypical antipsychotics	99 (38.7)
<20 ปี	4 (1.6)	Tricyclic antidepressant	14 (5.5)
20-29 ปี	38 (14.8)	SSRIs	23 (9.0)
30-39 ปี	72 (28.1)	Benzodiazepines	120 (46.9)
40-49 ปี	64 (25.0)	Anticholinergic drugs	137 (53.5)
>50 ปี	78 (30.5)	Valproate	24 (9.4)
สถานภาพ		Caffeine	68 (26.6)
คู่	140 (54.7)	Alcohol	8 (4.7)
โสด	93 (36.3)	Smoking	12 (3.1)
ม่าย/หย่า/แยกกันอยู่	23 (9.0)	การวินิจฉัยโรค	
อาชีพ		F2	86 (33.6)
เกษตรกร	92 (35.9)	F3	164 (64.1)
ข้าราชการ	32 (12.5)	F อื่นๆ	6 (2.3)
รับจ้าง	55 (21.5)		
ธุรกิจส่วนตัว	24 (9.4)		
ว่างงาน	33 (12.9)		
นักเรียน/นักศึกษา	20 (7.8)		
การศึกษา			
ประถมศึกษาตอนต้น	53 (20.7)		
ประถมศึกษาตอนปลาย	53 (20.7)		
มัธยมศึกษาตอนต้น	38 (14.8)		
มัธยมศึกษาตอนปลาย	41 (16.0)		
อาชีวศึกษา	21 (8.2)		
อุดมศึกษา	50 (19.5)		

SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors, F2: Schizophrenia, schizotypal and delusional disorders; F3: Mood (affective) disorder, F อื่นๆ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีความผิดปกติทางจิตและพฤติกรรมประเภทอื่นๆ

การตรวจติดตามการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยาเทียม ซึ่งแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่ต้องได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มได้รับยาเทียม, กลุ่มผู้ป่วยขณะได้รับยาเทียม, กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเทียมต่อเนื่องใน 1 ปีแรก และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเทียมมากกว่า 1 ปี ได้ผลการศึกษา ดังนี้

1. กลุ่มผู้ป่วยที่ต้องได้รับการตรวจก่อนเริ่มได้รับยาเทียม มีจำนวน 38 คน (ร้อยละ 14.8) โดยตามเกณฑ์ของโรงพยาบาลระบุว่า ก่อนได้รับยาเทียม

ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ BUN, Cr, TFTs (thyroid function tests) และในกรณีที่ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ต้องได้รับการตรวจพิเศษ คือ EKG รวมด้วย ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจเหมาะสมตามเกณฑ์ดังกล่าว 12 คน (ร้อยละ 31.6) (ตารางที่ 2) ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ BUN และ Cr จำนวน 32 คน (ร้อยละ 84.2) ได้รับการตรวจ TFTs จำนวน 21 คน (ร้อยละ 55.3) ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ที่ต้องได้รับการตรวจ EKG มีจำนวน

ตารางที่ 2 จำนวนผู้ป่วยที่จำแนกตามแนวทางการติดตามการใช้ยาเทียมของโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์

กลุ่มผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)
1. ก่อนเริ่มใช้ยาเทียม (n=38)	
ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจตามเกณฑ์	12 (31.6)
ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจตามเกณฑ์	26 (68.4)
2. ขณะได้รับยาเทียม	
2.1 ได้รับยาเทียมครั้งแรก (n= 37)	
ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจตามเกณฑ์	0 (0.0)
ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจตามเกณฑ์	37 (100)
2.2 ปรับขนาดยาเทียมเพิ่มขึ้นหรือลดลง (n=19)	
ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจตามเกณฑ์	0 (0.0)
ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจตามเกณฑ์	19 (100)
2.3 กลับมาเริ่มใช้ยาเทียมใหม่ (n=5)	
ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจตามเกณฑ์	0 (0.0)
ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจตามเกณฑ์	5 (100)
2.4 เมื่อสงสัยว่าเกิดพิษจากยาเทียม (n=0)	
ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจตามเกณฑ์	0 (0.0)
ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจตามเกณฑ์	0 (0.0)
3. ขณะใช้ยาไม่เกิน 1 ปีแรก (n=44)	
ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจตามเกณฑ์	8 (18.2)
ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจตามเกณฑ์	36 (81.8)
4. ใช้ยามากกว่า 1 ปี ขึ้นไป (n=204)	
ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจตามเกณฑ์	80 (39.2)
ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจตามเกณฑ์	124 (60.8)

หมายเหตุ “ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจตามเกณฑ์” หมายถึง มีการตรวจทุกชนิดที่ระบุไว้ในเกณฑ์ หากขาดการตรวจชนิดใดชนิดหนึ่งจะจัดอยู่ในกลุ่ม ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจตามเกณฑ์

8 คนซึ่งทั้ง 8 คนไม่ได้รับการตรวจ EKG ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 3

2. ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มขณะที่ได้รับยาเทียม มีจำนวน 61 คน (ร้อยละ 23.8) จากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 256 คน โดยแบ่งออกเป็น 4 กลุ่มย่อย ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเทียมครั้งแรก จำนวน 37 คน (ร้อยละ 60.7) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปรับขนาดยาเทียมเพิ่มขึ้นหรือลดลง จำนวน 19 คน (ร้อยละ 31.1) กลุ่มผู้ป่วยที่กลับมาเริ่มใช้ยาเทียมใหม่ จำนวน 5 คน (ร้อยละ 8.2) และกลุ่มผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดพิษจากยาเทียม 0 คน แสดงดังตารางที่ 2 โดยตาม

เกณฑ์ของโรงพยาบาลระบุว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องได้รับการตรวจระดับยาเทียมในเลือดหลังจากได้รับยาครั้งแรกหรือเมื่อเริ่มยาใหม่ครบ 7 วัน หรือ เมื่อปรับขนาดยาใหม่ครบ 7 วัน หรือตรวจทันทีในกรณี ที่สงสัยว่าเกิดพิษจากยาเทียม ซึ่งผู้ป่วยทั้งหมดที่อยู่ในกลุ่มนี้ไม่ได้รับการตรวจตามเกณฑ์ดังกล่าวเลย (ตารางที่ 2)

3. ผู้ป่วยที่ได้รับยาเทียมต่อเนื่องใน 1 ปีแรก มีจำนวน 44 ราย (ร้อยละ 17.2) โดยตามเกณฑ์ของโรงพยาบาลระบุว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้ต้องได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ BUN, Cr, TFTs ทุก 6

ตารางที่ 3 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจพิเศษในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเทียมตามแนวทางของโรงพยาบาล

	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ร้อยละ)					
	BUN/Cr (mg/dL)	TFTs			EKG	
		FT3 (pg/ml)	FT4 (ng/dl)	TSH (μU/ml)		
กลุ่มก่อนเริ่มใช้ยาเทียม (n=38)						
ได้รับ	32 (84.2)		21 (55.3)		0 (0.0)	
ไม่ได้รับ	6 (15.8)		17 (44.7)		8 (100)	
ค่าเฉลี่ย (±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	BUN 9.7 (±3.6) Cr 0.8 (±0.2)	2.6 (±0.7)	1.4 (±0.9)	2.1 (±1.2)		
กลุ่มที่ได้รับยาเทียมต่อเนื่อง 1 ปีแรก (n=44)						
ได้รับ	37 (84.1)		23 (52.3)		1 (2.3)	
ไม่ได้รับ	7 (15.9)		21 (46.7)		7 (18.2)	
ค่าเฉลี่ย (±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	BUN 9.4 (±3.4) Cr 0.8 (±0.2)	2.7 (±0.7)	1.5 (±0.9)	2.2 (±1.2)		
กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเทียมมากกว่า 1 ปีขึ้นไป (n=204)						
ได้รับ	147 (72.1)		98 (48.0)	100 (49.0)	106 (52.0)	11 (5.4)
ไม่ได้รับ	57 (27.9)		106 (52.0)	104 (51.0)	98 (48.0)	52 (94.6)
ค่าเฉลี่ย (±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	BUN 9.3 (±2.7) Cr 0.9 (±0.2)	2.8 (±0.6)	1.4 (±1.3)	2.2 (±1.7)		

BUN (blood urea nitrogen), Cr (serum creatinine), FT3 (free tri-iodothyronine), FT4 (free thyroxine), TSH (thyroid stimulating hormone), EKG (electrocardiogram)

เดือน และในกรณีที่ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ต้องได้รับการตรวจพิเศษคือ EKG ร่วมด้วย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 18.2) ที่ได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจพิเศษครบตามเกณฑ์ดังกล่าว (ตารางที่ 2) โดยพบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ BUN/Cr และ TFTs จำนวน 37 ราย (ร้อยละ 84.1) และ 23 ราย (ร้อยละ 52.3) ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ต้องได้รับการตรวจ EKG จำนวน 8 ราย แต่มีผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ EKG เพียง 1 ราย (ร้อยละ 12.5) ดังแสดงในตารางที่ 3

4. กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเทียมมากกว่า 1 ปีขึ้นไป จำนวน 204 คน (ร้อยละ 79.7) โดยตาม

เกณฑ์ของโรงพยาบาลระบุว่า ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ต้องได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ BUN, Cr, TFTs ทุก 1 ปี และในกรณีที่ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ต้องได้รับการตรวจพิเศษคือ EKG ร่วมด้วย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ BUN, Cr และ TFTs จำนวน 147 คน (ร้อยละ 72.1) และ 112 คน (ร้อยละ 54.9) ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจพิเศษคือ EKG มีจำนวน 11 รายจากผู้ที่เข้าเกณฑ์ทั้งสิ้น 63 ราย (ร้อยละ 5.4) ดังรายละเอียดในตารางที่ 3

ทั้งนี้ โดยรวมพบว่ามีผู้ป่วยทั้งสิ้น 80 ราย (ร้อยละ 39.2) ที่ได้รับการตรวจครบตามเกณฑ์ของโรงพยาบาล (ตารางที่ 2)

3. ประเมินความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา ลิเทียมในเลือดของผู้ป่วยกับการตอบสนองทาง คลินิก

เมื่อประเมินการสังวัตระดับยาในเลือด พบว่ามีผู้ป่วยได้รับการตรวจจำนวน 114 ราย (ร้อยละ 44.6) โดยระดับยาในเลือดเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานคิดเป็น 0.4 ± 0.1 mEq/L ซึ่งอยู่ในช่วงต่ำกว่าการรักษา (subtherapeutic level) จำนวน 80 ราย (ร้อยละ 31.3) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการทางคลินิกดี 50 ราย (ร้อยละ 62.5) และอาการไม่ดี 30 ราย (ร้อยละ 37.5) ผู้ป่วยที่มีระดับยาสูงกว่าช่วงการรักษา (over therapeutic level) มีจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 0.8) ซึ่งระดับยาในเลือดเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานอยู่ที่ 1.3 ± 0.1 mEq/L เป็นผู้ป่วยที่อาการทางคลินิกดีและไม่ดีอย่างละ 1 คน จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจวัดระดับยาในเลือด จำนวน 142 คน (ร้อยละ 55.5) โดยพบว่าเป็นผู้ป่วยที่มีอาการดี 100 คน (ร้อยละ 70.4) และผู้ป่วยที่อาการไม่ดี 42 คน (ร้อยละ 29.6) ดังแสดงในตารางที่ 4

ผู้ป่วยบางรายมีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาลิเทียม โดยพบว่ามีผู้ป่วยมีอาการมือสั่น จำนวน 33 คน (ร้อยละ 12.9), ภาวะ hypothyroid 13 คน

(ร้อยละ 5.1), ง่วงซึม 12 คน (ร้อยละ 4.7) เมื่อพิจารณาร่วมกับระดับยาในเลือดพบว่า ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้น ได้แก่ ง่วงซึม, ปากแห้ง กระหายน้ำ, คลื่นไส้ อาเจียน, อ่อนเพลีย กล้ามเนื้ออ่อนแรง, ความผิดปกติทางผิวหนัง ความผิดปกติทางหัวใจ, edema และ hyperthyroid จะมีระดับยาในเลือดเฉลี่ยอยู่ในระดับ subtherapeutic level แต่ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ปัสสาวะบ่อย, มือสั่น, hypothyroid, mild - moderate renal impairment และเดินเซ จะพบว่ามีระดับยาในเลือดเฉลี่ยที่อยู่ในระดับ therapeutic level ดังแสดงในตารางที่ 5

อภิปราย

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาลิเทียม ร้อยละ 64.1 ได้รับการวินิจฉัยด้วยโรคทางอารมณ์ (affective disorder ตาม ICD10) และมีอายุเฉลี่ยคือ 42.2 ปี ซึ่งตรงตามที่องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้รายงานไว้ว่าผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วพบมากในประชากรช่วงอายุ 15-44 ปี และเป็นผู้ป่วยเพศหญิงมากกว่าเพศชาย สอดคล้องกับสถิติของกรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุขที่ได้มีการรายงานไว้ในปี พ.ศ.2556

ตารางที่ 4 จำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงของการรักษาหลังจากตรวจวัดระดับยาในเลือด (n=256)

Serum lithium level ^a (mEq/L)	จำนวน (ร้อยละ)	ระดับยาเฉลี่ย (mEq/L) (SD) $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	อาการดี จำนวน (ร้อยละ)	อาการไม่ดี จำนวน (ร้อยละ)
ระดับยาอยู่ในช่วงต่ำกว่าการรักษา (<0.6)	80 (31.2)	0.4 (± 0.1)	50 (62.5)	30 (37.5)
ระดับยาอยู่ในช่วงการรักษา (0.6 - 1.2)	32 (12.5)	0.8 (± 0.2)	22 (68.8)	10 (31.2)
ระดับยาอยู่ในช่วงสูงกว่าการรักษา (>1.2)	2 (0.8)	1.3 (± 0.1)	1 (50.0)	1 (50.0)
ไม่ได้รับการตรวจวัดระดับยา	142 (55.5)	-	100 (70.4)	42 (29.6)

ตารางที่ 5 จำนวนผู้ป่วย และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเทียม (n=256)

Adverse event	จำนวน (ร้อยละ)	ระดับยาเฉลี่ย (mEq/L) ($\pm$ SD)
บัสสาวะบ่อย	5 (2.0)	0.6 ($\pm$ 0.2)
ง่วงซึม	12 (4.7)	0.3 ($\pm$ 0.2)
ปากแห้ง กระหายน้ำ	4 (1.6)	0.4 ($\pm$ 0.0)
มือสั่น	33 (12.9)	0.7 ($\pm$ 0.3)
คลื่นไส้ อาเจียน	5 (2.0)	0.4 ($\pm$ 0.3)
อ่อนเพลีย กล้ามเนื้ออ่อนแรง	8 (3.1)	0.5 ($\pm$ 0.2)
ความผิดปกติทางผิวหนัง	3 (1.2)	0.4 ($\pm$ 0.2)
ความผิดปกติทางหัวใจ	3 (1.2)	0.5 ($\pm$ 0.0)
ภาวะบวมหน้า	1 (0.4)	0.3 ($\pm$ 0.0)
ภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมน	13 (5.1)	0.6 ($\pm$ 0.3)
ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน	1 (0.4)	0.5 ($\pm$ 0.0)
ความบกพร่องของไตระดับอ่อน-ปานกลาง	1 (0.4)	0.8 ($\pm$ 0.0)
เดินเซ	2 (0.8)	0.9 ($\pm$ 0.0)

ในกลุ่มของผู้ป่วยก่อนได้รับยาเทียม ตามเกณฑ์การติดตามของโรงพยาบาลกำหนดว่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ควรตรวจเป็นหลักก่อนได้รับยาเทียม ได้แก่ BUN, Cr, TFTs และในรายที่อายุมากกว่า 50 ปี ต้องได้รับการตรวจพิเศษคือ EKG ร่วมด้วย แต่จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยได้รับการตรวจครบตามเกณฑ์ดังกล่าวคิดเป็น ร้อยละ 31.6 ซึ่งการตรวจทางห้องปฏิบัติการเหล่านี้มีประโยชน์ในการใช้เป็นข้อมูลพื้นฐาน (baseline) ในการติดตามการใช้ยาและอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับตัวผู้ป่วย ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ควรตระหนักถึงความสำคัญของการตรวจติดตามข้างต้น เมื่อพิจารณา กลุ่มผู้ป่วยที่เพิ่งเริ่มใช้ยาเทียม ซึ่งตามเกณฑ์ระบุให้ได้รับการตรวจระดับยาเทียมในเลือดหลังจากรับประทานยาไปแล้ว 7 วัน หรือทันทีเมื่อสงสัยว่าเกิดพิษจากยา แต่จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 100 ไม่ได้รับการตรวจระดับยาเทียมตามที่ระบุไว้ในเกณฑ์ แต่จะได้รับการตรวจระดับยาเทียมในการนัดพบผู้ป่วยครั้งถัดไป สาเหตุอาจเนื่องมาจากเพื่อความสะดวกและลดค่าใช้จ่ายในการมาโรงพยาบาลของผู้ป่วย

จากการประเมินผู้ป่วยกลุ่มที่มีการใช้ยาเทียมต่อเนื่อง 1 ปีแรก เกณฑ์ของโรงพยาบาลกำหนดให้ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ต้องได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ BUN, Cr, TFTs ทุก 6 เดือนและในกรณี que ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปต้องได้รับการตรวจ EKG ร่วม โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจครบตามเกณฑ์เพียงร้อยละ 18.2 ในขณะที่ผู้ป่วยร้อยละ 81.8 ได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพียงบางตัว เช่น ตรวจ BUN และ Cr แต่ไม่ได้รับการตรวจ TFTs หรือตรวจ EKG แต่ไม่ได้รับการส่งตรวจ เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่ส่งผลต่อการติดตามทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เช่น ผู้ป่วยได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการมาก่อนหน้านี้แล้ว แต่ยังอยู่ใน 1 ปีแรกที่ได้รับยาเทียม ซึ่งบุคลากรทางการแพทย์จะประเมินว่าผู้ป่วยนั้นได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการแล้วจึงใช้ข้อมูลเหล่านั้นแทน อีกเหตุผลที่ส่งผลต่อการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือ แพทย์จะประเมินผู้ป่วยจากอาการทางคลินิกเป็นหลัก และจะพิจารณาส่งตรวจเมื่อมีข้อสงสัยของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เป็นต้น ในส่วนของผู้ป่วย

ที่ใช้ยาเฉลี่ยมากกว่า 1 ปีขึ้นไป ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีจำนวนผู้ป่วยมากที่สุดในการศึกษาครั้งนี้ โดยตามเกณฑ์ของโรงพยาบาลระบุว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องได้รับการติดตามทางห้องปฏิบัติการได้แก่ BUN, Cr, TFTs ทุก 1 ปี และในกรณีที่ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปต้องได้รับการตรวจ EKG ร่วมด้วย พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 60.8 ไม่ได้รับการตรวจติดตามอย่างเหมาะสมดังเกณฑ์ที่กำหนดไว้ โดยมีปัจจัยที่ส่งผลต่อการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เช่น ผู้ป่วยที่แพทย์พิจารณาว่ามีอาการคงที่จะถูกนัดให้มาพบแพทย์เพื่อรับยาปีละครั้งและมักจะไม่ได้มารับการตรวจตามเกณฑ์ของโรงพยาบาล หรือกลุ่มผู้ป่วยที่ให้ญาติมารับยาแทนจะทำให้ไม่สามารถตรวจติดตามผู้ป่วยได้ เป็นต้น

จากการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเฉลี่ยในเลือดกับอาการทางคลินิก พบว่าระดับยาเฉลี่ยในเลือดของผู้ป่วยร้อยละ 31.2 อยู่ในช่วงต่ำกว่าการรักษาแต่มีอาการทางคลินิก ร้อยละ 62.5 และอาการไม่ดีขึ้น ร้อยละ 37.5 สาเหตุที่อาจส่งผลต่อระดับยาและการตอบสนองทางคลินิกดังกล่าว ได้แก่ การที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่รับประทานเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีนซึ่งส่งผลเพิ่มการกำจัดยาเฉลี่ยออกจากร่างกาย¹⁰ ซึ่งในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 26.6 บริโภคคาเฟอีน หรือการที่ผู้ป่วยรับประทานยาไม่ต่อเนื่อง เป็นต้น อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยยังสามารถควบคุมอาการได้ดี ซึ่งอาจเนื่องมาจากการที่ผู้ป่วยได้รับยาชนิดอื่นซึ่งสามารถช่วยควบคุมอาการได้ เช่น ยาด้านโรคจิต, valproate เป็นต้น ซึ่งผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 61.7, 38.7 และ 9.4 มีการใช้ยาร่วมคือ ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า กลุ่มใหม่ และยา valproate ตามลำดับ ในส่วนของผู้ป่วยที่อาการไม่ดีขึ้นหรือไม่สามารถควบคุมอารมณ์ได้นั้นอาจเกิดจาก

สาเหตุต่างๆ ได้แก่ สภาพแวดล้อมทางสังคมที่ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะเครียดเกิดขึ้น เช่น การตกงาน การหย่าร้าง ได้รับการดูถูกจากคนรอบข้าง ส่งผลให้อาการทางคลินิกแย่ลงได้ อีกสาเหตุที่พบ คือ การรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ, การขาดยา, การที่ผู้ป่วยปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือหยุดยาเองเพราะคิดว่าตัวเองอาการดีขึ้นแล้วและไม่จำเป็นต้องรับประทานยาอีก ในส่วนของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจวัดระดับยาเฉลี่ยในเลือด พบได้ถึงร้อยละ 55.5 ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากหลายปัจจัย เช่น ญาติเป็นคนมารับยาแทนผู้ป่วย ทำให้ไม่สามารถเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับยาได้ ซึ่งสาเหตุดังกล่าวพบได้ค่อนข้างบ่อยในการศึกษาครั้งนี้ หรือแพทย์อาจจะพิจารณาจากอาการของผู้ป่วยที่สามารถควบคุมอาการได้ดีและไม่มีอาการข้างเคียงใดๆ เกิดขึ้น จึงไม่ส่งตรวจวัดระดับยา อีกสาเหตุที่พบคือ เนื่องจากผู้ป่วยรับประทานยาเฉลี่ยในมือเช้าของวันที่มาพบแพทย์ ทำให้ช่วงเวลาที่จะทำการเก็บตัวอย่างเลือดไม่เหมาะสม แพทย์จึงอาจพิจารณาไม่ส่งตรวจวัดระดับยาในคราวนั้น เพราะระดับยาที่ได้อาจจะไม่เป็นค่าที่แท้จริง

จากการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวสอดคล้องกับข้อมูลที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเฉลี่ย¹¹⁻¹³ แต่อาจมีความแตกต่างกันของจำนวนทางสถิติที่พบเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาในครั้งนี้เป็นผู้ป่วยนอกทำให้มีข้อจำกัดในการติดตามการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย นอกจากนี้ยังมีปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ยาอื่นๆที่ผู้ป่วยรับประทานร่วมกับยาเฉลี่ย เช่น ยาในกลุ่ม typical และ atypical antipsychotics ซึ่งพบว่ายาร่วมดังกล่าวที่ผู้ป่วยใช้ช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น แต่อาจจะส่งผล

ต่อการเพิ่มอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น อาการผิดปกติทางระบบประสาท ได้แก่ tremor หรือ tardive dyskinesia ยาในกลุ่ม benzodiazepines, valproic acid อาจทำให้เกิดอาการง่วงซึม ปากแห้ง กระหายน้ำเพิ่มมากขึ้น เป็นต้น^{4,5,13}

สรุปผลงานวิจัย

จากการศึกษาจะเห็นได้ว่าเกณฑ์ที่โรงพยาบาลตั้งขึ้นมาเพื่อเป็นมาตรฐานในการประเมินและติด

ตามการใช้ยาเทียมของผู้ป่วยมีความเหมาะสม แต่ผู้ป่วยยังไม่ได้มีการตรวจตามเกณฑ์เท่าที่ควร ส่งผลให้เกณฑ์ที่ตั้งขึ้นดังกล่าวไม่สามารถนำมาใช้กับผู้ป่วยเพื่อให้เกิดประโยชน์ได้อย่างสูงสุด ดังนั้นทางโรงพยาบาลและบุคลากรทางการแพทย์ควรตระหนักและช่วยกันส่งเสริมให้ผู้ป่วยได้รับการตรวจตามเกณฑ์ดังกล่าว เพื่อเป็นส่วนหนึ่งในการเพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาเทียม

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update, Part 4: Burden of disease. [Interinet]. [cited 2014 Dec 20]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/globalburden_disease/GBD_report_2004update_part4.pdf?ua=1.
2. สำนักพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ กระทรวงสาธารณสุข. คณะทำงานโครงการพัฒนาเครื่องชี้วัดภาระโรคและปัจจัยเสี่ยงของประเทศไทย. การศึกษาค่าความสูญเสียปีสุขภาวะเนื่องจากความบกพร่องทางสุขภาพจากความผิดปกติทางจิตของประชากรไทย พ.ศ.2547. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; 2547.
3. พิชัย อิกฐสกุล. การใช้ลิเทียมในการรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว. วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2555;57:477-88.
4. Freeman MP, Wiegand C, Gelenberg AJ. Lithium. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (editors). The American psychiatric publishing textbook of psychopharmacology, 3rd ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2004.
5. Dana WJ, Fuller MA, Goldman MP, et al. Drug information handbook with international trade name index. 21th ed. Ohio: Lexicomp; 2012-2013. 301-4, 1094-6, 1884-7.
6. ธวัชชัย ลีพพานาจ, สรยุทธ วาสิกนันนท์. ตำราโรคไบโพลาร์ (Textbook of bipolar disorder). กรุงเทพมหานคร:สมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย;2549.
7. นลิน สุนทรพิมล. การติดตามตรวจวัดระดับยาเทียม. ใน:

- อาการเฝ้าไข้ยา, ยาพาร ปรึชากุล (บรรณาธิการ). การติดตามตรวจวัดระดับยาในเลือด. พิมพ์ครั้งที่ 1. ขอนแก่น: ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น;2543.
8. พรพิริกษ์ สุวรรณ. การประมาณระดับยาเทียมในซีรัมที่สภาวะคงที่โดยแบบจำลองประชากร. [วิทยานิพนธ์เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต]. นครปฐม:บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร; 2547.
9. กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์. คู่มือการใช้ยาทางจิตเวช 2557.
10. Finley PR, Warner MD, Peabody CA. Clinical relevance of drug interactions with lithium. Clin Pharmacokinet 1995;29:172-91.
11. Rao V, Hariharasubramanian N, Sukumar A. A study of side effects of lithium. Indian J Psychiatry 1983;25:87-93.
12. Rebecca FM, Marc A, Budge K, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. [Interinet]. [cited 2014 Dec 19]. Available from: <http://www.thelancet.com/action/showFullTextImages?pii=S0140-6736%2811%2961516-X>.
13. Chatawaraha J. Lithium nephrotoxicity in psychiatric patients. [Interinet]. [cited 2014 Dec 19]. Available from: <http://www.thaithesis.org/detail.php?id=1082544000660>.
14. Goodwin FR, Jamison KR. Manic-depressive illness, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2007.

Rilpivirine

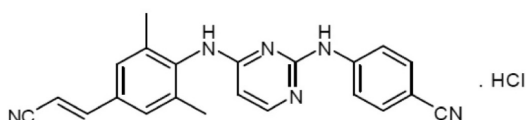
อริศราภักดิ์ เลิศศรีธัญย์, ภ.บ.*

ชื่อสามัญ Rilpivirine hydrochloride

ชื่อการค้า Edurant®

ชื่อทางเคมี 4-[[4-[[4-(E)-2-cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile monohydrochloride²

สูตรโมเลกุล¹ C₂₂H₁₈N₆ • HCl



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมี Rilpivirine hydrochloride¹

กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)¹

Rilpivirine เป็นยาในกลุ่ม second generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) ที่สามารถยับยั้ง human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reverse transcriptase แบบไม่แข่งขัน โดย rilpivirine จับกับเอนไซม์ใกล้เคียงกับตำแหน่งออกฤทธิ์ ทำให้รูปร่างเอนไซม์เปลี่ยนแปลง ทำให้ไม่สามารถสร้างสาย DNA ได้ ส่งผลให้การจำลองตัว (replication) ของ HIV นั้นลดลง แต่ rilpivirine ไม่ยับยั้ง DNA polymerases α , β , และ γ ของมนุษย์จึงมีผลความเป็นพิษต่อ mitochondria น้อย

ขอบเขตการออกฤทธิ์ (spectrum of action)¹⁻¹⁰

ผลการศึกษาในหลอดทดลอง พบว่า rilpivirine สามารถยับยั้งเชื้อ wild-type HIV-1IIB โดยมีค่ามัธยฐาน ของ 50% effective concentration (EC_{50}) 0.73 nmol/L (EC_{50} 5,220 nmol/L สำหรับ HIV-2) นอกจากนั้น rilpivirine ยังสามารถยับยั้งเชื้อ HIV-1 กลุ่ม M isolates (subtypes A, B, C, D, F, G และ H) โดยมีค่า EC_{50} 0.07-1.01 nmol/L ในขณะที่ความสามารถต่อกลุ่ม O isolates นั้นน้อยกว่า โดยมีค่า EC_{50} 2.88-8.45 nmol/L

การศึกษาในหลอดทดลองเพื่อดูผลของยาด้านไวรัสอื่นต่อ rilpivirine พบว่า ยากลุ่ม NNRTIs (efavirenz, etravirine หรือ nevirapine), nucleotide/nucleoside reverse transcriptase inhibitors (emtricitabine, lamivudine หรือ tenofovir), protease inhibitors (amprenavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir หรือ tipranavir), fusion inhibitors (enfuvirtide), CCR5 co-receptor antagonists (maraviroc) หรือ integrase strand transfer inhibitors (raltegravir) ไม่มีผลยับยั้งฤทธิ์ของ rilpivirine

แบบแผนการดื้อยา (resistance pattern)^{1,4-11}

ข้อมูลจากการศึกษา ECHO (Efficacy com-

* หน่วยแพทย์ งานวิชาการเภสัชกรรม ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

parison in treatment-naïve HIV-infected subjects of TMC278 and efavirenz) และ THRIVE (TMC278 against HIV, in a once-daily regimen versus efavirenz) พบการดื้อยา rilpivirine มากกว่า efavirenz ผลวิเคราะห์การดื้อยาของ backbone ที่ใช้ร่วมกับ rilpivirine ได้แก่ emtricitabine, lamivudine, tenofovir, abacavir และ zidovudine นั้นพบการดื้อยามากกว่าการใช้ร่วมกับ efavirenz

ในการศึกษาพบว่า การดื้อยาของ rilpivirine นั้นมีหลายตำแหน่งเช่น V90I, K101E/P/T, E138K/A/Q/G, V179I/L, Y181C/I, V189I, H221Y, F227C/L และ M230L ซึ่งพบว่าการแทนที่ในตำแหน่งเหล่านี้ทำให้ลักษณะ phenotype ของยาเปลี่ยนไป โดยตำแหน่งที่พบบ่อยคือ E138K นอกจากนี้การใช้ยาในกลุ่ม NRTIs ร่วมกับ rilpivirine นั้น จะพบการแทนที่ในตำแหน่ง M184I/V บ่อย

ความสามารถของ rilpivirine ในการยับยั้งเชื้อไวรัสจะลดลงถ้าการแทนที่ของกรดอะมิโนนั้น เกิดที่ตำแหน่ง K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I หรือ M230L (ตามข้อมูลในหลอดทดลองและมนุษย์)

ไวรัสจากผู้ที่มี virologic failure จากการใช้ยาและดื้อยา rilpivirine นั้นจะมี cross resistance ต่อกลุ่มยา NNRTIs ทุกตัวมากกว่าไวรัสจากผู้ที่มีล้มเหลวในกลุ่ม efavirenz

เภสัชจลนศาสตร์¹⁻¹⁰

การดูดซึม เมื่อรับประทาน rilpivirine เข้าไป ค่าความเข้มข้นของยาในเลือด (C_{max}) จะมีค่าสูงที่สุดภายใน 4-5 ชั่วโมง แต่จะไม่ทราบค่าที่แน่นอนของชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของตัวยา โดยอาหารจะมีผลต่อการดูดซึมยา พบว่าในขณะที่ท้องว่าง

bioavailability ของยาจะลดลงร้อยละ 40 เมื่อเทียบกับการรับประทานยาพร้อมอาหาร การรับประทานยาพร้อมเครื่องดื่มที่มีโปรตีนสูงจะมี bioavailability ลดลงร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับการรับประทานอาหารปกติ นอกจากนั้นความเข้มข้นของยาในเลือดจะลดลงเมื่อกระเพาะอาหารมี pH สูงขึ้น ดังนั้นจึงควรรับประทานยาพร้อมอาหาร

การกระจายตัว ตามข้อมูลในหลอดทดลอง rilpivirine จะจับกับโปรตีนในเลือด (albumin เป็นหลัก) ร้อยละ 99.7 จึงคาดว่าไม่สามารถนำยาออกจากกระแสเลือดโดยวิธี hemodialysis หรือ peritoneal dialysis ได้ และยังไม่มีการศึกษาข้อมูลการกระจายตัวของยาไปที่ส่วนอื่นๆ ของร่างกาย

เมแทบอลิซึม rilpivirine ผ่านกระบวนการ oxidation ทางระบบ cytochrome P450 (CYP3A) ในตับ (จากหลอดทดลอง) เป็นหลัก

การกำจัดยา ยา rilpivirine มีค่าครึ่งชีวิต (terminal elimination half-life) ประมาณ 50 ชั่วโมง โดยจะกำจัดยาผ่านทางอุจจาระเป็นหลัก และทางปัสสาวะรองลงมา จากการศึกษาโดยให้อาสาสมัครรับประทาน ¹⁴C-rilpivirine พบว่าร้อยละ 85 ของยาถูกพบในอุจจาระ (ร้อยละ 25 ของยาอยู่ในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง) และร้อยละ 6.1 ในปัสสาวะ (< ร้อยละ 1 ของยาในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง)

ปฏิกิริยาระหว่างยากับยา¹⁻¹⁰

ปฏิกิริยาที่เกิดผ่าน cytochrome P450 CYP3A เนื่องจาก rilpivirine มีกระบวนการเมแทบอลิซึมผ่านทาง CYP3A เป็นหลัก ดังนั้นยาที่มีผลกระตุ้น CYP3A จึงอาจมีผลลดระดับยา rilpivirine ในเลือดได้ ทำให้ความสามารถในการต้านไวรัสลดลง และส่งผลทำให้ไวรัสดื้อยา ในขณะเดียวกันยาที่มีผลยับยั้ง CYP3A จึงอาจมีผลเพิ่มระดับยา rilpivirine

ในเลือดได้ และอาจทำให้เกิดพิษจากยา rilpivirine จึงควรระมัดระวังในการใช้ยาร่วมกับยาอื่นที่มีผลต่อ CYP3A

ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเนื่องจากการเปลี่ยนแปลง pH ในกระเพาะอาหาร กรณีที่รับประทานยาที่เพิ่ม pH ในกระเพาะ เช่น didanosine, antacids (เช่น aluminum หรือ magnesium hydroxide หรือ calcium carbonate), histamine 2-receptor antagonists (เช่น cimetidine, famotidine, nizatidine หรือ ranitidine) จะลดการดูดซึมของ rilpivirine มีผลทำให้ระดับยา rilpivirine ในเลือดลดลง ทำให้ความสามารถของ rilpivirine ลดลงจนพัฒนาไปเป็นการดื้อยาได้ ดังนั้นอาจต้องรับประทานยาเหล่านี้ให้ห่างจากยา rilpivirine

ยาที่สามารถเกิด QT-prolongation rilpivirine สามารถทำให้เกิด QTc (corrected QT) prolongation ได้เมื่อรับประทานยาสูงกว่าขนาดปกติ คือ 75 mg และ 300 mg วันละครั้ง โดยไม่พบผลข้างเคียงนี้ในขนาด 25 mg วันละครั้ง ดังนั้นการรับประทาน rilpivirine ร่วมกับยาที่สามารถเกิด torsades de pointes หรือ QT prolongation หรือยับยั้ง CYP3A อาจเพิ่มความเสี่ยงให้เกิดผลข้างเคียงนี้ได้

ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นผ่าน p-glycoprotein ในข้อมูลของหลอดทดลองพบว่า rilpivirine นั้นยับยั้ง p-glycoprotein ได้ ดังนั้นยาที่ถูกขนส่งผ่านกลไกนี้อาจจะมีระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกัน เช่น digoxin และ dabigatran แต่ไม่พบว่าปฏิกิริยานี้มีผลทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญ

ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นในกระบวนการ renal tubular secretion ตามข้อมูลจากหลอดทดลอง rilpivirine สามารถยับยั้งการกำจัดสาร creatinine ออกจาก renal tubule ดังนั้น หากให้ rilpivirine ร่วม

กับ metformin จะทำให้ลดการกำจัดยา metformin ด้วยกลไกเดียวกันนี้ และส่งผลให้ระดับ metformin ในเลือดเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามผลของปฏิกิริยาจากการใช้ยาร่วมกัน ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาทางคลินิกและความปลอดภัย¹⁻¹¹

การศึกษาประสิทธิภาพของ rilpivirine รูปแบบรับประทานร่วมกับยาด้านไวรัสอื่นๆ ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน โดยผลการศึกษาจากการศึกษา ECHO และ THRIVE ซึ่งเป็นการศึกษา phase 3 ที่ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาหลัก (backbone) ร่วมกันกับ efavirenz หรือ rilpivirine โดยยา backbone ที่ใช้ในการศึกษา ECHO ประกอบด้วย emtricitabine/tenofovir ส่วนการศึกษา THRIVE ประกอบด้วย emtricitabine/tenofovir, abacavir/lamivudine หรือ zidovudine/lamivudine โดยทั้งสองการวิจัย มี inclusion criteria คืออาสาสมัครต้องอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี มี RNA level มากกว่าหรือเท่ากับ 5,000 copies/mL ไม่เคยใช้ยา antiretroviral มาก่อน และ virus มี sensitivity ต่อ backbone NRTIs ทางด้าน exclusion criteria คืออาสาสมัครที่ติดเชื้อ HIV-2 และมี NNRTIs resistant-associated mutation มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ตำแหน่ง หรือเป็นโรค pancreatitis, cardiac dysfunction, psychiatric, adrenal insufficiency, hepatic impairment, renal impairment, ตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร โดยผลลัพธ์หลัก (primary endpoint) จะดูจากการตอบสนองต่อยาของไวรัส (viral response)

ผลการศึกษาในสัปดาห์ที่ 96 พบว่า primary endpoint ของ rilpivirine ไม่เหนือกว่า efavirenz โดยอาสาสมัครที่มี viral load ก่อนการรักษาด้วยยา

ต้านไวรัสมากกว่า 100,000 copies/mL นั้นจะมี virologic failure ในกลุ่มที่ใช้ rilpivirine มากกว่า efavirenz และในกลุ่มย่อยของ virologic failure ที่ใช้ยา rilpivirine จะมีการดื้อยา NNRTIs และ NRTIs มากกว่า นอกจากนั้นอาสาสมัครที่ใช้ rilpivirine และมี CD4 counts <200 cells/mm³ จะมีโอกาสเกิด virologic failure มากกว่าในผู้ที่มี CD4 counts ≥200 cells/mm³

นอกจากนี้ ยังมีงานวิจัย STAR (single tablet regimen emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in ART-naive adults) โดยในสัปดาห์ที่ 96 พบว่า outcome ของ rilpivirine มีผลไม่เหนือกว่า efavirenz ซึ่งอาสาสมัครที่มี viral load ≤100,000 copies/mm³ ในกลุ่มที่ใช้ rilpivirine นั้นจะมีผลเหนือกว่า efavirenz แต่ไม่เหนือกว่าในอาสาสมัครที่มี viral load ก่อนการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมากกว่า 100,000 copies/mm³ ส่วนอาสาสมัครที่มี viral load ก่อนการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมากกว่า 500,000 copies/mm³ จะมี virologic failure ในกลุ่มที่ใช้ rilpivirine มากกว่า efavirenz และในสัปดาห์ที่ 48 พบว่าเมื่อพิจารณาอาสาสมัครที่มี viral load ระดับต่างๆ กันนั้นจะมีการดื้อยา NRTIs และ NNRTIs เกิดขึ้นในกลุ่มอาสาสมัคร rilpivirine มากกว่า ใน efavirenz โดยเมื่อ viral load ยิ่งสูงโอกาสเกิดการดื้อยากิ่งเพิ่มขึ้น

สำหรับข้อมูลความปลอดภัยในงานวิจัย ECHO และ THRIVE นั้นสรุปได้ว่า อาการไม่พึงประสงค์จากยา ระดับ 2-4 ในกลุ่มที่ใช้ rilpivirine มีน้อยกว่าในกลุ่มที่ใช้ efavirenz โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในทั้งสองกลุ่มนี้ คือ ผื่น เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ผื่น ร้าย นอนไม่หลับ และคลื่นไส้

อาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้เกิดการหยุดใช้

ยาบ่อยที่สุดคือ ผื่นและซึมเศร้า โดยพบอาการสองอย่างนี้ในกลุ่มที่ใช้ efavirenz มากกว่า ซึ่งผื่นที่พบจะพบได้บ่อยที่สุดในช่วง 4 สัปดาห์แรก และมีความรุนแรงระดับ 1-2 นอกจากนี้ยังมีการเสียชีวิตของอาสาสมัคร แต่การเสียชีวิตไม่เกี่ยวเนื่องกับยา

อาการไม่พึงประสงค์ทางด้านระบบประสาท (รวมถึงการเวียนศีรษะ) และโรคทางจิตเวช (รวมถึงการฝันร้าย) ที่อาจจะเกี่ยวข้องกับการรักษานั้นส่วนใหญ่พบในกลุ่ม efavirenz มากกว่า rilpivirine โดยความรุนแรงพบได้ตั้งแต่ ระดับ 1-4

อาการไม่พึงประสงค์ด้านเมแทบอลิซึมพบว่า rilpivirine มีผลเปลี่ยนแปลงระดับ total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDL), high density lipoprotein (HDL) cholesterol และ tri-glyceride น้อยกว่า efavirenz อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อาการไม่พึงประสงค์ด้านการทำงานของไตพบว่าค่า serum creatinine (SCr) มีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยในสัปดาห์ที่ 2 เมื่อใช้ rilpivirine โดยมีผลลด estimated glomerular filtration rate (eGFR) โดยไม่เกี่ยวข้องกับค่า laboratory parameter ที่แสดงว่ามีการทำลายของไต โดยกลไกที่อาจทำให้ SCr สูงขึ้นนั้นมาจากการที่ rilpivirine สามารถยับยั้ง organic cation transporter 2 (OCT2) ที่ basolateral side ตรงส่วน proximal renal tubular cell ดังนั้นจึงลดการหลั่ง creatinine จาก proximal renal tubule ทำให้ SCr สูงขึ้น แต่อย่างไรก็ตามไม่มีผลทางคลินิก

ข้อบ่งใช้และขนาดใช้ วิธีใช้^{1,3}

ผู้ป่วยที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี ขึ้นไป และน้ำหนักมากกว่า 35 กิโลกรัมขึ้นไป ที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน โดยมี HIV-1 RNA น้อยกว่า

100,000 copies/mL ให้รับประทาน 25 mg วันละครั้งพร้อมอาหาร

ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องระดับ mild หรือ moderate impairment ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ให้ระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มี severe renal impairment และควรตรวจติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องระดับ mild (Child-Pugh class A) หรือ moderate (Child-Pugh class B) impairment ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ยังไม่มีความชัดเจนในผู้ป่วยที่มี severe hepatic impairment (Child-Pugh class C)

ให้เพิ่มขนาด rilpivirine เป็น 50 mg วันละครั้งเมื่อใช้ร่วมกับ rifabutin เมื่อหยุดใช้ยา rifabutin จึงลดขนาดยาเป็น 25 mg เท่าเดิม

ข้อแนะนำในการรับประทานยา

รับประทาน rilpivirine 1 เม็ดวันละ 1 ครั้งพร้อมอาหาร

เมื่อรับประทาน rilpivirine กับ didanosine, antacids หรือ H₂-receptor antagonists ควรรับประทาน rilpivirine ก่อนยาอื่น 4 ชั่วโมงหรือหลังรับประทานยาอื่นอย่างน้อย 2 ชั่วโมง แต่ในกรณี H₂-receptor antagonists ต้องรับประทานห่างกันหลังได้รับ rilpivirine 12 ชั่วโมง

เมื่อลืมรับประทาน rilpivirine ภายใน 12 ชั่วโมง ให้รับประทานทันทีที่นึกได้ ถ้ามากกว่า 12 ชั่วโมงให้ข้ามไปรับประทานในมื้อยาถัดไป ไม่ต้องเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า

ปฏิกิริยาที่เป็นข้อห้ามใช้^{1,3}

- Anticonvulsants: carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital หรือ phenytoin
- Antimicrobial: sparfloxacin, fluconazole, ketoconazole, posaconazole, nelfinavir,

saquinavir, rifampin หรือ rifapentine

- Antipsychotic: mesoridazine, thioridazine หรือ ziprasidone
- Proton pump inhibitors: esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole หรือ rabeprazole
- Systemic dexamethasone
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*)
- ยาอื่นๆ: amifampridine, terfenadine, dronedarone, cisapride, pimozide หรือ bepridil

ข้อควรระวังในความปลอดภัยและผลข้างเคียง^{1,5}

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยาหรือส่วนประกอบของยานี้

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย

- ผิวหนัง: ผื่น (ผู้ใหญ่ ร้อยละ 3; วัยรุ่น ร้อยละ 5.6)
- ระบบต่อมไร้ท่อ: LDL สูงขึ้น (grade 1 ร้อยละ 14; grade 2 ร้อยละ 5; grade 3 ร้อยละ 1), serum cholesterol สูงขึ้น (grade 1 ร้อยละ 17; grade 2 ร้อยละ 7; grade 3 น้อยกว่า ร้อยละ 1)
- ระบบช่องท้อง: คลื่นไส้ (ผู้ใหญ่ ร้อยละ 1; วัยรุ่น ร้อยละ 11.1) อาเจียน (ผู้ใหญ่ ร้อยละ 1; วัยรุ่น ร้อยละ 5.6)
- ปวดท้อง (ผู้ใหญ่ ร้อยละ 2 ; วัยรุ่น ร้อยละ 8.3)

Alanine aminotransferase (ALT/SGPT) level สูงขึ้น (grade 1 ร้อยละ 18; grade 2 ร้อยละ 5; grade 3 ร้อยละ 1; grade 4 ร้อยละ 1), aspartate aminotransferase (AST/SGOT) level สูงขึ้น (grade 1 ร้อยละ 16; grade 2 ร้อยละ 4; grade 3 ร้อยละ 2; grade 4 ร้อยละ 1) serum bilirubin เพิ่มขึ้น (grade 1 ร้อยละ 5; grade 2

ร้อยละ 3; grade 3 ร้อยละ 1)

- ระบบประสาท: ปวดศีรษะ (ผู้ใหญ่ ร้อยละ 3 ; วัยรุ่น ร้อยละ 19.4), นอนไม่หลับ (ร้อยละ 3), ง่วง (ร้อยละ 13.9)

ผลข้างเคียงที่อันตราย

- ผิวหนัง: โรคทางผิวหนัง
- ตับ: พิษต่อตับ
- ภูมิคุ้มกัน: reconstitution syndrome, auto immune disorder, drug hypersensitivity syndrome, hypersensitivity reaction เช่น ผื่นแพ้ยารุนแรง ไข้, blister mucosal involvement conjunctivitis, หน้าบวม, angioedema, ตับอักเสบ, eosinophilia หรือ drug reaction with eosinophilia (DRESS) และอาการทาง systemic (ไข้, organ dysfunctions หรือ hepatic enzymes สูงขึ้น)

- จิตเวช: ซึมเศร้า (ผู้ใหญ่ ร้อยละ 9 ; วัยรุ่น ร้อยละ 19.4), การบาดเจ็บจากความพยายามฆ่าตัวตาย (ผู้ใหญ่ ร้อยละ 0.3; วัยรุ่น ร้อยละ 2.8), ความคิดฆ่าตัวตาย (ผู้ใหญ่ ร้อยละ 0.6; วัยรุ่น ร้อยละ 2.8)

- ไต: membranous glomerulonephritis (น้อยกว่า ร้อยละ 2), mesangial proliferative glomerulonephritis (น้อยกว่า ร้อยละ 2)

- หัวใจ: QT interval prolongation (มีการรายงานการเกิด QT prolongation ในขนาดสูงกว่าขนาดปกติ 75 mg และ 300 mg วันละครั้ง)

เมื่อรับประทานยาเกินขนาด

ไม่มียาต้านพิษที่จำเพาะ สำหรับ rilpivirine นอกจากนั้นข้อมูลความเป็นพิษของ rilpivirine ยังมีจำกัด คำแนะนำจึงมีเพียงการรักษาตามอาการหรือแบบประคับประคองและการตรวจติดตามสัญญาณชีพ (vital sign), EKG (ดู QT interval) รวมถึงสังเกตอาการทางคลินิก ในส่วนการลดการดูดซึมนั้นสามารถใช้ activated charcoal ได้ แต่ไม่สามารถใช้การ

dialysis เพื่อกำจัดได้เพราะ rilpivirine นั้นจับกับพลาสมาโปรตีนสูงมาก จึงอาจไม่สามารถนำยาออกจากร่างกายด้วยวิธีนี้

สตรีตั้งครรภ์/ให้นมบุตร³

Pregnancy Category: Category B (ทุกไตรมาส)

Australian Drug Evaluation Committee's (ADEC) Category: B1

Micromedex Lactation Rating: ไม่สามารถระบุว่าไม่มีโอกาสเสี่ยงต่อทารก (infant risk cannot be ruled out) แต่ในผู้ป่วย HIV นั้นไม่สามารถให้นมบุตรอยู่แล้ว

การเก็บรักษา¹

ควรเก็บรักษาที่อุณหภูมิห้อง 25 องศาเซลเซียส หรืออยู่ในช่วง 15-30 องศาเซลเซียส

ค่าใช้จ่าย

ราคาโดยประมาณต่อยา 1 ขวด (30 เม็ด) คือ 200-300 บาท เบิกได้ในสิทธิหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช) แต่มีเงื่อนไขคือใช้เป็นยาทางเลือกในกรณีที่เกิดผลข้างเคียงทางจิตประสาทที่ทำให้ใช้ efavirenz ไม่ได้

บทสรุป¹⁻¹⁰

Rilpivirine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า efavirenz ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม NNRTIs เหมือนกันเมื่อใช้ในผู้ป่วยที่มี viral load น้อยกว่า 100,000 copies/mL และ CD4 count ≥ 200 cell/mm³ แต่เมื่อ viral load > 100,000 copies/mL และ CD4 count < 200 cell/mm³ โอกาส virologic failure จะเพิ่มขึ้น นอกจากนั้นการดื้อยาของ NRTIs ที่เป็น backbone และ NNRTIs ในผู้ที่ใช้ rilpivirine จะมี

มากกว่าในผู้ที่ใช้ efavirenz การรับประทาน rilpivirine นั้นจำเป็นต้องรับประทานพร้อมอาหาร rilpivirine มีปฏิกริยากับยาที่มีผลต่อ CYP3A หรือยาที่สามารถทำให้เกิด QT prolongation ได้จึงอาจเป็นข้อจำกัดในการใช้ rilpivirine ในผู้ที่มีปัญหาหรือการใช้ยาเหล่านี้

ขนาดยาของ rilpivirine คือรับประทานวันละครั้งเช่นเดียวกับ efavirenz และรูปร่างเม็ดยามีขนาด

เล็กสะดวกในผู้ที่มีปัญหาในการกลืนยา (รูปแบบรวมเม็ดของยา rilpivirine/tenofovir/emtricitabine นั้นมีเฉพาะในต่างประเทศ) ราคาต่อเดือนไม่แพงมาก หรือสามารถเบิกได้ในสิทธิหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ เช่น ทางระบบประสาท ไขมัน และผื่น พบน้อยกว่า efavirenz ดังนั้น rilpivirine จึงอาจเป็นอีกทางเลือกในการใช้รักษาผู้ป่วยที่มีปัญหาจาก efavirenz ในเรื่องผลข้างเคียงได้

เอกสารอ้างอิง

1. Edurant® [package insert]. Titusville (NJ): Jassen; 2015.
2. AIDSInfo Drug Database [internet]. Maryland. AIDSinfo. Rilpivirine. [cited 2016 March 2]. Available from <http://aidsinfo.nih.gov>.
3. Micromedex® [database on the internet]. Colorado. Thomson Reuter (Healthcare); c2016. DRUGDEX® System, Rilpivirine. [cited 2016 March 2]. Available from <http://micromedexsolutions.com>.
4. Sanford M. Rilpivirine. *Drugs* 2012;72:525-41.
5. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:229-37.
6. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial *Lancet* 2011;378:238-46.
7. Maggi P, Montinaro V, Mussini C, et al. Novel antiretroviral drugs and renal function monitoring of HIV patients *AIDS Rev* 2014;16:144-51.
8. Cohen CJ, Molina JM, Cahn P, et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve HIV-1 infected patients: pooled results from the phase 3 double blind randomized ECHO and THRIVE trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;60:33-42.
9. Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Orkin C, et al. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve, HIV-1 patients in two phase III randomized trials. *AIDS* 2013;27:939-50.
10. Wilkin A, Pozniak AL, Ramirez JM, et al. Long term efficacy, safety, and tolerability of rilpivirine (RPV, TMC 278) in HIV type 1-infected antiretroviral-naïve patients: week 192 results from a phase IIb randomized trial. *AIDS Res Human Retro* 2012;28:437-46.
11. AIDSInfo Drug Database [internet]. Maryland. AIDSinfo. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. [cited 2016 March 2]. Available from <http://aidsinfo.nih.gov>.

พิษวิทยา : Toxicology

คอลัมน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอข้อมูลทางวิชาการจากประสบการณ์การดำเนินงานด้านพิษวิทยาของฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งมีเภสัชกรอยู่ประจำตลอด 24 ชั่วโมง

พิษวิทยาของยาพาราเซตามอล

ธนกร ศิริสมุท, ภ.ม. (เภสัชวิทยา)*

บทนำ

พาราเซตามอล มีชื่อเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า อะเซตามิโนเฟน (acetaminophen) หรือ N-acetyl-para-aminophenol (APAP) เป็นยาสามัญประจำบ้านชนิดหนึ่ง มีข้อบ่งใช้เป็นยาแก้ปวดลดไข้ที่มีการใช้มาเป็นระยะเวลานานแล้ว โดยมีการค้นพบฤทธิ์แก้ปวดลดไข้มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2436 และเป็นยาแก้ปวดลดไข้ที่ได้รับความนิยมมากที่สุด เนื่องจากไม่มีฤทธิ์ทำให้ระคายเคืองกระเพาะอาหาร หรือทำให้เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารเหมือนยาลดการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) เช่น ไอบูโพรเฟน อย่างไรก็ตาม พาราเซตามอลไม่ใช่ยาที่มีความปลอดภัยเสียทีเดียว โดยเฉพาะหากได้รับในขนาดสูงติดต่อกันเป็นเวลานาน หรือได้รับในขนาดที่เป็นพิษ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงที่มีการระบาดของไข้เลือดออก ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะได้รับพาราเซตามอลในขนาดสูงและมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษ โดยเฉพาะคนที่มีความไวรับ (vulnerable persons) เช่น เด็กเล็ก ผู้ที่มีโรคประจำตัว เช่น โรคตับ ผู้ที่มีภาวะพิษสุราเรื้อรัง หรือทุพโภชนาการ เป็นต้น

รูปแบบของพาราเซตามอล

พาราเซตามอล มีหลายรูปแบบเภสัชภัณฑ์ ทั้ง

ยาเม็ดออกฤทธิ์ทันที ยาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่นนาน ยาน้ำเชื่อม ยาน้ำแขวนตะกอน และ ยาเหน็บทวารหนัก

เภสัชจลนศาสตร์^{1,2}

พาราเซตามอลถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร โดยมีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ประมาณร้อยละ 85-98 อาหารมีผลลดอัตราเร็วในการดูดซึมแต่ไม่ลดปริมาณยาที่ถูกดูดซึมทั้งหมด อัตราการดูดซึมพาราเซตามอลขึ้นกับ gastric emptying ซึ่งจะช้าลงเมื่อมีอาหารอยู่ในกระเพาะอาหาร และการดูดซึมจะเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ metoclopramide นอกจากนี้พาราเซตามอลยังถูกดูดซึมจากทวารหนักได้ด้วย โดยทั่วไปเมื่อรับประทานยารูปแบบออกฤทธิ์ทันทีจะได้ระดับยาในเลือดสูงสุดภายใน 1 ชั่วโมงและ 3 ชั่วโมงสำหรับยารูปแบบออกฤทธิ์เนิ่นนาน

การจับกับพลาสมาโปรตีน พบว่า พาราเซตามอลประมาณร้อยละ 10-25 เท่านั้นที่จับกับพลาสมาโปรตีน ยากระจายไปยังน้ำไขสันหลัง (spinal fluid) ได้ดี

พาราเซตามอลถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับเป็นหลัก โดยปกติจะถูกเปลี่ยนโดยปฏิกิริยาซัลเฟชัน (sulfation) กลูคูโรนิเดชัน (glucuronidation) เป็นหลัก

*หน่วยข้อมูลยาและพิษวิทยา งานวิชาการเภสัชกรรม ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

และผ่านปฏิกิริยาออกซิเดชันด้วย CYP 2E1 ได้เป็น reactive toxic metabolite คือ N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) ซึ่งจะผ่านปฏิกิริยาออกเจชันกับกลูตาไธโอนและขับออกทางน้ำดีและไต การขับถ่ายยา พบว่า พาราเซตามอลถูกขับถ่ายออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงน้อยกว่าร้อยละ 5 และขับออกทางน้ำดีร้อยละ 2.6

ยามีค่าครึ่งชีวิต 2-3 ชั่วโมงในผู้ใหญ่ 4-11 ชั่วโมงในทารกแรกเกิด และ 1.5-4.2 ชั่วโมงในเด็ก

พาราเซตามอลสามารถถูกขจัดออกด้วยการทำ hemodialysis

เภสัชพลศาสตร์^{1,2}

พาราเซตามอลมีฤทธิ์ระงับปวด ลดไข้ แต่ไม่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบที่ขนาดปกติ กลไกการออกฤทธิ์ของพาราเซตามอลเกี่ยวข้องกับกลไกการยับยั้งการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินที่ระบบประสาทส่วนกลาง (central prostaglandin synthesis inhibition) และเกี่ยวข้องกับการเพิ่ม pain threshold และยังมีอีกหลายกลไกที่ยังไม่ทราบแน่ชัด

ขนาดและวิธีการบริหารยา²

ขนาดยาปกติในผู้ใหญ่ ใช้ลดไข้และบรรเทาปวด (น้อย-ปานกลาง) ในขนาด 650 - 1,000 มิลลิกรัม/ครั้ง โดยรับประทานทุก 4-6 ชั่วโมง ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 4 กรัม/24 ชั่วโมง กรณีเป็นยาในรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่นนาน ให้รับประทานยาในขนาด 1.3 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 3.9 กรัม/24 ชั่วโมง สำหรับการให้ทางทวารหนัก ขนาดยาอยู่ที่ 650 มิลลิกรัม/ครั้ง ทุก 4-6 ชั่วโมง

ขนาดยาปกติในเด็ก ใช้ลดไข้ในเด็กเล็กและเด็กที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กิโลกรัม ในขนาด 10-15 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/ครั้ง ทุก 4 - 6

ชั่วโมงเวลามีไข้ ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 75 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน สำหรับเด็กเล็กใช้ขนาดไม่เกิน 100 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน หรือ 4 กรัม/วัน กรณีที่น้ำหนักตัวมากกว่า 60 กิโลกรัม ให้ใช้ขนาดยาแบบผู้ใหญ่

สาเหตุของการเกิดความเป็นพิษจากยาพาราเซตามอล^{3,4}

ขนาดยาพาราเซตามอลที่แนะนำในการรับประทาน คือ 650-1,000 มิลลิกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมง แต่ไม่เกิน 4 กรัม/24 ชั่วโมง และไม่ควรใช้ยาติดต่อกันเกิน 5 วัน เนื่องจากจะเพิ่มความเป็นพิษต่อตับ องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) จึงมีมาตรการในการลดความเสี่ยงนี้ โดยให้คำแนะนำในการปรับลดขนาดยาพาราเซตามอลที่ใช้แต่ละครั้งไม่ให้เกิน 650 มิลลิกรัม และขนาดยาสูงสุดคือ 2,600 มิลลิกรัม/24 ชั่วโมง³ ทั้งนี้เพื่อลดความเสี่ยงของการที่ผู้บริโภคใช้ยาพาราเซตามอลเกินขนาดโดยไม่ตั้งใจ รวมถึงเป็นขนาดที่แนะนำในกรณี que ผู้บริโภคมีความไวต่อการเกิดความเป็นพิษต่อตับด้วย จากรายงานของ USFDA ได้กล่าวถึงสาเหตุของการเกิดความเป็นพิษต่อตับขั้นรุนแรงในผู้ป่วยที่รับประทานยาพาราเซตามอล ดังนี้

- การรับประทานยาพาราเซตามอลในขนาดมากกว่าขนาดที่แนะนำซึ่งอาจเกิดจากการขาดความเข้าใจของผู้บริโภค เช่น ความเชื่อที่ว่า การรับประทานยาในขนาดสูงจะให้ผลลดอาการปวดมากขึ้น

- ปัจจัยที่ทำให้เกิดความไวต่อการเป็นพิษต่อตับเฉพาะบุคคลเช่น ในผู้ป่วยที่ดื่มสุราเรื้อรัง แม้จะรับประทานยาพาราเซตามอล ไม่เกินจากขนาดที่แนะนำ แต่ก็ยังมีความเสี่ยงในการเกิดความเป็นพิษต่อตับได้ ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้นี้มีการกำจัดสารพิษ (toxic metabolite) ออกจากร่างกายได้ช้า

หรือเกิดจากการที่ผู้ป่วยมีการสร้างสารพิษเหล่านี้ได้มากกว่าปกติ ซึ่งจากรายงานพบว่ามีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่พบความเป็นพิษต่อตับจากการรับประทานยาพาราเซตามอล ในขนาดต่ำกว่า 2.5 กรัมต่อวัน และผู้ป่วยที่มีภาวะขาดสารอาหารก็จะมีแนวโน้มต่อการเป็นพิษต่อตับเพิ่มขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยจะมีการสร้าง glutathione ที่จะช่วยทำลาย NAPQI ได้ลดลง และผู้ป่วยที่มีโรคตับอยู่เดิม หากเกิดการทำลายเนื้อเยื่อตับขึ้น โอกาสที่การทำงานของตับจะกลับคืนสู่สภาพปกติจะยากกว่าคนทั่วไป

● ระยะเวลาของการเกิดความเป็นพิษต่อตับทำนายได้ไม่แน่นอน เนื่องจากระยะเวลาของอาการแสดงความเป็นพิษต่อตับอาจใช้เวลาหลายวัน รวมถึงอาการแสดงที่ไม่บ่งชี้แน่นอนถึงภาวะความเป็นพิษต่อตับ ผู้ป่วยอาจมีอาการคล้ายกับการเป็นไข้ (flu-like symptoms) ซึ่งหากไม่คิดถึงภาวะความเป็นพิษต่อตับ ผู้ป่วยก็อาจรับประทานยาพาราเซตามอลต่อเนื่องไปเพื่อลดไข้

● ผลกระทบที่ยาที่มีส่วนประกอบของพาราเซตามอลมีหลายข้อบ่งชี้ รวมถึงขนาดยาพาราเซตามอล ที่มีความหลากหลายเช่น พาราเซตามอล ในรูปที่เป็นยาเดี่ยวในการบรรเทาอาการปวดศีรษะหรืออยู่ในรูปยาสูตรผสมกับยาอื่นเพื่อบรรเทาอาการหวัด รวมถึงยาที่ใช้ในการบรรเทาอาการปวดอื่นๆ เช่น ร่วมกับยาแก้ปวดชนิดเสพติด (narcotic analgesics) ซึ่งผู้ป่วยอาจมีหลายสภาวะร่วมกันในช่วงเวลาที่จะใช้ยา และทำให้เกิดการใช้พาราเซตามอล ในผลิตภัณฑ์ยาที่หลากหลายในเวลาเดียวกันอย่างไม่ตั้งใจ และทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับจากยาได้

● ผู้บริโภคไม่ทราบว่า การใช้ ยาพาราเซตามอลเกินขนาดจะเป็นสาเหตุที่นำไปสู่การเกิดความเป็นพิษต่อตับเนื่องจากการที่ยาพาราเซตามอลหาซื้อได้ง่าย ผู้บริโภคส่วนใหญ่มีความคุ้นเคยกับยานี้

มานาน และเป็นยาที่ผู้บริโภคมักเข้าใจว่ามีความปลอดภัยสูงในการใช้ รวมถึงผลิตภัณฑ์ยาในท้องตลาดที่อาจไม่ได้มีคำเตือนถึงอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวอย่างชัดเจน

● ยาน้ำพาราเซตามอลสำหรับเด็กมีหลายความเข้มข้นโดย ความเข้มข้นที่ให้ในเด็กทารกมักจะสูงกว่าในเด็กโต เนื่องจากต้องการการให้ยาในปริมาณที่น้อย และทำให้เกิดความผิดพลาดได้หากนำยาที่ความเข้มข้นสูงดังกล่าวมาใช้ในเด็กโต โดยที่ไม่ได้นำมาคำนวณปริมาณยาใหม่ตามน้ำหนักตัวของเด็ก จึงอาจทำให้เด็กได้รับยาเกินขนาด

● การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา การใช้ยาหรือสารที่มีคุณสมบัติเพิ่มการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP 2E1 ร่วมกับยาพาราเซตามอล จะเพิ่มการเกิดความเป็นพิษต่อตับจากยาพาราเซตามอล เนื่องจาก CYP 2E1 เป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาพาราเซตามอล ให้เกิด toxic metabolite ซึ่งไปทำลายเนื้อเยื่อตับ ตัวอย่างยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำสมรรถนะของ CYP 2E1 ได้แก่ phenytoin, carbamazepine, rifampin หรือการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ต่อเนื่องกันเป็นเวลานานจะเพิ่มการเหนี่ยวนำเอนไซม์นี้เช่นเดียวกัน

กลไกการเกิดพิษ^{2,5,6}

เป็นที่ทราบกันแน่ชัดแล้วว่ากลไกการเกิดพิษจากยาพาราเซตามอลนั้นเกี่ยวข้องกับ reactive toxic metabolite ที่ชื่อ NAPQI โดยในเวลาปกติพาราเซตามอลที่ได้รับเข้าไปจะผ่านปฏิกิริยาซัลเฟชันและกลูคูโรนิเดชัน และขับออก แต่ในกรณีที่ได้รับยาในขนาดสูง ได้รับยามาเป็นเวลานาน หรือผู้ป่วยมีโรคร่วมอื่นๆ ที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนสภาพยา เช่น ภาวะพิษสุราเรื้อรัง ภาวะทุพโภชนาการ ก็จะทำให้เมแทบอลิซึมเปลี่ยนแปลงไปโดยยาจะถูกกำจัดผ่านทาง

ปฏิกิริยาออกซิเดชันโดย CYP 2E1 มากขึ้น ได้ re-active toxic metabolite มากขึ้น ยิ่งไปกว่านั้นยังมี detoxifying agent อย่างกลูตาไธโอนน้อยลง (อันเนื่องมาจากการได้รับยาพาราเซตามอลมาเป็นเวลานาน หรือ การที่มีภาวะทุพโภชนาการ หรือ ปัจจัยอื่นๆ) ก็ทำให้ NAPQI มีมากขึ้นและไปจับกับเซลล์ หรือองค์ประกอบภายในเซลล์จนเกิดเป็นพยาธิสภาพ (รูปที่ 1)

อาการและการแสดงความเป็นพิษ⁸

ลักษณะหนึ่งของการเกิดพิษจากยาพาราเซตามอลคือ ความเป็นพิษจะไม่เกิดขึ้นอย่างทันที่ทันใด อาการในช่วงแรกก็มักเป็นอาการที่ไม่รุนแรงและไม่จำเพาะจนผู้ที่ได้รับพิษคิดว่าไม่เป็นอะไร โดยทั่วไปอาการแสดงความเป็นพิษจากยาพาราเซตามอลจะแบ่งเป็นระยะต่างๆ ดังนี้

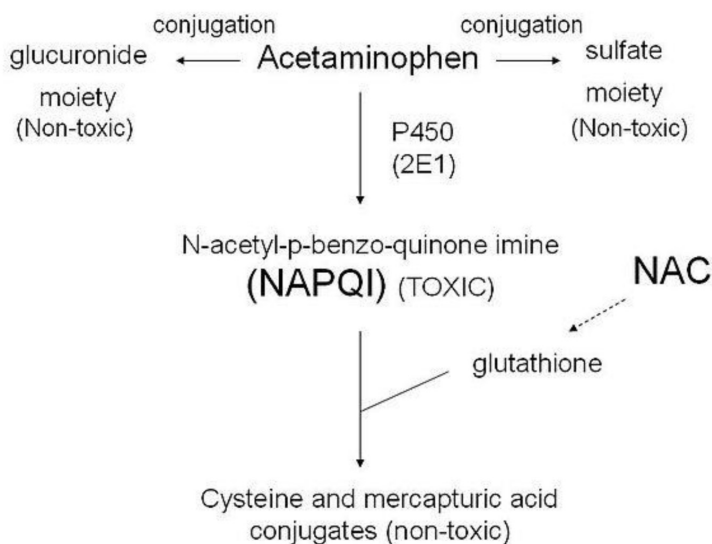
Stage I: ระยะเวลาระหว่าง 30 นาที-24 ชั่วโมง หลังได้รับยาเข้าไปในร่างกาย ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้

อาเจียน เหงื่อออกมาก

Stage II: ระยะเวลาระหว่าง 24-48 ชั่วโมง หลังได้รับยาเข้าไปในร่างกาย ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นมากเหมือนเป็นปกติ แต่มีการทำลายเนื้อตับ อาจมีอาการปวดท้องบริเวณด้านบนขวา และเมื่อเจาะเลือดจะพบค่าการทำงานของตับในกลุ่มทรานส์อะมีเนสที่ผิดปกติ

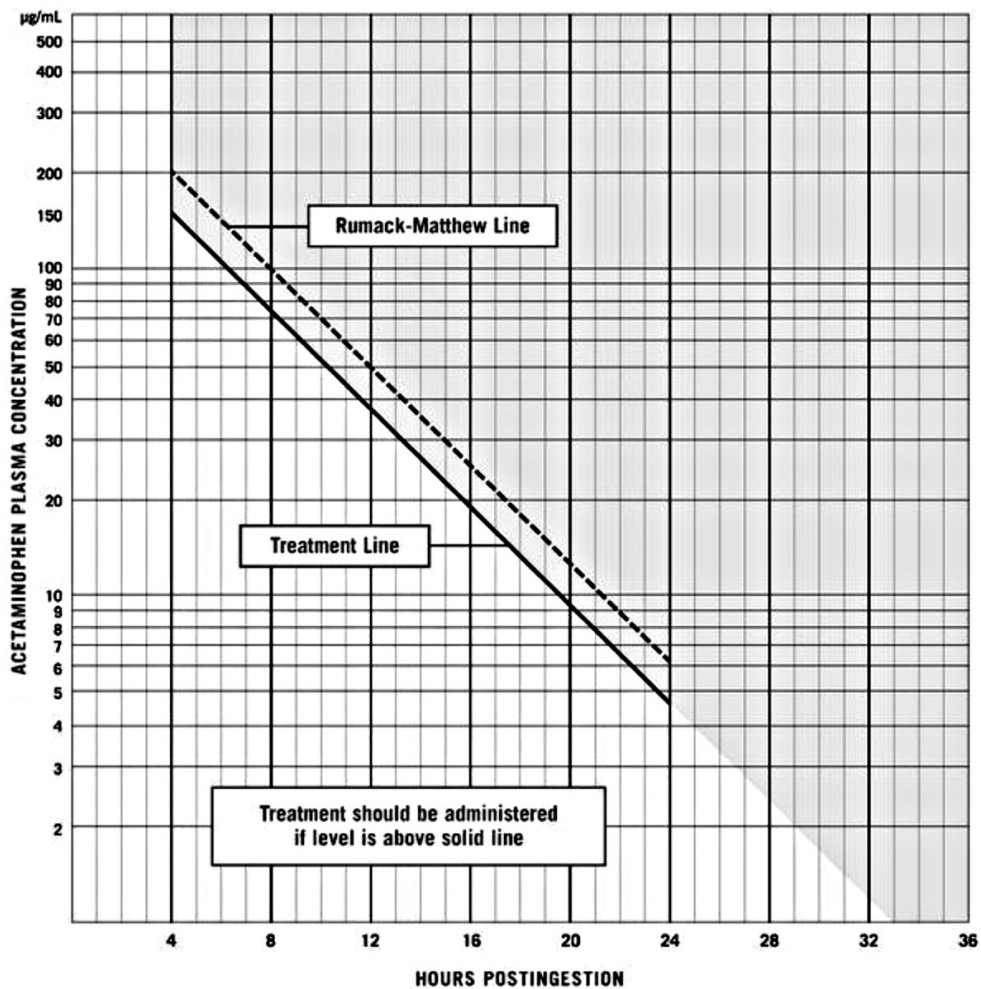
Stage III: ระยะเวลาระหว่าง 72-96 ชั่วโมง หลังได้รับยาเข้าไปในร่างกาย ผู้ป่วยจะมีอาการของเนื้อตับที่ถูกทำลายอย่างชัดเจน อาจจะมีอาการตัวเหลืองหรือตาเหลืองอย่างชัดเจนหรือไม่ก็ได้ อาจมีอาการ hepatic encephalopathy, ตับวาย ไตวาย ค่าการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ผู้ป่วยอาจเสียชีวิตในช่วงนี้โดยทั่วไปค่าการทำงานของตับจะขึ้นสูงสุดภายใน 2-3 วันหลังได้รับยา

Stage IV: ประมาณ 4 -14 วัน หลังได้รับยาเข้าไปในร่างกาย ผู้ป่วยอาจจะหายเป็นปกติหรือมีพยาธิสภาพหลงเหลือ ขึ้นกับความรุนแรงของ stage III



รูปที่ 1 เมแทบอลิซึมของพาราเซตามอลและบทบาทของ NAC (N-acetylcysteine) ในการช่วยแก้ไขพิษจากพาราเซตามอล⁷

Single Acute Acetaminophen Overdose Nomogram



Nomogram: acetaminophen plasma concentration vs time after acetaminophen ingestion (adapted with permission from Rumack and Matthew. *Pediatrics*. 1975;55:871-876). The nomogram has been developed to estimate the probability of whether a plasma acetaminophen concentration in relation to the interval post-ingestion will result in hepatotoxicity and, therefore, whether acetylcysteine therapy should be administered.

CAUTIONS FOR USE OF THIS CHART:

1. Time coordinates refer to time post-ingestion.
2. Graph relates only to plasma concentrations following a single, acute overdose ingestion.
3. The Treatment Line is plotted 25% below the Rumack-Matthew Line to allow for potential errors in plasma acetaminophen assays and estimated time from ingestion of an overdose (Rumack et al. *Arch Intern Med*. 1981;141(suppl):380-385).

รูปที่ 2 Rumack nomogram^๑

การประเมินความเป็นพิษ

ในสถานพยาบาลที่มีการเจาะวัดระดับพาราเซตามอลในเลือดได้ ในกรณีที่มีการรับประทานแบบกำกวม หรือประวัติไม่ชัดเจน หรือมีโรค/ภาวะบางอย่างที่เสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อดับ^๑ จะใช้วิธีการเจาะเลือดและนำค่าที่ได้ไปเทียบกับ nomogram ที่

เรียกกันว่า Rumack nomogram หรือ ชื่อเต็มคือ Rumack-Matthew nomogram ดังแสดงในรูปที่ 2^๑

Rumack nomogram ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อประเมินความเสี่ยงในการเกิดพิษในกรณีที่ได้รับยาพาราเซตามอลแบบ “ครั้งเดียวในคราวเดียว” โดยที่จะใช้ระดับยาในเลือด ณ ชั่วโมงที่ 4 เป็นต้นไปในการ

ประเมิน โดยจะถือว่ามีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษหาก ระดับยา ณ ชั่วโมงที่ 4 มากกว่า 200 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร หรืออีกกรณีหนึ่งถ้าเจาะเลือดไม่ทันภายใน 4 ชั่วโมงแรก ก็ยังสามารถดูจาก nomogram เพื่อประเมินความเป็นพิษได้ เช่น ณ ชั่วโมงที่ 12 หากได้ค่ามากกว่า 50 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ถือว่ามีความเสี่ยงสูงในการเกิดพิษจากพาราเซตามอล (ตามแนวทางการรักษาของศูนย์พิษวิทยาศิริราช จะใช้ cut-off level ที่ มากกว่า 150 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ณ ชั่วโมงที่ 4) ในกรณีที่ระดับยาในเลือด ณ ชั่วโมงที่ 4 ต่ำกว่าค่า cut-off และประวัติสามารถเชื่อถือได้ การเก็บตัวอย่างเลือดถูกต้อง ไม่จำเป็นต้องให้การรักษาด้านความเป็นพิษ

หากไม่สามารถตรวจระดับพาราเซตามอลในเลือดได้ จะเริ่มให้การรักษาความเป็นพิษ เมื่อซักประวัติได้ว่า มีการได้รับยาพาราเซตามอลเกิน 150 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ภายใน 24 ชั่วโมง^๑

การรักษา^{2,5,8}

การให้ N-acetylcysteine (NAC) ถือเป็นวิธีการรักษามาตรฐาน (gold standard) สำหรับภาวะพิษจากยาพาราเซตามอล

กลไกการกำจัดพิษจากยาพาราเซตามอลมาจากการที่โครงสร้างทางเคมีของ NAC มีหมู่ไทโธล (-SH) ที่มาจากซิสเตอีน (cysteine) ซึ่งจะเป็น precursor สำหรับกระบวนการชีวสังเคราะห์ของกลูตาไธโอน เพื่อให้กระบวนการกำจัดพิษ (detoxification) ของยาพาราเซตามอลดำเนินต่อไปได้

การใช้ NAC สำหรับรักษาภาวะความเป็นพิษจากยาพาราเซตามอลทำได้ 2 แบบ ดังนี้

1. ขนาดยา NAC รูปแบบให้ทางหลอดเลือดดำ (NAC IV)^๑

ขนาดยา NAC สำหรับการรักษาภาวะพิษ

จากยาพาราเซตามอล จะให้เป็น 3 ช่วงเวลาในขนาดยาที่แตกต่างกัน ดังนี้

NAC 150 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เจือจางในสารน้ำ 200 มิลลิลิตร หยดเข้าหลอดเลือดดำ 1 ชั่วโมงขึ้นไป ต่อด้วย

NAC 50 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เจือจางในสารน้ำ 500 มิลลิลิตร หยดเข้าหลอดเลือดดำ 4 ชั่วโมง ต่อด้วย

NAC 100 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เจือจางในสารน้ำ 1,000 มิลลิลิตร หยดเข้าหลอดเลือดดำ 16 ชั่วโมง

สารน้ำที่เหมาะสมสำหรับการเจือจาง NAC คือ D5W หรือ NSS ก็ได้ขึ้นกับสภาวะผู้ป่วย กรณีผู้ป่วยอ้วน ให้คิดขนาดยาตาม Ideal body weight

การบริหารยา NAC ทางหลอดเลือดดำ ตามวิธีนี้จะใช้เวลา 21 ชั่วโมงเป็นอย่างน้อย จึงอาจเรียกว่าเป็นการให้แบบ 21-hour regimen

ในการให้ยาครั้งแรกไม่ควรให้ยาเร็วกว่า 1 ชั่วโมงเพราะมีความเสี่ยงในการเกิด anaphylactoid reaction หากเกิดอาการดังกล่าวให้หยุดยาชั่วคราว รักษาภาวะ anaphylactoid ด้วยยาต้านฮีสตามีน หรือ คอร์ติโคสเตียรอยด์จนหายดี แล้วเริ่มให้ NAC ใหม่ด้วยอัตราเร็วเพียงครึ่งหนึ่งของอัตราเดิม

2. ขนาดยา NAC รูปแบบให้ทางปาก (NAC oral)^๑

ในกรณีที่บางสถานพยาบาลไม่มี NAC ในรูปแบบให้ทางหลอดเลือดดำ สามารถให้ NAC รูปแบบให้ทางปากได้โดยให้ในขนาดยา ดังนี้

NAC 140 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ให้ 1 ครั้ง ตามด้วย NAC 70 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุก 4 ชั่วโมง อีก 17 ครั้ง โดยขนาดยาที่คำนวณได้ให้ละลายในน้ำปริมาตรอย่างน้อย 250 มิลลิลิตร ในทางปฏิบัติอาจจะให้ยาป้องกันอาการ

คลื่นไส้ อาเจียนด้วย แต่โดยมากแล้วในสถานพยาบาลที่มี NAC รูปแบบให้ทางหลอดเลือดดำ จะนิยมให้ NAC รูปแบบให้ทางหลอดเลือดดำมากกว่า เพราะผู้ที่มีภาวะพิษจากพาราเซตามอลมักจะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งรบกวนการให้ NAC ทางปาก

การติดตามการรักษา^{2,8}

เมื่อเริ่มให้ NAC แล้วจะมีการติดตามค่าการทำงานของตับ (liver function tests; LFTs) ค่าการแข็งตัวของเลือด (coagulogram) และการทำงานของระบบประสาท เน้นไปที่การเกิด hepatic encephalopathy โดยในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาพาราเซตามอลในขนาดที่สูงมาก (massive ingestion) จะเจาะค่าพารามิเตอร์ดังกล่าวที่ baseline และ 24 ชั่วโมงหลังได้รับ NAC รูปแบบให้ทางปาก หรืออีกวิธีหนึ่งคือไปเจาะที่ 1-2 ชั่วโมงก่อน NAC รูปแบบให้ทางหลอดเลือดจะหมด เพื่อประเมินว่าจะต้องให้ maintenance dose ต่อหรือไม่

กรณีที่ได้รับยาพาราเซตามอลในขนาดที่เกิดพิษแต่ไม่สูงมากนัก จะไปเจาะค่าพารามิเตอร์ที่ 36 ชั่วโมงหลังได้รับ NAC รูปแบบให้ทางปาก อย่างไรก็ตามเวลาการเจาะเลือดเพื่อติดตามค่าพารามิเตอร์นี้อาจจะมีการยืดหยุ่นปรับเปลี่ยนได้ตามความเห็นของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและข้อจำกัดของสถานพยาบาลแต่ละแห่ง

การหยุด NAC สามารถทำได้ต่อเมื่อ ค่า AST น้อยกว่า 1,000 ยูนิต/ลิตร ค่า INR น้อยกว่า 2, ผู้ป่วยไม่มีอาการ hepatic encephalopathy ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมียาอาการดังกล่าวอยู่ แนะนำให้ NAC ต่อในขนาด 150 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน

โดยเจือจางในสารน้ำ 1000 มิลลิตร หยดนาน 24 ชั่วโมง ไปจนกว่าค่าเอนไซม์ AST จะต่ำกว่า 1,000 ยูนิต/ลิตร

มีการศึกษาโดยสัมมน โนมฉายและคณะ¹⁰⁻¹² พบว่า นอกจากระดับพาราเซตามอลในเลือดจะใช้ประเมินความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยาได้แล้ว ผลคูณที่ได้จากระดับยาพาราเซตามอลกับค่า amino-transferase ตัวที่มีค่าสูงกว่า ยังสามารถใช้ทำนายความเสี่ยงในการเกิดพิษจากพาราเซตามอลได้ด้วย โดยมีค่าความไว และความจำเพาะอยู่ในเกณฑ์ที่เชื่อถือได้และมีประโยชน์ทางคลินิกในการใช้ประเมินความเสี่ยงและติดตามผลการรักษา อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อจำกัดในการใช้ค่าผลคูณนี้ คือต้องมีการตรวจระดับพาราเซตามอลในเลือดและ aminotransferase ควบคู่กันไป โดยใช้เลือดที่เจาะในคราวเดียวกัน

กรณีศึกษา

กรณีศึกษาที่ 1 ผู้ป่วยหญิงอายุ 16 ปี น้ำหนัก 47 กิโลกรัม ให้ประวัติว่ารับประทานยาพาราเซตามอลขนาดเม็ดละ 500 มิลลิกรัม จำนวน 30 เม็ด หลังจากนั้น 4 ชั่วโมง ถูกนำตัวส่งโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง และได้ NAC IV หลังจากนั้นถูกส่งตัวมายังโรงพยาบาลศิริราช (1/2/59 เวลา 22.58 น.) ผู้ป่วยมีอาการปกติ สัญญาณชีพปกติ เจาะเลือดดูค่าการทำงานของตับ การแข็งตัวของเลือดและระดับยาพาราเซตามอล ได้ค่า 70 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จึงให้ NAC IV ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้ในวันที่ 2 หลังจากอยู่ในโรงพยาบาลศิริราช

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 1

พารามิเตอร์ (ค่าปกติ)	1/2/59 22.58 น.	1/2/59 23.26 น.	2/2/59 9.30 น.	2/2/59 22.55 น.	3/2/59 6.15 น.
Sodium [135-145 มิลลิโมล/ลิตร]	138		141		
Potassium [3.5-5.1 มิลลิโมล/ลิตร]	3.5		3		
Chloride [95-107 มิลลิโมล/ลิตร]	102		106		
Bicarbonate [22-29 มิลลิโมล/ลิตร]	16		23		
Anion gap (8-12)	20		12		
BUN (6-20 มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	9.7		6.3		
Creatinine (0.67-1.7 มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.49		0.68		
eGFR (มิลลิลิตร/นาที/พื้นที่ผิว 1.73 ตารางเมตร)	144.71	129.92			
Total protein (8.6-10 กรัม/เดซิลิตร)			7.1	7.4	7.3
Albumin (3.5-5.2 กรัม/เดซิลิตร)			4.1	4.4	4.3
Globulin (1.5-3.5 กรัม/เดซิลิตร)			3	3	3
Total bilirubin (0.0-1.2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร)			0.6	0.5	0.7
Direct bilirubin (0.0-0.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร)			0.2	0.17	0.2
AST (0-40 ยูนิต/ลิตร)			16	13	17
ALT (0-41 ยูนิต/ลิตร)			10	8	8
Alkaline phosphatase (ALP) (40-130 ยูนิต/ลิตร)			63	66	64
Cannabinoid - Urine				NEG	
Amphetamine - Urine				NEG	
Paracetamol - clotted blood (10-30 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)		70 (11 ชั่วโมง หลัง รับประทาน ยา)	5 (21 ชั่วโมง หลัง รับประทาน ยา)		

NEG = negative

กรณีศึกษาที่ 2 ผู้ป่วยชายอายุ 77 ปี น้ำหนัก 80 กิโลกรัม 4 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาลทะเลาะกับภรรยา ตั้งใจรับประทานยา cinnarizine 30 เม็ด isosorbide mononitrate (20 มิลลิกรัม) จำนวน 30 เม็ด พาราเซตามอล (500 มิลลิกรัม) จำนวน 10 เม็ด ผู้ป่วยมีอาการง่วงซึมเล็กน้อย ไม่มีอาการชักเกร็ง ไม่มีอาการ extrapyramidal symptoms (EPS)

ผลตรวจร่างกาย :

สัญญาณชีพ พบ HR 79, RR 20, BP 127/64
coma score เป็น E3 V1 M5,
pupil 3 mm reactive to light both eyes

oxygen saturation 95% (on oxygen can-
nula)

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ [ตัวเลขในวงเล็บเป็นค่าปกติ] : total protein 6.7 กรัม/เดซิลิตร [6.4-8.3], albumin 3.9 กรัม/เดซิลิตร [3.5-5.2], globulin 2.8 กรัม/เดซิลิตร [1.5-3.5], total bilirubin 0.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร [0.0-1.2], direct bilirubin 0.17 มิลลิกรัม/เดซิลิตร [0.0-0.3], AST 25 ยูนิต/ลิตร [0-40], ALT 18 ยูนิต/ลิตร [0-41], alkaline phosphatase 55 ยูนิต/ลิตร [40-130], paracetamol level 28 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

[10-30] ผลคูณระหว่างระดับยากับ aminotransferase = 700

การตรวจร่างกายวันรุ่งขึ้น ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี ไม่มีอาการหอบเหนื่อย ไม่มีอาการเจ็บหน้าอก เมื่อ observe จนครบ 24 ชั่วโมงแล้วผู้ป่วยมีอาการปกติดี แพทย์จึงให้ผู้ป่วยกลับบ้าน

อภิปรายกรณีศึกษา

กรณีศึกษาที่ 1 ผู้ป่วยได้รับ NAC IV ก่อนถูกส่งตัวมายังโรงพยาบาลศิริราช แต่ประวัติไม่ชัดเจนว่าได้ NAC IV จนครบตาม protocol ที่แนะนำหรือไม่ อย่างไรก็ตาม พบว่าระดับ transaminase อยู่ในช่วงปกติและไม่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นสูง ส่วนค่าระดับยาพาราเซตามอล ได้ค่ามากกว่า 50 ไมโครกรัม/มิลลิ-ลิตร จึงให้ NAC IV โดยให้ในขนาด 50 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เจือจางในสารน้ำ 500 มิลลิ-ลิตร หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 4 ชั่วโมง ต่อด้วยขนาด 100 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เจือจางในสารน้ำ 1,000 มิลลิลิตร หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 16 ชั่วโมง และตรวจวัดระดับยาพาราเซตามอลซ้ำ ได้ค่าลดลงเหลือเพียง 5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และผู้ป่วยมีอาการปกติ แพทย์จึงให้ผู้ป่วยกลับบ้าน

กรณีศึกษาที่ 1 นี้ ค่า aminotransferase กับระดับยาพาราเซตามอลไม่ได้วิเคราะห์โดยใช้เลือดชุดเดียวกัน จึงไม่สามารถนำมาคำนวณหาค่า APP เพื่อทำนายความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับ

กรณีศึกษาที่ 2 พบว่า ระดับยาพาราเซตามอลในเลือด ณ ชั่วโมงที่ 4 หลังรับประทานยา มีค่าต่ำกว่าค่า cut-off อยู่มากและ เมื่อใช้ระดับยาพาราเซตามอลในเลือดคูณกับค่า aminotransferase (โดยเลือก AST เพราะมีค่าที่สูงกว่า) และผลคูณออกมาได้ต่ำกว่า 1,500 ก็เป็นการยืนยันว่า ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่ำในการเกิดพิษจากพาราเซตามอล ในกรณี

ศึกษาที่ 2 นี้ ผู้ป่วยมี co-ingestion ที่มีความเสี่ยงในการเกิดพิษได้เช่นกันคือ cinnarizine และ isosorbide mononitrate ดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลจำเป็นต้องตรวจติดตามความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยา/สารอื่นๆ ด้วย

กรณีศึกษาที่ 2 นี้ สามารถให้การรักษาคำแนะนำจากศูนย์พิษวิทยาศิริราชได้ กล่าวคือ ไม่ต้องล้างท้องหรือให้ผงถ่านกัมมันต์ แต่ให้สังเกตอาการใจสั่น ความดันโลหิตตก ให้ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) เป็นเบื้องต้น ติดตามอาการ EPS และการเกิดเมโทฮีโมโกลบินในปัสสาวะ เจาะเลือดประเมินค่าพารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน รวมทั้งระดับพาราเซตามอล (ใช้เลือดชุดเดียวกัน) ซึ่งผลคูณระหว่างระดับยาพาราเซตามอลกับ AST ของกรณีศึกษานี้มีค่าน้อยกว่า 1,500 จึงไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ NAC IV

บทบาทเภสัชกร

จากกรณีศึกษาทั้งสอง เภสัชกรศูนย์พิษวิทยาได้ดำเนินการให้คำแนะนำเบื้องต้นเกี่ยวกับอาการและการดำเนินไปทางคลินิก รวมทั้งให้ข้อมูลในเรื่องการผสมและการบริหาร NAC IV การเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการบริหาร NAC IV รวมทั้งแนวทางตรวจติดตามค่าพารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น จนผู้ป่วยได้รับการรักษาตามแนวทางและจำหน่ายกลับบ้านได้ในที่สุด

บทสรุป

พาราเซตามอลเป็นยาสามัญประจำบ้านที่สามารถทำให้เกิดพิษที่รุนแรงต่อตับได้ ในปัจจุบันมีความพยายามในการจำกัดขนาดยาที่ใช้ต่อวันให้น้อยลงเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับในผู้ที่มีความไวต่อยานี้ เนื่องจากเป็นยาที่ใกล้ตัวทำให้เกิดกรณีความเป็นพิษได้บ่อย การซักประวัติ การวินิจฉัย

รวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่รวดเร็ว รวมถึงการเริ่มให้ยา NAC ซึ่งเป็นยาต้านพิษที่จำเพาะ

อย่างทันเวลา จะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดพยาธิสภาพถาวรเกี่ยวกับตับในผู้ป่วยได้

เอกสารอ้างอิง

1. Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet* 1982;7:93-107.
2. Klasco RK (Editor): POISINDEX® System. Vol. 169 expires [9/2016]. Greenwood Village, Colorado: Truven Health Analytics.
3. Drug Watch. FDA sets acetaminophen dose limits, Warns of liver damage. [cited 2016 Jan 10]. Available from: <http://www.drugwatch.com/2014/01/28/fda-limits-acetaminophen-liver-damage/>.
4. ศยามล สุขขว. เตือนปรับลดขนาดยาพาราเซตามอล สูงสุดต่อวันลดความเสี่ยงต่อการเกิดความเป็นพิษต่อตับ. [cited 2016 Jan 10]. Available from: <http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/19>.
5. Khayyat A, Tobwala S, Hart M, et al. N-acetylcysteine amide, a promising antidote for acetaminophen toxicity. *Toxicol Lett* 2016;241:133-42.
6. Prescott LF, Critchley JA. Drug interactions affecting analgesic toxicity. *Am J Med* 1983;75:113-6.
7. Anonymous. [cited 2016 Jan 10]. Available from: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/thumb/9/94/Acetaminophen_metabolism.jpg/640px-Acetaminophen_metabolism.jpg.
8. สุชัย สุเทพารักษ์. แนวทางการรักษาภาวะ Acetaminophen Poisoning. ใน: วิทยา ศรีตามา (บก). Evidence-based practice guideline ทางอายุรกรรม 2548. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2548:21-7.
9. Wikimedia Commons. File: Rumack Matthew nomogram with treatment (study) line. [cited 2016 Jan 10]. Available from: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rumack_Matthew_nomogram_with_treatment_\(study\)_line.pdf](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rumack_Matthew_nomogram_with_treatment_(study)_line.pdf)
10. Chomchai S, Chomchai C. Predicting acute acetaminophen hepatotoxicity with acetaminophen-aminotransferase multiplication product and the Psi parameter. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52:506-11.
11. Chomchai S, Lawattanatrakul N, Chomchai C. Acetaminophen Psi Nomogram: a sensitive and specific clinical tool to predict hepatotoxicity secondary to acute acetaminophen overdose. *J Med Assoc Thai* 2014;97:165-72.
12. Chomchai S, Chomchai C, Anusornsuwan T. Acetaminophen psi parameter: a useful tool to quantify hepatotoxicity risk in acute acetaminophen overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49:664-7.

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. เมื่ออ่านบทความทางวิชาการที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง และตอบคำถามท้ายบทความในวารสาร แล้วขอให้ส่งกระดาษคำตอบทางไปรษณีย์มายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (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

การรักษาอาการของภาวะขาดสุราด้วยยากลุ่มเบนโซไดอะซีปีน Role of Benzodiazepines in the Management of Alcohol Withdrawal Syndrome



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ

ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-001-04-2559

จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : วันที่ 1 เมษายน 2559

วันที่หมดอายุ : วันที่ 31 มีนาคม 2560

ทวนธน บุญลือ

ภ.บ., ป.บัณฑิต (เภสัชบำบัด), Certified General Residency in Pharmacotherapy,
Certified Specialized Residency in Psychiatric Pharmacotherapy
กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

ธนรัตน์ สรवलเสน่ห์

ภ.บ., ภ.ม.(เภสัชกรรมคลินิก), อ.ภ.(เภสัชบำบัด),
Board Certified in Psychiatric Pharmacy, Certified in Geriatric Pharmacotherapy
ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ภาวะขาดสุราเป็นภาวะที่พบในผู้ป่วยติดสุราเมื่อมีการลดปริมาณหรือหยุดดื่มสุราทันที โดยเริ่มเกิดอาการภายใน 6 - 24 ชั่วโมงหลังจากการดื่มครั้งสุดท้ายหรือลดปริมาณลง อาจมีอาการตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงรุนแรง อาการที่พบ ได้แก่ นอนไม่หลับ วิดกกังวล มือสั่น ในรายที่รุนแรงอาจพบอาการประสาทหลอน ชัก และเพ้อคลั่งได้ การรักษาภาวะขาดสุราจะใช้อยากลุ่มเบนโซไดอะซีปีน (benzodiazepines) เป็นหลัก เนื่องจากยากลุ่มนี้มีกลไกการออกฤทธิ์คล้ายกับการออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ และให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่คล้ายกัน โดยมีรูปแบบการรักษา 3 แบบ คือ 1) การให้ยาแบบ fixed schedule กำหนดปริมาณและเวลาให้ยาเพื่อให้ได้ระดับยาคงที่ สามารถใช้ได้ทั้งในลักษณะผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน แต่ใช้ขนาดยารวมสูงกว่าแบบอื่นและใช้ระยะเวลารักษานาน 2) การให้ยาแบบ symptom triggered เป็นการให้ยาตามความรุนแรงของอาการขาดสุรา ซึ่งประเมินโดยใช้ The Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol หรือ Alcohol Withdrawal Scale เป็นวิธีที่ใช้ขนาดยาโดยรวมต่ำกว่า และใช้ระยะเวลาสั้นกว่า 3) การให้ยาแบบ loading dose เป็นการให้ยาขนาดสูง โดยมีการติดตามอย่างใกล้ชิด จึงทำได้เฉพาะกับผู้ป่วยใน แต่เป็นวิธีที่มีระยะเวลาการรักษาสั้นที่สุด นอกจากการให้ยาแล้ว ผู้ป่วยที่มีอาการของภาวะขาดสุรายังคงต้องได้รับการรักษาแบบประคับประคอง ซึ่งประกอบด้วยการให้สารน้ำและสารอาหารอย่างเพียงพอร่วมด้วย

คำสำคัญ: ภาวะขาดสุรา, benzodiazepines

วัตถุประสงค์ หลังจากอ่านบทความนี้แล้ว เภสัชกรจะทราบถึง

1. ผลของสุราต่อร่างกาย และการเกิดอาการขาดสุรา
2. เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะขาดสุรา และการประเมินภาวะขาดสุรา
3. แนวทางการใช้ยากลุ่ม benzodiazepines ในการรักษาภาวะขาดสุรา
4. ข้อดีและข้อเสียของแต่ละรูปแบบการรักษาภาวะขาดสุราด้วยยากลุ่ม benzodiazepines

บทนำ

โรคหรือความผิดปกติจากการดื่มสุรา (alcohol use disorders) ประกอบด้วยการติดสุรา (alcohol dependence), การดื่มสุราในทางที่ผิด (alcohol abuse) และการดื่มสุราในทางที่เกิดอันตราย (harmful use)¹ โดยความผิดปกติจากการดื่มสุราเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ บุคลากรทางการแพทย์จึงจำเป็นต้องมีความสามารถในการคัดกรองและให้คำปรึกษา ผู้ที่มีโรคหรือความผิดปกติจากการดื่มสุรา เพื่อจะได้ให้กระบวนการดูแลรักษาที่เหมาะสม และป้องกันไม่ให้เกิดความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นตามมาจากการดื่มสุราอันได้แก่ ผลเสียด้านสังคม ด้านกฎหมาย การประกอบอาชีพ ด้านจิตใจ และปัญหาสุขภาพอื่นๆ ต่อไป ทั้งนี้ ความผิดปกติจากการดื่มสุราที่พบได้บ่อยทั้งในแผนกฉุกเฉินและแผนกจิตเวชในโรงพยาบาลต่างๆ คือ ภาวะขาดสุรา (alcohol withdrawal syndrome) ซึ่งส่วนใหญ่มักเกิดแบบไม่รุนแรง แต่ในผู้ป่วยที่ติดสุราเรื้อรังและหยุดดื่มกะทันหัน อาจมีอาการรุนแรง โดยจะมีอาการชัก (alcohol withdrawal seizure) หรืออาการเพ้อ (delirium tremens, DTs) ซึ่งอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้ หากได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสม²

การแบ่งประเภทของพฤติกรรมกรรมการดื่มสุรา

การดื่มสุรา นิยมวัดปริมาณสุราที่รับประทานเข้าไปเป็นหน่วย “ดื่มมาตรฐาน (standard drink)” ซึ่งในแต่ละประเทศจะมีการกำหนดปริมาณแอลกอฮอล์ต่อหน่วยดื่มมาตรฐานที่แตกต่างกัน เช่น ในประเทศ

สหรัฐอเมริกา 1 ดื่มมาตรฐาน เท่ากับปริมาณแอลกอฮอล์ 14 กรัม³ ส่วนในประเทศอังกฤษ จะเทียบเท่าปริมาณแอลกอฮอล์ 8 กรัม⁴ สำหรับประเทศไทย กำหนดให้ 1 ดื่มมาตรฐานเทียบเท่ากับปริมาณแอลกอฮอล์ 10 กรัม⁵

หากพิจารณาตามความถี่ของการดื่ม จะสามารถจำแนกได้เป็นการดื่มเป็นประจำ (regular drinking) ซึ่งหมายถึงผู้ที่ดื่มทุกสัปดาห์ และการดื่มแบบนานๆ ครั้ง (occasional drinking) คือ ผู้ที่ดื่มน้อยกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์ แต่ถ้าแบ่งตามปริมาณการดื่มจะจำแนกเป็นการดื่มหนัก (heavy drinking) หรือการดื่มแบบห้วนน้ำเป็นครั้งคราว (binge episodic drinking) ซึ่งจะหมายถึงการดื่มแอลกอฮอล์ตั้งแต่ 5 หน่วยดื่มมาตรฐานขึ้นไป และ 4 หน่วยดื่มมาตรฐานขึ้นไปสำหรับผู้ชาย และผู้หญิง ตามลำดับ

ประเภทของพฤติกรรมกรรมการดื่มสุรา³ สามารถจำแนกได้เป็น 5 กลุ่ม ดังนี้

1. กลุ่มที่ไม่มีการดื่ม (abstinence) หรือผู้ที่ไม่เคยดื่มเลย (lifetime abstainer)
2. กลุ่มผู้ที่ดื่มน้อย (light drinking) หมายถึง ผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณไม่เกิน 1 หน่วยดื่มมาตรฐานต่อวัน
3. กลุ่มผู้ที่ดื่มแบบเสี่ยง (risk drinking) จะเป็นการดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณเฉลี่ยมากกว่าหรือเท่ากับ 15 หน่วยดื่มมาตรฐานต่อสัปดาห์ หรือมากกว่า 5 หน่วยมาตรฐานตามโอกาสในผู้ชาย และมากกว่าหรือเท่ากับ 8 หน่วยดื่มมาตรฐานต่อสัปดาห์ หรือมาก

กว่า 4 หน่วยดื่มมาตรฐานตามโอกาสในผู้หญิงและผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป

4. กลุ่มผู้ที่ดื่มแบบอันตราย (abuse)
5. กลุ่มผู้ที่ดื่มแบบติด (dependence)

สถานการณ์การดื่มสุราของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2554⁵ พบว่ามีคนไทยอายุ 15 ปีขึ้นไปเป็นนักดื่มที่เคยดื่มและยังดื่มอยู่ (current drinker) หรือผู้ที่ดื่มเครื่องดื่มสุราใน 12 เดือนที่ผ่านมา จำนวน 17 ล้านคน หรือคิดเป็นร้อยละ 31.5 ของประชากรผู้ใหญ่ ซึ่งในจำนวนนี้มีประมาณ 7.5 ล้านคนหรือเกือบครึ่งของผู้ดื่มเป็นผู้ดื่มประจำ และอีกกว่า 9 ล้านคนหรือประมาณร้อยละ 56 ดื่มแบบนานๆ ครั้ง

เภสัชวิทยาของแอลกอฮอล์ต่อร่างกาย

สุราและเครื่องดื่มอื่นๆ ที่มีแอลกอฮอล์เป็นส่วนประกอบจะมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง² โดยสามารถแบ่งเป็นผลในระยะเฉียบพลัน (acute stage) ซึ่งประกอบด้วยการเกิดพิษจากสุรา รวมทั้งผลในระยะแรกจากการดื่มสุรา และผลในระยะยาว (late stage) โดยเป็นการเกิดภาวะทนต่อสุรา (tolerance) ซึ่งเมื่อมีการหยุดดื่มสุราอาจทำให้เกิดภาวะขาดสุราได้

ในระยะเฉียบพลัน พบว่าแอลกอฮอล์จะมีผลในระบบประสาทส่วนกลางผ่านตัวรับ gamma-aminobutyric acid A ($GABA_A$ receptor) ดังนั้นช่วงแรกของการดื่มสุรา แอลกอฮอล์จะออกฤทธิ์เป็น allosteric modulator ของตัวรับ $GABA_A$ ในสมองส่วน cerebral cortex, medial septal neurons และ hippocampus neuron ทำให้เกิดฤทธิ์ในการคลายกังวล ช่วยให้หลับ ด้านภาวะชัก คลายกล้ามเนื้อลาย และทำให้เกิดความบกพร่องในการประสานกันของระบบประสาทสั่งการ (motor coordination) นอกจากนี้แอลกอฮอล์ยังมีผลต่อตัวรับ N-methyl-D-aspartate (NMDA receptor) อีกด้วย โดยมีผลลดการ

ทำงานของตัวรับ NMDA นี้ ส่งผลให้การกระตุ้นของระบบสารสื่อประสาท glutamate ลดลง โดยเฉพาะการกระตุ้นบน GABAergic interneuron^{2,6} (รูป 1) ส่วนกลไกที่ทำให้เกิดการติดสุรานี้ เกิดจากการที่แอลกอฮอล์มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ GABAergic interneuron ซึ่งเป็น interneuron ที่มีผลต่อการทำงานของ ventral tegmental area (VTA) ซึ่งเป็นนิวเคลียสที่ทำหน้าที่ส่งสัญญาณประสาทผ่านการหลั่งสารสื่อประสาท dopamine ไปกระตุ้นที่ nucleus accumbens (NAc) แล้วก่อให้เกิดความพึงพอใจในการดื่มสุรา (positive reinforcement) และทำให้ขาดความยับยั้งชั่งใจในการดื่มขึ้น โดยการตอบสนองต่อสุรานี้ นอกจากจะขึ้นกับปริมาณการดื่มแล้ว ยังมีผลของพันธุกรรม และสิ่งแวดล้อมเข้ามาเกี่ยวข้องอีกด้วย⁷

ส่วนผลของแอลกอฮอล์ในระยะยาว พบว่าจะทำให้เกิดการทนต่อสุราขึ้น โดยการดื่มสุราเป็นเวลานานจะทำให้เกิดการปรับตัวของระบบประสาท เพื่อลดผลของแอลกอฮอล์ต่อร่างกาย และทำให้เกิดภาวะสมดุล (homeostasis) ขึ้นใหม่ การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น คือ ตัวรับ $GABA_A$ ในระบบประสาทส่วนกลางถูกลดการทำงานลง ด้วยการทำให้ตัวรับ $GABA_A$ เคลื่อนเข้าไปในไซโตพลาสซึม (internalization) ทำให้มีจำนวนตัวรับที่เยื่อหุ้มเซลล์ลดลง (down-regulation) ในทางตรงกันข้าม จะมีการเพิ่มการหลั่งของ glutamate เข้าสู่จุดประสานประสาท (synapse) มากขึ้น ทำให้เกิดผลกระตุ้นต่อตัวรับทั้ง NMDA และ non-NMDA เช่น α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA), ตัวรับ kainate และ voltage-gated Ca^{2+} channels ส่งผลทำให้เกิดการกระตุ้นในระบบประสาทส่วนกลางขึ้น นอกจากนี้ การดื่มสุราเป็นระยะเวลานานยังสามารถเพิ่มการทำงานของ

noradrenergic neurons ให้มากขึ้น และยังมีผลลดการทำงานของ noradrenergic neuron และลดจำนวนตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิด α_2 ซึ่งเป็น autoreceptor ของ noradrenergic neuron ส่งผลทำให้มีการหลั่ง norepinephrine (NE) ออกมาสู่จุดประสานประสาทอย่างมาก อีกทั้ง extracellular dopamine ที่เพิ่มมากขึ้นจะถูกเปลี่ยนให้เป็น NE ผ่านเอนไซม์ dopamine-beta-hydroxylase ได้ด้วย^{2,6} ทำให้มีปริมาณ NE ในระบบประสาทส่วนกลางมาก เป็นการเสริมแรงเชิงลบ (negative reinforcement) ส่งผลทำให้ผู้ติ่มไม่สามารถหยุดการติ่มได้ จึงทำให้เกิดการติดสุราตามมาในที่สุด (รูป 1)

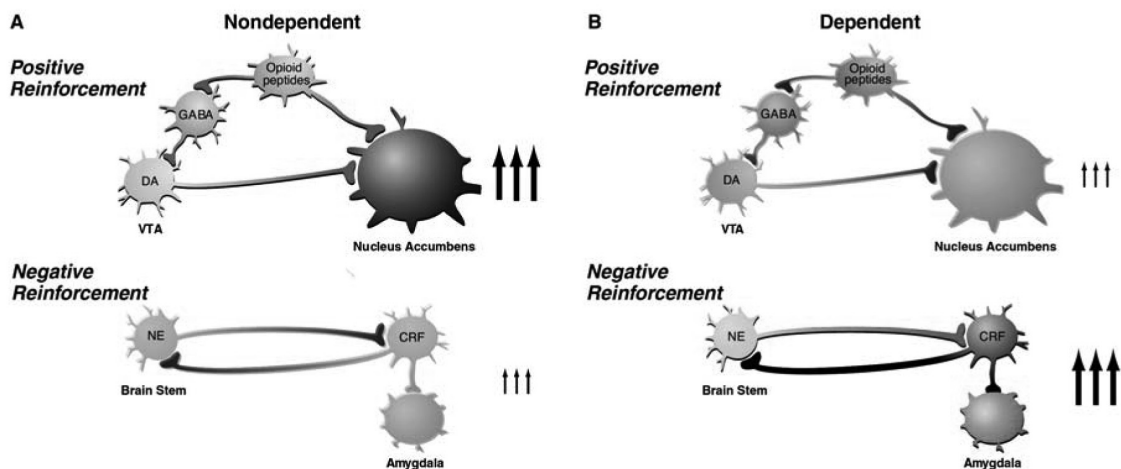
พยาธิสรีรวิทยาของภาวะขาดสุรา

ภาวะขาดสุรา เป็นสภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงทางด้านร่างกายและจิตใจซึ่งเกิดขึ้นภายหลังการหยุดติ่มหรือลดปริมาณการติ่มแอลกอฮอล์ลง ทำให้ฤทธิ์กดระบบประสาทของแอลกอฮอล์ลดลง จึงเกิดการกระตุ้นเซลล์ประสาทได้มากขึ้น เกิดการนำส่งกระแสประสาทมากขึ้น ทำให้มีการหลั่งสารสื่อประสาทชนิด

ต่างๆ เพิ่มขึ้น โดยสามารถแบ่งการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นตามระบบต่างๆ ได้ดังนี้

การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก เกิดจากการที่มีระดับของ catecholamines ในเลือดสูงขึ้น เนื่องมาจากการยับยั้งตัวรับ α_2 ส่งผลให้ระบบประสาทอัตโนมัติทำงานเพิ่มขึ้น ซึ่งเกิดได้ตั้งแต่ช่วงแรกของการขาดสุราจนกระทั่งมีอาการขาดสุรารุนแรง อาการที่แสดงออกจากการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก ได้แก่ ใจสั่น เหงื่อออก และระดับความดันโลหิตสูง นอกจากนี้ ความผิดปกติของสมดุลการควบคุมของระบบ catecholamines ยังทำให้เกิดภาวะเพ้อ (delirium) ได้⁸

ผลต่อระบบสารสื่อประสาท glutamate พบว่าในระยะเฉียบพลัน การติ่มสุราจะมีผลลดการทำงานของตัวรับ NMDA และทำให้เกิดฤทธิ์สงบระงับ มีผลต่อความจำ และมีผลคลายกังวลได้ ส่วนในระยะยาว การติ่มสุราจะทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนของตัวรับ NMDA ทำให้เกิดการทนต่อสุรา มีอาการอยาก (craving) และการติดสุราตามมา ในระยะที่มีอาการขาดสุราเนื่องมาจากผลของ glutamate ที่เพิ่มขึ้น



รูป 1 การเปลี่ยนแปลงสัญญาณการกระตุ้นบน reward pathway ในผู้ที่ไม่ติดแอลกอฮอล์ (nondependent, A) และติดแอลกอฮอล์ (dependent, B)⁸

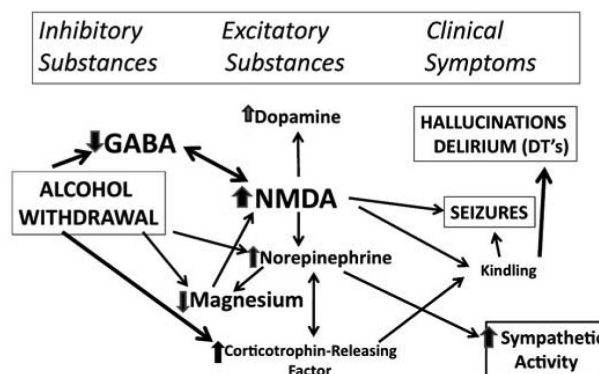
ทำให้เกิดอาการใจสั่น ความดันโลหิตสูง และเกิดภาวะตื่นตัว ทั้งนี้ การทำงานของระบบการส่งผ่านกระแสประสาทของ GABA ที่ลดลง ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของตัวรับ NMDA (โดยเฉพาะชนิด NR1 และ NR2B) รวมถึงการทำงานของ glutamate ที่เพิ่มขึ้นในช่วงภาวะขาดสุรา ยังทำให้เกิดการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางได้มาก และอาจทำให้เกิดอาการชัก (seizure) ได้^{3,10} นอกจากนี้ตัวรับ NMDA ยังมีผลต่อสารสื่อประสาท dopamine ด้วย ซึ่งการลดลงของ dopamine นี้อาจทำให้เกิดอาการซึมเศร้า (depressive symptom) ได้

ผลจากตัวรับ $GABA_A$ เป็นส่วนสำคัญทั้งในพยาธิสรีรวิทยาและการรักษาการเกิดภาวะขาดสุรา เนื่องจาก GABA เป็นสารสื่อประสาทที่มีฤทธิ์ยับยั้งในระบบประสาทส่วนกลาง (inhibitory neurotransmitters) เมื่อตัวรับ $GABA_A$ ถูกกระตุ้น จะเกิดการไหลของ chloride ion ผ่าน chloride channel เข้าไปในเยื่อหุ้มเซลล์หลังจุดประสานประสาท โดยตัวรับ $GABA_A$ จะมีตำแหน่งหน่วยย่อย (subunit) หลายตำแหน่ง เพื่อใช้เป็นตำแหน่งให้ ligands ชนิดต่างๆ มากกระตุ้น เช่น GABA, benzodiazepines, alcohol, barbiturates, steroids, picrotoxin แต่การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเมื่อมีการจับกันของ ligands

กับ subunits ต่างๆ จะเหมือนกัน คือ ทำให้เกิด hyperpolarization และยับยั้งการส่งผ่านของกระแสประสาทได้

สำหรับในภาวะขาดสุรา พบว่าแม้จะมีระดับ GABA ในเลือดค่อนข้างสูง แต่ GABA จะไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ เนื่องจากการลดลงของตัวรับ $GABA_A$ (อธิบายไว้ในหัวข้อเภสัชวิทยา)¹⁰ และ GABA ยังมีความสามารถในการจับกับตัวรับลดลง จึงทำให้เกิดการบดบังผลของการยับยั้งกระแสประสาท และเกิดอาการแสดงขึ้น ได้แก่ การเกิดภาวะกายใจไม่สงบ (agitation), การเพิ่มของการทำงานของร่างกายและจิตใจ และอาจเกิดการชักได้ ดังนั้น ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะขาดสุราจึงเป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อตัวรับ $GABA_A$ หรือต่อการทำงานของสารสื่อประสาท GABA เป็นหลัก⁶ เช่น benzodiazepines, barbiturates, baclofen, gabapentin, pregabalin, gamma-hydroxybutyrate (GHB), valproic acid, tiagabine, vigabatrin

นอกจากนี้ ในภาวะขาดสุราจะมีอาการที่เกิดเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงการทำงานของสารสื่อประสาทชนิดอื่นด้วย เช่น serotonin, cholinergic, opioids (รูป 2) เนื่องจากการดื่มสุราจะกระตุ้นให้มีการหลั่ง endogenous opioids เพิ่มขึ้น เกิดการท



รูป 2 พยาธิสรีรวิทยาของภาวะขาดสุรา⁶

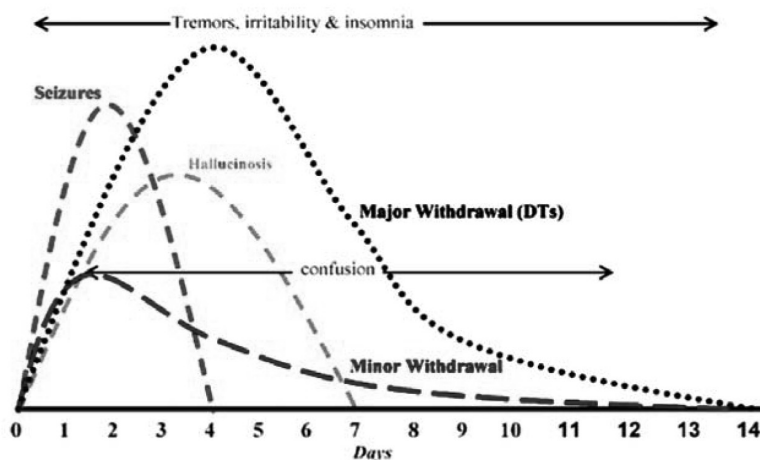
ต่อสุรา และส่งผลให้เกิดอาการขาดสุราได้ ผู้ที่สูบบุหรี่ร่วมกับดื่มสุรา จะพบการกระตุ้นตัวรับ nicotinic ร่วมด้วย หากเกิดภาวะขาดสุราบ่อย และไม่ได้รับการรักษา อาจมีผลทำให้เกิดการดำเนินไปของการกระตุ้นระบบประสาทและเพิ่มความไวในการตอบสนองต่อการขาดสุรามากขึ้น หรือที่เรียกว่า “kindling effect” ซึ่งจะส่งผลทำให้เกิดอาการขาดสุราที่รุนแรงขึ้นได้ เช่น ชักและภาวะเพ้อจากการขาดสุรา (delirium tremens; DTs)

อาการและการแสดงของภาวะขาดสุรา

ผู้ดื่มสุราที่หยุดดื่มทุกรายอาจไม่เกิดภาวะขาดสุราขึ้น เพราะการเกิดภาวะขาดสุราขึ้นกับปัจจัยต่างๆ เช่น ปริมาณการดื่มในแต่ละครั้ง ระยะเวลาที่ดื่มแอลกอฮอล์ต่อเนื่อง ดังนั้น ในผู้ที่ดื่มหนักเป็นครั้งคราวหรือดื่มแบบหัวราน้ำเป็นครั้งคราวจึงอาจไม่เกิดภาวะขาดสุรา¹¹ อาการขาดสุราจะสัมพันธ์กับการลดลงหรือไม่พบระดับแอลกอฮอล์ในกระแสเลือด โดยระดับแอลกอฮอล์ในกระแสเลือดที่วัดได้จะเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการแสดงออกของอาการขาดสุรา ร่วมกับระยะเวลาหลังจากการดื่มครั้งสุดท้าย⁶

อาการขาดสุราจะเริ่มเกิดขึ้นภายใน 6-24 ชั่วโมงหลังจากการดื่มครั้งสุดท้ายหรือหลังมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของปริมาณแอลกอฮอล์ที่ดื่ม (รูป 3) สำหรับผู้ที่มีสุขภาพดี อาการขาดสุราจะเกิดขึ้นช่วงสั้นๆ และหายไปได้เองภายในเวลาประมาณ 5 วัน โดยไม่ต้องให้การรักษ ส่วนในผู้ที่มีอาการขาดสุราแบบอื่นจะมีการเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ภายใน 48-72 ชั่วโมง หลังจากหยุดดื่ม ส่วนใหญ่พบว่าผู้ป่วยมีอาการคล้ายเดิมในแต่ละช่วงที่เกิดการขาดสุรา โดยอาการที่ไม่รุนแรงจะเกิดขึ้นในขณะที่ผู้ป่วยยังคงมีระดับของแอลกอฮอล์ในกระแสเลือด ได้แก่ นอนไม่หลับ วิดกกังวล และมือสั่น ส่วนอาการขาดสุราที่รุนแรงอาจพบอาการประสาทหลอน (ส่วนใหญ่จะเป็นหูแว่ว ภาพหลอน และสัมผัสหลอน) ชัก และเพ้อได้ ทั้งนี้ ปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดอาการขาดสุรารุนแรงสรุปในตาราง 1

อาการเริ่มแรกของการขาดสุรา² คือ อาการสั่น (tremor) ซึ่งพบได้ตั้งแต่วันแรกหลังหยุดดื่มสุรา และพบได้สูงสุดภายใน 16-24 ชั่วโมงหลังจากหยุดดื่มสุรา ซึ่งอาจนานถึงวันที่ 10 ของการหยุดดื่ม ลักษณะการสั่นจะเป็นทั่วร่างกาย เป็นแบบหยาบ (coarse tremor), มีความถี่ค่อนข้างเร็ว (5-7 รอบต่อวินาที)



รูป 3 ระยะเวลาในการเกิดอาการขาดสุราหลังจากหยุดดื่ม และระยะเวลาการเกิดอาการ²

ตาราง 1 ปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดภาวะขาดสุรารุนแรง⁶

- เคยมีภาวะขาดสุราที่ต้องได้รับการถอนพิษสุรา (detoxification) รวมถึงอาการชัก หรือการแพ้
- มีความรุนแรงระดับ 2 หรือมากกว่า (คะแนน CIWA-Ar > 10) ณ ขณะแรกรับ
- อายุมาก (advanced age)
- มีโรครวมทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง เช่น โรคตับจากสุรา การบาดเจ็บ การติดเชื้อ sepsis
- ตรวจพบระดับแอลกอฮอล์ในเลือด ณ ขณะแรกรับ
- ดื่มสุราปริมาณมากในแต่ละวัน และมีจำนวนดื่มมาตรฐานต่อวันหรือเดือนที่มาก
- มีเอนไซม์ตับผิดปกติ (ระดับ aspartate aminotransferase [AST, SGOT] > 80 U/L)
- เคยใช้ยากลุ่ม benzodiazepines มาก่อนหน้านี้
- เพศชาย

CIWA-Ar = The Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol

และอาการจะเลวลงเมื่อมีการเคลื่อนไหวหรือมีความเครียด ส่วนอาการอื่นๆ ที่พบบ่อย ได้แก่ วิดกกังวล หงุดหงิด คลื่นไส้ อาเจียน

การเกิดประสาทหลอน (hallucination)¹⁰ เกิดได้ทุกระยะของการขาดสุราเช่นกัน โดยทั่วไปจะเกิดภายใน 24 ชั่วโมง ถึง 3 วันหลังหยุดดื่มสุรา และหายได้ภายใน 24-48 ชั่วโมง ร้อยละ 3-10 ของผู้ป่วยที่มีอาการขาดสุรารุนแรงอาจเกิดประสาทหลอนแบบชั่วคราวได้ โดยมักพบประสาทหลอนชนิดหูแว่วมากกว่าการเห็นภาพผิดปกติ หรือมีประสาทหลอนด้านสัมผัสคล้ายมีแมลงหรือสัตว์ไต่ตามตัวได้ ผู้ป่วยบางรายอาจพบอาการหวาดระแวง การแสดงสีหน้าผิดปกติและหลงผิดได้ ทั้งนี้ ผู้ป่วยอาจมีอาการประสาทหลอนหลงเหลืออยู่ได้ แม้อาการขาดสุราอื่นๆ จะหายไปแล้ว

ภาวะชักจากการขาดสุรา² ส่วนใหญ่เป็นการชักแบบ generalized tonic clonic (GTC) seizure ซึ่งพบได้ร้อยละ 25 ของผู้ป่วย อาการชักมักเกิดขึ้นภายในวันแรก และอัตราการเกิดสูงสุดประมาณ 12-48 ชั่วโมงหลังจากการดื่มครั้งสุดท้ายในผู้ป่วยติดสุรา โดยมักพบอาการชักในผู้ป่วยมีระดับแอลกอฮอล์ในกระแสเลือดสูงมาก (มากกว่าร้อยละ 0.10 กรัม) ผู้ป่วยที่ติดสุราแบบรุนแรง หรือผู้ป่วยเคยมีเคยมีอาการชักจากการขาดสุราในครั้งก่อนหน้า การเกิด

อาการชักมักพบความผิดปกติทางเมแทบอลิกร่วมด้วย เช่น ระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ การเพิ่มขึ้นของโซเดียมในเซลล์ และ respiratory alkalosis ทั้งนี้พบว่า 1 ใน 3 ของผู้ป่วยมักมีอาการชักครั้งเดียว ส่วน 2 ใน 3 ของผู้ป่วยอาจมีอาการชักเกิดขึ้นหลายครั้ง และพบประมาณร้อยละ 2 ที่จะเกิดอาการชักแบบต่อเนื่อง ซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคลมชัก และหยุดรับประทานยากันชัก หรือรับประทานยากันชักไม่สม่ำเสมอ สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการชักแล้วไม่ได้รับการรักษา พบว่ามีร้อยละ 13-24 ที่มีโอกาสเกิดอาการชักซ้ำขึ้นภายใน 6-12 ชั่วโมง นอกจากนี้ การเกิดอาการชักยังจัดเป็นปัจจัยสำคัญในการทำนายการเกิดภาวะเพื่อ เนื่องจากประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่มีอาการชักมักจะมีภาวะเพื่อเกิดขึ้นต่อมา

การเกิดภาวะเพื่อจากการขาดสุรา (DTs)² พบได้ประมาณร้อยละ 5 แม้ว่าอุบัติการณ์จะไม่มาก แต่อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะเพื่อจากการขาดสุราค่อนข้างสูงถึงร้อยละ 15 อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ถูกต้องและเหมาะสมจะสามารถลดอัตราการตายเหลือเพียงร้อยละ 1 ได้ โดยอาการ DTs มักเกิดขึ้นภายใน 1-3 วัน และมีอัตราการเกิดสูงในช่วง 4-5 วันหลังจากการดื่มครั้งสุดท้าย ลักษณะอาการจะมีความผิดปกติในการรับรู้และ

ความจำ รวมถึงระดับความรู้สึกตัว อาการที่พบบ่อย ได้แก่ สับสน งุนงง ระดับการรับรู้เปลี่ยนแปลง การรับรู้ผิดปกติ อาการอาจคงอยู่ได้นานหลายสัปดาห์ โดยส่วนใหญ่อาการมักหายภายใน 3 วัน แต่หากอาการรุนแรง อาจใช้เวลานานถึง 5 สัปดาห์ สำหรับสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะเพ้อจากการขาดสุรา มักเกิดจากภาวะแทรกซ้อนทางกาย เช่น การติดเชื้อ หัวใจเต้นผิดจังหวะ ความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ การขาดน้ำ ภาวะความดันโลหิตสูง หรือการฆ่าตัวตายที่เกิดจากประสาทหลอนหรือหลงผิด

การวินิจฉัยภาวะขาดสุรา

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะขาดสุราใน The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ฉบับที่ 5 (DSM-5)¹² แสดงในตารางที่ 2 โดยการวินิจฉัยภาวะขาดสุราจะต้องแยกภาวะเจ็บป่วยทางกายที่มีลักษณะอาการหรืออาการแสดงคล้ายกับภาวะขาดสุราออกไป เช่น การเกิดไทรอยด์เป็นพิษ

การได้รับพิษจากยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic, และการใช้สารกระตุ้น เช่น ยาบ้า หรือโคเคน เนื่องจากทำให้ระบบประสาทอัตโนมัติทำงานเพิ่มขึ้นและมีการเปลี่ยนแปลงสภาพจิต รวมถึงการติดเชื้อหรือมีเลือดออกในระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งอาจทำให้เกิดการชักและการรับรู้สติเปลี่ยนแปลง นอกจากนี้ การถอนยากลุ่ม benzodiazepines ก็อาจเกิดอาการคล้ายกับภาวะขาดสุราได้¹³

การประเมินภาวะขาดสุรา

การประเมินผู้ป่วยภาวะขาดสุรา ประกอบด้วย การซักประวัติ การตรวจร่างกาย การวินิจฉัยแยกโรค เพื่อให้การวินิจฉัยภาวะขาดสุรา และการประเมินความรุนแรงของภาวะขาดสุรา

ในการสัมภาษณ์ประวัติผู้ป่วย ควรได้ข้อมูลต่อไปนี้ ได้แก่ ปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์ ระยะเวลาในการดื่ม ระยะเวลาหลังจากการดื่มครั้งสุดท้าย อาการขาดสุราในครั้งที่ผ่านมา โรคประจำตัวทั้งทางกายและ

ตาราง 2 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะขาดสุราตาม The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ฉบับที่ 5 (DSM-5)¹²

1. มีการหยุด (หรือลด) การดื่มแอลกอฮอล์หลังจากการใช้อย่างมากและเป็นเวลานาน
 2. มีอาการดังต่อไปนี้สองข้อหรือมากกว่า เกิดขึ้นภายในไม่กี่ชั่วโมงจนถึงสองสามวันหลังจากเกณฑ์ในข้อ 1
 - ระบบประสาทอัตโนมัติทำงานมากกว่าปกติ (เช่น เหงื่อออก ชีพจรเร็วกว่า 100 ครั้งต่อนาที)
 - มือสั่นมากขึ้น
 - นอนไม่หลับ
 - คลื่นไส้หรืออาเจียน
 - เห็นภาพหลอน หูแว่ว สัมผัสหลอน หรือมองเห็นภาพผิดจากความจริง ซึ่งเกิดขึ้นชั่วคราว
 - กระวนกระวาย กระสับกระส่าย
 - วิดกกังวล
 - ชักทั้งตัว
 3. อาการหรืออาการแสดงในข้อ 2 ทำให้เกิดความทุกข์ทรมาน หรือบกพร่องในด้านสังคม การงาน หรือด้านอื่นๆ
 4. อาการหรืออาการแสดงที่เกิดขึ้นไม่ได้เป็นผลมาจากภาวะความเจ็บป่วยทางกายและไม่สามารถอธิบายได้จากโรคทางจิตเวชอื่น รวมถึงภาวะการเกิดพิษหรือการถอนจากสารเสพติดอื่น
- ระบุ with perceptual disturbances: ตัวระบุจำเพาะนี้ใช้เมื่อมีอาการประสาทหลอน โดยที่ผู้ป่วยทราบว่าเป็นความจริง หรือมีการเห็น ได้ยิน หรือรู้สึกสัมผัสผิดจากความจริง โดยไม่มีภาวะเพ้อ

โรคทางจิตเวช รวมถึงการใช้สารเสพติด เพื่อแยกอาการขาดสุราออกจากภาวะอื่น¹³

ส่วนการใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarkers) จะใช้ในกรณีที่ไม่สามารถซักประวัติผู้ป่วยได้ หรือประวัติที่ได้ไม่มีความน่าเชื่อถือ ซึ่งตัวชี้วัดที่นิยมใช้คือ gamma-glutamyl transferase (GGT) และ carbohydrate deficient transferrin (CDT) เพราะเป็นตัวชี้วัดที่มีความไวต่อภาวะติดสุรา โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อตรวจวัดทั้งสองตัว อย่างไรก็ตาม GGT สามารถเพิ่มขึ้นจากภาวะอื่นได้ด้วย เช่น รับประทานยามีฤทธิ์เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ตับ ดังนั้น การตรวจหาตัวชี้วัดทางชีวภาพจึงไม่นิยมนำมาใช้ในการวินิจฉัยมากนัก¹⁰

การประเมินความรุนแรงของภาวะขาดสุรา

นิยมใช้มาตรประเมิน (rating scale) แบบประเมินที่นิยมใช้ คือ The Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA-Ar)¹⁴ และ Alcohol Withdrawal Scale (AWS)¹⁵ (ตารางที่ 3) โดย CIWA-Ar จะเป็นแบบประเมินที่นิยมนำมาใช้ในการวิจัยและทางคลินิก การประเมินโดย CIWA-Ar จะใช้เวลาประมาณ 2 นาที กรณีที่ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการประเมินดี สำหรับการประเมินเพื่อดูประสิทธิภาพของยาจะทำการประเมินทุกชั่วโมง เพื่อจะได้ทำการปรับเปลี่ยนการรักษาตามการตอบสนองของผู้ป่วยต่อยาได้ ทั้งนี้ ข้อจำกัดของการใช้ CIWA-Ar คือ ไม่สามารถประเมินหรือแปลผลได้หากผู้ป่วยมีภาวะหายใจไม่สงบรุนแรง แต่จะสามารถใช้ AWS ในการประเมินแทนได้¹¹

ตาราง 3 เปรียบเทียบเครื่องมือที่ใช้ประเมินภาวะขาดสุรา และการจัดแบ่งความรุนแรง

ข้อเปรียบเทียบ คะแนน	CIWA-Ar	AWS
	คำถาม 10 ข้อ คะแนนข้อละ 0-7 คะแนน	คำถาม 7 ข้อ คะแนนข้อละ 0-4 คะแนน
	คะแนนเต็ม 67 คะแนน	คะแนนเต็ม 28 คะแนน
อาการ		
เหงื่อออก	✓	✓
สั่น	✓	✓
กระสับกระส่าย	✓	✓
Orientation	✓	✓
ภาพหลอน	✓	-
หูแว่ว	✓	-
สัมผัสหลอน	✓	-
วิตกกังวล	✓	✓
คลื่นไส้ อาเจียน	✓	-
ปวดศีรษะ	✓	-
อุณหภูมิ	-	✓
ประสาทหลอน	-	✓
การแบ่งความรุนแรง		
Mild withdrawal	1-9	1-4
Moderate withdrawal	10-14	5-9
Severe withdrawal	15-18	10-14
Very severe withdrawal	>18	>14

CIWA-Ar = The Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, AWS = Alcohol Withdrawal Scale

การรักษาภาวะขาดสุรา

เป้าหมายในการรักษาภาวะขาดสุรา ประกอบด้วยหยุดการดำเนินไปของอาการขาดสุรา รักษาอาการขาดสุราที่เกิดขึ้น รักษาโรคหรือภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นร่วมกับการขาดสุรา และการเตรียมผู้ป่วยเพื่อเข้ารับการฟื้นฟูในระยะยาว⁶ โดยการรักษาภาวะขาดสุราด้วยยานิยมแบ่งผู้ป่วยตามคะแนน CIWA-Ar กล่าวคือ ผู้ป่วยที่มีประวัติเคยเกิดภาวะชักจากการขาดสุรา หรือเกิดการเพ้อแบบ DTs ในการเกิดภาวะขาดสุรามาก่อนหน้า ควรได้รับการรักษาด้วยยาในระยะการถอนพิษ (detoxification) ทุกราย แต่หากผู้ป่วยมีคะแนน CIWA-Ar น้อย อาจไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยา หากผู้ป่วยมีคะแนนอยู่ในระดับปานกลาง อาจต้องพิจารณาปัจจัยอื่นร่วมด้วยในการตัดสินใจรักษาด้วยยา เช่น ผู้ป่วยที่เคยได้รับการให้ยาถอนพิษมาหลายครั้ง ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมหรือผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดผลเสียต่อทารกตามมา ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือรุนแรงมาก จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น เช่น การชักหรือการเพ้อ นอกจากนี้ หากผู้ป่วยไม่เกิดอาการขาดสุราภายใน 36 ชั่วโมง อาจไม่จำเป็นต้องได้รับยาในการรักษา¹¹

การรักษาภาวะขาดสุราสามารถทำได้ทั้งแบบผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก กรณีผู้ป่วยมีอาการน้อยถึงปานกลาง สามารถให้การรักษแบบผู้ป่วยนอกได้ ยกเว้นผู้ที่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ ผู้ที่ไม่มีญาติหรือผู้ดูแลให้การดูแลได้ ผู้ที่มีอาการเฉียบพลัน ผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิด DTs, ผู้ที่มีประวัติการเกิดอาการชักจากการขาดสุรา ผู้ที่ดื่มสุราปริมาณมากและยาวนาน ผู้ที่มีประวัติโรคเรื้อรังที่ไม่สามารถควบคุมได้ (เช่น โรคเบาหวาน โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคหัวใจล้มเหลว) ผู้ที่มีความผิดปกติ

ทางจิตเวชรุนแรง (เช่น มีความคิดฆ่าตัวตาย มีอาการประสาทหลอน) ผู้ที่มีอาการขาดสุารุนแรง และผู้ที่มีผลการตรวจปัสสาวะพบสารเสพติด¹⁶

สำหรับการรักษาแบบผู้ป่วยในจะแนะนำสำหรับผู้ที่มีอาการขาดสุารุนแรง หรือเคยมีภาวะแทรกซ้อนมาก่อน โดย 1 ใน 3 ของผู้ที่เข้ารับการรักษแบบผู้ป่วยในต้องเข้ารับการรักษในหอผู้ป่วยวิกฤติ ซึ่งได้แก่ ผู้ที่มีอาการขาดสุราระยะที่ 2 ขึ้นไป และได้รับยาที่ทำให้สงบระบบซึ่งต้องติดตามใกล้ชิด ผู้ที่มีระบบการหายใจล้มเหลว ผู้ที่มีระบบการไหลเวียนโลหิตผิดปกติ ผู้ที่มีโรคร่วมรุนแรง (เช่น ได้รับบาดเจ็บเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร เกิดปัญหาความผิดปกติของสมดุลน้ำและอิเล็กโทรไลต์ เกิดภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด มีภาวะตับวาย มีการได้รับสารพิษอื่นร่วมด้วย มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ไตวาย)¹¹

การรักษาภาวะขาดสุรา ประกอบด้วย 2 ส่วนหลัก คือ การรักษาแบบประคับประคอง (supportive therapy) และการรักษาเพื่อควบคุมอาการ (symptom control) โดยมีรายละเอียดดังนี้

การรักษาแบบประคับประคอง ประกอบด้วยการทำให้ผู้ป่วยมีอาการคงที่ การให้การรักษาร่วม การหยุดดื่มสุรา และการให้สารอาหารทดแทน โดยวัตถุประสงค์หลักของการรักษาในช่วงนี้ คือ ป้องกันไม่ให้เกิดภาวะ Wernicke's encephalopathy (WE) หรือ Korsakoff's syndrome โดย WE จะทำให้มีอาการอัมพาตกล้ามเนื้อการอกตา (ophthalmoplegia), เดินเซ (ataxia) และสับสน นอกจากนี้ ยังสามารถพบอาการทางตาอื่นๆ ได้อีก เช่น ตากระตุก หนังตาตก ผู้ป่วยที่เกิด WE มีโอกาสเสียชีวิตได้ร้อยละ 15-20 ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษามีโอกาสจะดำเนินโรคไปเป็น Korsakoff's syndrome ซึ่งมีอาการคือ สูญเสียความทรงจำแบบไปข้างหน้า (anterograde amnesia) และสูญเสีย

ความทรงจำย้อนหลัง (retrograde amnesia), สับสน ไม่รู้วันเวลา ไม่สามารถจำข้อมูลใหม่ๆ ได้ มีการสร้างเรื่องราวขึ้นมาใหม่ (confabulation) ซึ่งภาวะ Korsakoff's syndrome นี้ยังไม่มี การรักษาที่จำเพาะ และร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะมีอาการเกิดขึ้นแบบถาวรได้

ดังนั้น การป้องกันการเกิด WE จึงเป็นสิ่งสำคัญ และควรทำเป็นกิจวัตรในการดูแลผู้ป่วยขาดสุรา¹⁷ โดยมีแนวทางการป้องกัน คือ ดูแลให้สารน้ำอย่างเพียงพอ ร่วมกับให้ thiamine (vitamin B1) ขนาด 100 มิลลิกรัม บริหารยาโดยให้ทางหลอดเลือดดำหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือโดยการรับประทาน วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 3-5 วัน ติดต่อกัน³ โดยควรให้ thiamine ก่อนการให้สารน้ำหรือกลูโคส เนื่องจาก thiamine เป็น cofactor ในการเมแทบอลิซึมของกลูโคส¹¹ ส่วนกรณีผู้ป่วยเกิด WE ไปแล้ว ให้รักษาด้วย thiamine 50-100 มิลลิกรัม ฉีดทางหลอดเลือดดำหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ นอกจากนี้ อาจมีผู้ป่วยบางรายที่ต้องใช้วิตามินบีรวมเป็นเวลานาน ซึ่งอาการของผู้ป่วยจะค่อยๆ ดีขึ้นสูงสุดภายในระยะเวลา 1 ปี หลังได้รับการรักษา¹⁷

การรักษาเพื่อควบคุมอาการ ประกอบด้วย การให้ยาถอนพิษ (detoxification) ซึ่งเป็นกระบวนการที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัย ทำโดยการให้สารหรือยาที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่คล้ายคลึงกันกับแอลกอฮอล์ และค่อยๆ ลดขนาดยาลง ซึ่งจะช่วยลดความรุนแรงของอาการขาดสุรา รวมทั้งป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ โดยยาที่มีบทบาทสำคัญและเป็นทางเลือกหลักในการรักษาภาวะขาดสุรา คือ ยากลุ่ม benzodiazepines¹¹

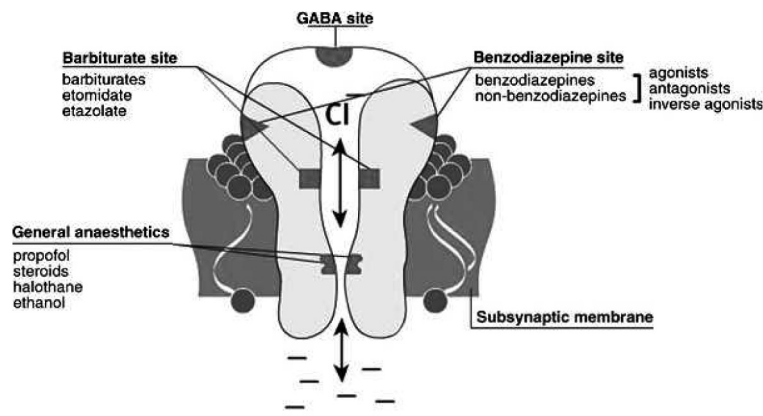
จากการศึกษาทางคลินิกจำนวน 64 การศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดสุรา จำนวน 4,309 ราย พบว่ายากลุ่ม benzodiazepines มีประสิทธิภาพ

เหนือกว่ายาหลอกในการบรรเทาทุกอาการของภาวะขาดสุรา¹⁸ นอกจากนี้ ในการศึกษาที่รวบรวมผู้ป่วยที่มีภาวะขาดสุรา จำนวน 7,333 ราย โดยวัดผลลัพธ์ในการป้องกันการเกิดการชักจากภาวะขาดสุรา พบว่ายากลุ่ม benzodiazepines สามารถลดการเกิดอาการชักจากการขาดสุราได้ดีกว่ายาอื่นถึงร้อยละ 84 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับยาด้านโรคจิต พบว่ายากลุ่ม benzodiazepines สามารถลดการเกิดอาการชักได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยากันชัก พบว่าให้ผลไม่แตกต่างกัน แต่มีแนวโน้มที่ ยา chlordiazepoxide จะให้ผลดีกว่าในการป้องกันการเกิดอาการชัก ส่วนยาอื่นๆ เช่น baclofen, GHB นั้นยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอเพื่อนำไปใช้ป้องกันการชักจากภาวะขาดสุรา¹⁹

เภสัชวิทยาของยากลุ่ม benzodiazepines

ยากลุ่ม benzodiazepines เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง มีกลไกการออกฤทธิ์เป็น positive allosteric modulators ที่ตัวรับ GABA_A คล้ายคลึงกับแอลกอฮอล์ จึงสามารถนำมาใช้ทดแทนฤทธิ์ในการยับยั้งระบบประสาทส่วนกลางของแอลกอฮอล์ในภาวะขาดสุราได้ แต่ก็เกิดการทนยาข้ามกัน (cross tolerance) ได้เช่นกัน¹¹

ตัวรับ GABA_A ประกอบด้วย glycoprotein 5 หน่วยย่อยประกอบกันขึ้น คือ α และ β ชนิดละ 2 หน่วย และ γ อีก 1 หน่วย โดยจะมีบริเวณจับกับซับสเตรต (binding site) สำหรับ GABA 2 ตำแหน่ง และสำหรับ benzodiazepines 1 ตำแหน่ง (รูปที่ 4) ซึ่งเมื่อมีการจับกันระหว่างซับสเตรตกับบริเวณจับบนตัวรับ GABA_A จะทำให้เกิดเปลี่ยนการจัดรูปร่าง (conformation) ของตัวรับ GABA_A เกิดการเปิดของ chloride channel และมีการไหลของ chloride ion เข้าภายในเซลล์ ส่งผลทำให้เกิด



รูป 4 โครงสร้างของตัวรับ GABA_A²⁰

ภาวะ hyperpolarization และทำให้เกิดการยับยั้งระบบประสาทส่วนกลางตามมา

เมื่อพิจารณาที่บริเวณตัวรับของ benzodiazepines (BZ-binding site) พบว่าสามารถแบ่ง BZ-binding site หรือ benzodiazepine receptor ได้เป็นตัวรับชนิด BZ type-1 (BZ₁) และ type-2 (BZ₂) โดย BZ₁ receptor ประกอบด้วย α_1 isoform เป็นหลัก และจะกระจายตัวอยู่ในบริเวณ cortex, thalamus และ cerebellum ดังนั้น เมื่อมีการจับกันระหว่างยาในกลุ่ม benzodiazepines กับ BZ₁ receptor จะทำให้เกิดฤทธิ์สงบระงับ ทำให้การเกิดความทรงจำไปข้างหน้าบกพร่อง (anterograde amnesia) และเกิดฤทธิ์ต้านการชักขึ้น แต่สำหรับ BZ₂ receptor จะประกอบด้วย α_2 isoform เป็นหลัก และกระจายอยู่ในบริเวณ limbic area, ระบบประสาทยนต์ และไขสันหลัง ซึ่งเมื่อมีการกระตุ้นด้วยยาในกลุ่ม benzodiazepines จึงทำให้มีฤทธิ์คลายความวิตกกังวล รวมทั้งฤทธิ์ในการคลายกล้ามเนื้อด้วย ทั้งนี้ ยาในกลุ่ม benzodiazepines แต่ละชนิดจะมีความจำเพาะต่อตัวรับ และความสามารถในการจับตัวรับแต่ละชนิดที่แตกต่างกัน ดังนั้น จึงอาจให้ผลในการรักษา และอาการไม่พึงประสงค์แตกต่างกันไปตามคุณสมบัติของยา²⁰

ยาในกลุ่ม benzodiazepines ที่นิยมนำมาใช้รักษาภาวะขาดสุรา ได้แก่ chlordiazepoxide, diazepam, lorazepam และ oxazepam ส่วน midazolam อาจนำมาใช้ในกรณีเกิดภาวะขาดสุรารุนแรงได้ โดยยาดังกล่าวมีความแตกต่างด้านคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาแสดงในตารางที่ 4 โดยการเลือกใช้อาจเลือกยาในกลุ่ม benzodiazepines เพื่อรักษาภาวะขาดสุรา มีหลักการเลือกดังนี้¹¹

1. ควรเลือกยาที่มีการออกฤทธิ์เร็ว เพื่อควบคุมอาการกระวนกระวาย
2. ควรเลือกยาที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว เพื่อจะได้ทำการถอนยาได้ง่าย โดยไม่ทำให้เกิดอาการขาดสุราขณะถอนยา
3. ควรเลือกยาที่มีการเมแทบอลิซึมที่ต่ำ และไม่มีเมแทบอลิต์ที่ออกฤทธิ์ เพื่อลดความเสี่ยงในการทำให้เกิดการสงบมากเกินไป โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยโรคตับ ซึ่งยาในกลุ่ม benzodiazepines ส่วนใหญ่จะถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับด้วยปฏิกิริยา oxidation และเข้าสู่กระบวนการ glucuronidation เพื่อขับยาออกทางไตต่อไป

ยา chlordiazepoxide และ diazepam ผ่านกระบวนการ oxidation ที่ตับ ได้เมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ซึ่งมีระยะเวลาการออกฤทธิ์นาน

ตาราง 4 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยากลุ่ม benzodiazepines ที่นิยมนำมาใช้รักษาภาวะขาดสุรา¹⁸

ยา	ขนาดยาสมมูล (มิลลิกรัม)	ระยะเวลาที่ให้ระดับยา ในเลือดสูงสุด (ชั่วโมง)	ค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$, ชั่วโมง)	เมแทบอลไลต์ที่มีฤทธิ์ (active metabolite)
Diazepam	5	0.5 - 2	20 - 80	desmethyldiazepam ($t_{1/2}$ 50 - 100 ชั่วโมง), oxazepam
Chlordiazepoxide	10	1 - 4	5 - 30	desmethylchlordiazepoxide ($t_{1/2}$ 40 - 120 ชั่วโมง), demoxepam, desmethyldiazepam
Lorazepam	1	2 - 4	10 - 20	ไม่มี
Oxazepam*	15	2 - 4	5 - 20	ไม่มี

* ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ส่วน lorazepam และ oxazepam เป็นยาที่ถูกเปลี่ยนสภาพผ่านกระบวนการ glucuronidation เป็นหลัก ได้เป็นเมแทบอลไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ ในทางปฏิบัติ จึงนิยมเลือกใช้ยา lorazepam และ oxazepam ในผู้ป่วยที่มีโรคตับร่วมด้วย เนื่องจากผู้ป่วยโรคตับจะมีการกำจัดยาผ่านกระบวนการ oxidation ลดลง และอาจทำให้เกิดการสะสมของเมแทบอลไลต์ได้มากกว่าผู้ป่วยสุขภาพดีถึงสองเท่า ส่วนในผู้ป่วยสูงอายุ ก็ควรเลือกใช้ยา lorazepam หรือ oxazepam เช่นกัน เนื่องจากในผู้สูงอายุจะมีการกำจัดยาผ่านกระบวนการ oxidation ลดลงสูงถึงร้อยละ 50 จึงทำให้ยาที่ถูกเปลี่ยนสภาพผ่านกระบวนการนี้มีค่าครึ่งชีวิตของยานานขึ้น 4-9 เท่า ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงขึ้นได้ เช่น ภาวะสงบระงับมากเกินไป หรือเกิดการหายใจ

แบบแผนการใช้อยากลุ่ม benzodiazepines เพื่อรักษาภาวะขาดสุรา

การเลือกแบบแผนการใช้อยาก benzodiazepines (dosage regimen) เป็นสิ่งสำคัญในการรักษาภาวะขาดสุรา เนื่องจากแต่ละวิธีจะมีข้อดีหรือข้อจำกัดที่แตกต่างกัน โดยแบบแผนและวิธีการบริหารยากลุ่ม benzodiazepines ในภาวะขาดสุรา

แบ่งได้เป็น 3 วิธี คือ fixed schedule, symptom-triggered และ loading dose ซึ่งแต่ละวิธีจะมีประโยชน์สำหรับกลุ่มประชากรที่แตกต่างกันดังสรุปในตารางที่ 5 ทั้งนี้ การให้ยาต้องคำนึงถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยา benzodiazepines เกินขนาดร่วมด้วย ซึ่งได้แก่ การกดการหายใจ การเกิดภาวะสงบระงับที่มากเกินไป อาการเดินเซ สับสน ความจำบกพร่อง และอาจเกิดภาวะแพ้ ซึ่งแยกจากภาวะแพ้จากการขาดสุรา (DTs) ได้ค่อนข้างยาก²¹

การให้ยาแบบ fixed schedule จะทำการแบ่งขนาดยาต่อวันที่ให้ผลการรักษาของยาชนิดนั้นๆ ออกเป็นวันละ 3-4 ครั้ง โดยยาที่นิยมใช้ คือ diazepam และ chlordiazepoxide เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตยาว แต่หากผู้ป่วยมีโรคตับร่วมด้วย อาจพิจารณาใช้ oxazepam หรือ lorazepam แทนได้ โดยขนาดยาที่ให้ผลสูงสุดของ diazepam และ chlordiazepoxide คือ 60 มิลลิกรัมต่อวัน และ 125 มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ¹⁹ หลังจากผู้ป่วยมีอาการคงที่ภายใน 2-3 วัน จึงค่อยๆ ลดขนาดยาลง จนกระทั่งสามารถหยุดยาได้ ซึ่งทั่วไปจะใช้เวลาภายใน 7-10 วัน ตัวอย่างการให้ยาแบบ fixed schedule แสดงดังตาราง 6

ตาราง 5 เปรียบเทียบข้อดีและข้อจำกัดของแบบแผนและวิธีการบริหารยาในกลุ่ม benzodiazepines ในการรักษาภาวะขาดสุรา²²

วิธีการบริหารยา	ข้อดี	ข้อจำกัด
การให้ยาแบบ fixed schedule เป็นการให้ยาตามปริมาณและเวลาที่กำหนดเพื่อให้ระดับยาในกระแสเลือดคงที่ เช่น ให้ยา chlordiazepoxide 50-100 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมงในวันแรก จากนั้นตามด้วย 25-50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมงในวันต่อมา และค่อยๆ ลดขนาดยาลงตามลำดับตามการตอบสนองของผู้ป่วย	● สามารถให้การรักษแบบผู้ป่วยนอกได้ ● เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาโดยไม่ขึ้นกับการขาดสุรา เช่น ผู้ที่มีประวัติการชักหรือเพ้อมาก่อน	● ระยะเวลาที่ใช้ค่อนข้างนานเนื่องจากมีการกำหนดระยะเวลาชัดเจน
การให้ยาแบบ symptom triggered เป็นการให้ยาตามความรุนแรงของอาการขาดสุรา โดยปรับตามคะแนน CIWA-Ar เช่น หากมี CIWA-Ar > 8 คะแนน ให้ยา diazepam 5-10 มิลลิกรัม หรือ chlordiazepoxide 25-100 มิลลิกรัม แล้วประเมินซ้ำทุก 1 ชั่วโมง หากคะแนนยังสูงกว่า 8 คะแนน สามารถให้ยาซ้ำจนคะแนนน้อยกว่า 8 คะแนน แล้วจึงหยุดให้ยา และประเมินซ้ำทุก 4-8 ชั่วโมง โดยสามารถให้ยาเพิ่มได้เมื่อมีคะแนนมากกว่าที่กำหนด	● สามารถให้การรักษแบบผู้ป่วยนอกได้ ● ขนาดยาและระยะเวลาที่ใช้สั้นกว่าแบบ fixed schedule	● ผู้ประเมินจะต้องได้รับการฝึกฝนและมีความแม่นยำในการให้คะแนน CIWA-Ar ● มีโอกาสที่จะได้รับยามากหรือน้อยเกินไปได้ ขึ้นกับการประเมิน
การให้ยาแบบ loading dose เป็นการให้ยาที่ออกฤทธิ์ยาวในขนาดสูงเพื่อจะคุมอาการให้ได้อย่างรวดเร็วในช่วงเริ่มต้น และให้เกิดการค่อยๆ ลดขนาดยาด้วยตัวยาและเมแทบอลิซึมของยาเอง (self-tapering) ในระยะยาว เช่น ให้ diazepam 10-20 มิลลิกรัม หรือ chlordiazepoxide 100 มิลลิกรัม ทุก 1-2 ชั่วโมงจนกว่าจะสงบ	● ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาสั้นที่สุด	● ต้องมีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด เนื่องจากเป็นการให้ยาในขนาดสูง ● ใช้ได้เฉพาะการเกิดภาวะขาดสุราในช่วงแรกเท่านั้น ● ใช้กับผู้ป่วยในเท่านั้น

CIWA-Ar = The Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol

ตาราง 6 ตัวอย่างการให้ยาในกลุ่ม benzodiazepines แบบ fixed schedule เพื่อใช้รักษาภาวะขาดสุรา¹⁰

วันที่	Lorazepam	Chlordiazepoxide
1	2 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง (6 มิลลิกรัมต่อวัน)	30 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง (90 มิลลิกรัมต่อวัน)
2	2 มิลลิกรัม เช้า 1 มิลลิกรัม กลางวัน 2 มิลลิกรัม เย็น (5 มิลลิกรัมต่อวัน)	20 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง (60 มิลลิกรัมต่อวัน)
3	1 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง (3 มิลลิกรัมต่อวัน)	15 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง (45 มิลลิกรัมต่อวัน)
4	1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (2 มิลลิกรัมต่อวัน)	10 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง (30 มิลลิกรัมต่อวัน)
5	1 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (1 มิลลิกรัมต่อวัน)	10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (20 มิลลิกรัมต่อวัน)
6	ไม่ต้องให้ยา	ไม่ต้องให้ยา

การศึกษาทางคลินิกที่ใช้ยากลุ่ม benzodiazepines แบบ fixed schedule เปรียบเทียบกับแบบ symptom triggered²³ ในผู้ป่วยจำนวน 117 ราย ที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน โดยกลุ่มที่ใช้ fixed schedule จะได้รับ oxazepam 30 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง 4 ครั้ง จากนั้นลดลงเหลือ oxazepam 15 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง อีก 8 ครั้ง และสามารถให้ยาแบบตามต้องการเพิ่มได้ ทั้งนี้ หลังจากได้รับยา oxazepam ตามกำหนดเวลาไปแล้ว 30 นาที จะมีการประเมินคะแนน CIWA-Ar หากมีคะแนนอยู่ระหว่าง 8 - 15 จะให้เพิ่มยา oxazepam อีก 15 มิลลิกรัม และหากคะแนน CIWA-Ar มากกว่า 15 ให้เพิ่มยา oxazepam อีก 30 มิลลิกรัม แต่หาก CIWA-Ar มีคะแนนน้อยกว่า 8 จะไม่ต้องให้ยาเพิ่ม ผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาการให้ยาแบบ fixed schedule ยาวกว่า symptom triggered อย่างมีนัยสำคัญ (62.7 ชั่วโมง และ 20 ชั่วโมง ตามลำดับ) ส่วนผลลัพธ์อื่นไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 วิธี ยกเว้นในกลุ่ม symptom triggered มีผู้ป่วย 1 ราย เกิดการชัก

ส่วนการศึกษาการใช้ยาแบบ fixed schedule ในผู้ป่วยนอก²⁴ เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดสุรา จำนวน 165 ราย เปรียบเทียบกับแบบ symptom triggers โดยใช้ยา chlordiazepoxide ในกลุ่มที่ใช้แบบ fixed schedule ผู้ป่วยจะได้รับยา chlordiazepoxide ขนาดเริ่มต้น 200 มิลลิกรัมต่อวัน และค่อยๆ ลดลงในผู้ป่วยที่มีคะแนน Short Alcohol Withdrawal Scale (SAWS) มากกว่า 12 คะแนน ส่วนในผู้ที่มีคะแนน SAWS น้อยกว่า 12 คะแนน จะเริ่มใช้ยา chlordiazepoxide เริ่มต้นที่ 80 มิลลิกรัม และค่อยๆ ลดลงวันละ 10 มิลลิกรัม ทั้งนี้ ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับคำแนะนำในการรับประทานยา และสามารถเพิ่มยาได้ตามเกณฑ์ ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งที่ใช้ symptom trigger จะกำหนดให้ผู้ป่วยได้รับยา

chlordiazepoxide ในขนาดไม่เกิน 300 มิลลิกรัมต่อ 10 วัน ในผู้ป่วยที่มีคะแนน SAWS เริ่มต้นมากกว่า 12 คะแนน แต่ถ้ามีคะแนน SAWS เริ่มต้นน้อยกว่า 12 คะแนน จะให้ยาได้ไม่เกิน 120 มิลลิกรัมต่อ 10 วัน ซึ่งผู้ป่วยทุกคนจะได้รับคำแนะนำให้ปรับยาตามอาการได้เช่นกัน ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในด้านปริมาณยา chlordiazepoxide ที่ใช้ระยะเวลาที่กลับมามีอาการถอนสุรา และความพึงพอใจในการรักษา

การให้ยาแบบ symptom triggered เป็นการให้ยา chlordiazepoxide ตามคะแนน CIWA-Ar ที่ประเมินได้ กรณีที่มีคะแนน CIWA-Ar > 8 คะแนนขึ้นไป (symptom-triggered) จึงจะให้ยาแก่ผู้ป่วย ผลการศึกษาทางคลินิกที่เปรียบเทียบการใช้ยา chlordiazepoxide แบบ symptom triggered เปรียบเทียบกับแบบ fixed schedule²⁵ พบว่าระยะเวลาในการรักษาของกลุ่มที่ได้ symptom-trigger เท่ากับ 9 ชั่วโมง และขนาดยา chlordiazepoxide เฉลี่ยที่ใช้ไป คือ 100 มิลลิกรัม ส่วนกลุ่มที่ได้ fixed schedule มีระยะเวลาในการรักษาเท่ากับ 68 ชั่วโมง และขนาดยา chlordiazepoxide เฉลี่ยที่ใช้ไป คือ 425 มิลลิกรัม ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลับพบว่ามิมีอุบัติการณ์การเกิดอาการชัก และอาการเพื่อคลื่นสับสนไม่แตกต่างกัน ซึ่งก็เป็นไปลักษณะเดียวกันกับการใช้ยา oxazepam²³

ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยนอกโดยใช้ยา chlordiazepoxide เปรียบเทียบการให้ยาแบบ fixed schedule ก็พบว่าขนาดยาที่ใช้ และระยะเวลาในการรักษาไม่มีความแตกต่างกันเช่นกัน²⁴ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาแบบย้อนหลังเพื่อประเมินการให้ยาแบบ symptom triggered ในผู้ป่วยอายุรกรรม²² พบว่าการให้ยาแบบนี้ไม่ได้ช่วยลดระยะเวลาในการรักษา แต่สามารถลดอัตราการเกิดอาการแพ้ ซึ่งเป็น

ภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายแก่ชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดสุราได้

เมื่อเปรียบเทียบการให้ยาแบบ symptom triggered กับการให้ยาแบบ loading dose²⁶ โดยใช้ยา lorazepam ขนาด 1-2 มิลลิกรัม โดยการรับประทานหรือให้ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีคะแนน CIWA-Ar มากกว่า 8 หรือมีค่าสัญญาณชีพแสดงการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติมากเกินไป เช่น SBP > 140 mmHg, DBP > 90 mmHg หรืออัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 90 ครั้งต่อนาที แต่จะงดการให้ยา หากมีอัตราการหายใจน้อยกว่า 10 ครั้งต่อนาที ผลการศึกษาพบว่า การลดลงของคะแนน CIWA-Ar และ systolic blood pressure เฉลี่ยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน รวมถึงผลลัพธ์ในด้านอาการไม่พึงประสงค์ก็ไม่แตกต่างกัน

อย่างไรก็ตาม การให้ยาแบบ symptom triggered ต้องมีการติดตามและประเมินสภาวะของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำการประเมินได้ เช่น ไม่ตอบสนองต่อสิ่งเร้า หรือมีการบาดเจ็บที่ศีรษะ อาจไม่เหมาะกับการให้ยาแบบนี้ รวมถึงผู้ป่วยที่เคยมีอาการชักจากการขาดสุราในครั้งก่อนหน้า ก็ไม่ควรให้ยาแบบนี้เช่นกัน

การให้ยาแบบ loading dose (หรือ front loading) เป็นการให้ยาในกลุ่ม benzodiazepines ในขนาดสูง ดังนั้น จึงต้องมีการติดตามสภาวะของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด การให้ยาแบบนี้สามารถลดขนาดยารวมของ benzodiazepines ที่ใช้ลง รวมถึงสามารถลดระยะเวลาในการรักษาลงได้ด้วย ยาในกลุ่ม benzodiazepines ที่จะนำมาใช้จึงต้องเป็นยาที่สามารถออกฤทธิ์ได้ยาว เช่น diazepam เนื่องจากจะทำให้เกิดการค่อยๆ ลดขนาดยาด้วยตัวเองจากคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา

ผลการศึกษาทางคลินิกของการให้ยาแบบ

loading dose โดยใช้ยา diazepam ขนาด 20 มิลลิกรัม ทุก 2 ชั่วโมง จนกว่าผู้ป่วยจะมีคะแนน CIWA-Ar < 10 เปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา diazepam มีอาการดีขึ้นอย่างรวดเร็ว และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยา²⁷ และเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยาแบบ fixed schedule ก็พบว่า การให้ยาแบบ loading dose จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง และมีอาการคงที่จนถึงวันที่เจ็ดของการได้รับยา รวมถึงไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากยาในทั้งสองแบบ²⁸ และยังมีการทบทวนงานวิจัยแบบมีกลุ่มควบคุมจำนวน 4 การศึกษา²⁹ พบว่าการให้ยา diazepam แบบ loading dose มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะขาดสุราที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน และสามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดอาการชัก รวมถึงลดระยะเวลาของการเกิด DTs ได้อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาแบบดั้งเดิม

นอกจากการเลือกรูปแบบการให้ยากลุ่ม benzodiazepines เพื่อรักษาอาการถอนพิษในการรักษาภาวะขาดสุราแล้ว หากผู้ป่วยมีอาการชักหรืออาการเพ้อจากภาวะขาดสุราร่วมด้วย ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม benzodiazepines เช่นเดียวกัน แต่ต้องให้ยาทางหลอดเลือดดำหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ขึ้นกับแต่ละสถานการณ์ ยาที่สามารถพิจารณาใช้ได้คือ diazepam ขนาด 5-10 มิลลิกรัม หรือ lorazepam 1-4 มิลลิกรัม และสามารถให้ยาซ้ำได้ทุก 5-15 นาที จนผู้ป่วยสงบ แต่ต้องไม่เกิดภาวะหกลืน สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะชักต่อเนื่อง พบว่ายา lorazepam มีประสิทธิภาพในการรักษามากกว่า diazepam¹⁰ ส่วนยาด้านชัก เช่น phenytoin นั้น พบว่าไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาหรือป้องกันอาการชักจากภาวะขาดสุรา ดังนั้น ยากลุ่ม benzodiazepines จึงเป็นทางเลือกหลักในการรักษาอาการชักจากภาวะ

ขาดสุรา¹⁹

ส่วนการรักษาอาการเพื่อจากภาวะขาดสุรา (DTs) ด้วยยาด้านโรคจิต พบว่าไม่มีบทบาทของยากลุ่มนี้ในการรักษา อีกทั้งยังอาจทำให้มีระยะเวลาเกิดอาการเพ้อผานขึ้น เกิดภาวะแทรกซ้อนมากกว่า รวมถึงทำให้มีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นได้ แต่อาจมีบทบาทในการใช้เสริมกับยากลุ่ม benzodiazepines กรณีที่ยากลุ่ม benzodiazepines เพียงชนิดเดียวไม่สามารถควบคุมอาการทางใจไม่สงบ ความคิดหลงผิด หรือการรับรู้ผิดปกติดได้ โดยยาที่มีการศึกษาค่อนข้างมากในการรักษาอาการเพื่อจากภาวะขาดสุรา คือ haloperidol ส่วนข้อมูลทางคลินิกของการใช้ยาด้านโรคจิตรุ่นใหม่ (atypical antipsychotics) ยังมีค่อนข้างจำกัด นอกจากนี้ ยังมียาด้านโรคจิตบางชนิดที่ห้ามใช้ในการรักษาอาการเพื่อจากการขาดสุรา คือ chlorpromazine เนื่องจากอาจทำให้เกิดอาการชักขึ้นได้ ดังนั้น ปัจจุบันยากลุ่ม benzodiazepines จึงยังเป็นทางเลือกหลักในการรักษาภาวะเพื่อจากการขาดสุรา¹⁰

บทสรุป

ภาวะขาดสุราเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติทั่วไป โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการติดสุราแล้วหยุดหรือลดปริมาณการดื่มลง โดยจะเกิดอาการของภาวะขาดสุราได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งอาการและอาการแสดงเกิดขึ้นได้ตั้งแต่น้ำหนักน้อยจนถึงรุนแรงมาก และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนร่วมด้วยได้ เช่น การชัก

การเกิดเพื่อคลั่งสับสน ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดสุราจะต้องได้รับการประเมินด้วยแบบประเมินที่เป็นมาตรฐาน และเชื่อถือได้เพื่อใช้แบ่งประเภทผู้ป่วย รวมถึงกำหนดแนวทางการรักษา โดยแบบประเมินที่นิยมใช้ในทางปฏิบัติ คือ CIWA-Ar

สำหรับการรักษาด้วยยา พบว่ายาที่เป็นทางเลือกหลักในการรักษา คือ ยากลุ่ม benzodiazepines โดยยาที่มีระยะเวลาออกฤทธิ์นานจะเป็นที่นิยมใช้ ได้แก่ chlordiazepoxide และ diazepam เนื่องจากสามารถควบคุมอาการของภาวะขาดสุราได้นาน และราบเรียบ ยกเว้นในผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ที่มีโรคตับ ควรพิจารณาใช้ยากลุ่มที่ไม่ใช่เอนไซม์ที่ตับ หรือไม่ใช้กระบวนการ oxidation ในการเปลี่ยนสภาพ เช่น lorazepam, oxazepam แทน เพื่อจะไม่มี การเปลี่ยนแปลงของระดับยาในเลือดมากนัก เป็นการป้องกันไม่ให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงได้

แบบแผนการให้ยากลุ่ม benzodiazepines สำหรับรักษาภาวะขาดสุรานั้นมีอยู่หลายแบบ คือ fixed schedule, symptom-triggered และ loading dose ซึ่งแต่ละแบบมีประโยชน์และข้อจำกัดที่แตกต่างกัน การเลือกใช้วิธีใดจึงขึ้นกับลักษณะของ ผู้ป่วย ความรุนแรงของภาวะขาดสุรา ความพร้อมของสถานที่สำหรับใช้ในการบำบัดรักษา ความสะดวกในการปฏิบัติงาน รวมถึงข้อกำหนดและข้อตกลงของแต่ละสถานพยาบาล นอกจากนี้ หากผู้ป่วยหายจากภาวะขาดสุราแล้ว ควรแนะนำให้ผู้ป่วยเข้ารับ การฟื้นฟูและบำบัดรักษาภาวะติดสุราต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Schuckit MA. Alcohol-use disorders. Lancet 2009;373:492-501.
2. Maldonado JR. An approach to the patient with substance use and abuse. Med Clin North Am 2010;94:1169-205.

3. Friedmann PD. Alcohol use in adults. N Engl J Med 2013;368:1655-6.
4. Kerr WC, Stockwell T. Understanding standard drinks and drinking guidelines. Drug Alcohol Rev 2012;31:200-5.
5. ศูนย์วิจัยปัญหาสุรา. สถานการณ์การบริโภคเครื่องดื่ม

- แอลกอฮอล์และผลกระทบในประเทศไทย ปี 2556. กรุงเทพฯ: บริษัท เดอะ กราฟิโก ซิสเต็มส์ จำกัด; 2556.
6. Carlson RW, Kumar NN, Wong-Mckinstry E, et al. Alcohol withdrawal syndrome. *Crit Care Clin* 2012;28:549-85.
 7. Vengeliene V, Bilbao A, Molander A, et al. Neuropharmacology of alcohol addiction. *Br J Pharmacol* 2008;154:299-315.
 8. Glipin NW, Koob GF. Neurobiology of alcohol dependence: focus on motivational mechanisms. *Alcohol Res Health* 2008;31:185-95.
 9. Maldonado JR. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin* 2008;24:789-856.
 10. McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:854-62.
 11. Perry EC. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. *CNS Drugs* 2014;28:401-10.
 12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
 13. Bayard M, McIntyre J, Hill KR, et al. Alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician* 2004; 69:1443-50.
 14. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, et al. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989;84:1353-7.
 15. Wetterling T, Kanitz RD, Besters B, et al. A new rating scale for the assessment of the alcohol-withdrawal syndrome (AWS scale). *Alcohol Alcohol* 1997;32:753-60.
 16. Muncie HL Jr, Yasinian Y, Oge L. Outpatient management of alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician* 2013;88:589-95.
 17. Kleber HD, Weiss RD, Anton RF, et al. Treatment of patients with substance use disorders, 2nd ed. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2006;163:5-82.
 18. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, et al. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD005063.
 19. Amato L, Minozzi S, Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD008537.
 20. Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, et al. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J* 2013;13:214-23.
 21. Lejoyeux M, Solomon J, Ades J. Benzodiazepine treatment for alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol* 1998;33:563-75.
 22. Jaeger TM, Lohr RH, Pankratz VS. Symptom-triggered therapy for alcohol withdrawal syndrome in medical inpatients. *Mayo Clin Proc* 2001;76:695-701.
 23. Daeppen JB, Gache P, Landry U, et al. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. *Arch Intern Med* 2002;162:1117-21.
 24. Elholm B, Larsen K, Hornnes N, et al. Alcohol withdrawal syndrome: symptom-triggered versus fixed-schedule treatment in an outpatient setting. *Alcohol Alcohol* 2011;46:318-23.
 25. Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, et al. Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial. *JAMA* 1994;272:519-23.
 26. Maldonado JR, Nguyen LH, Schader EM, et al. Benzodiazepine loading versus symptom-triggered treatment of alcohol withdrawal: a prospective, randomized clinical trial. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:611-7.
 27. Sellers EM, Naranjo CA, Harrison M, et al. Diazepam loading: simplified treatment of alcohol withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:822-6.
 28. Manikant S, Tripathi BM, Chavan BS. Loading dose diazepam therapy for alcohol withdrawal state. *Indian J Med Res* 1993;98:170-3.
 29. Muzyk AJ, Leung JG, Nelson S, et al. The role of diazepam loading for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in hospitalized patients. *Am J Addict* 2013;22:113-8.

แบบทดสอบบทความการศึกษาต่อเนื่อง

จงเลือกคำตอบที่ถูกต้องเพียงข้อเดียว

- ข้อใดกล่าวไม่ถูกต้องเกี่ยวกับหน่วยดื่มมาตรฐาน (standard drink) ของเครื่องดื่มแอลกอฮอล์
 - ในประเทศไทยเทียบเท่าแอลกอฮอล์ 10 กรัม
 - ในประเทศอังกฤษเทียบเท่าแอลกอฮอล์ 8 กรัม
 - ในประเทศสหรัฐอเมริกาเทียบเท่าแอลกอฮอล์ 14 กรัม
 - การดื่มแบบ light drinking คือ การดื่มไม่เกิน 1 หน่วยดื่มมาตรฐานต่อวัน
 - การดื่มแบบหัวราน้ำเป็นครั้งคราว หมายถึง การดื่มแอลกอฮอล์ตั้งแต่ 5 หน่วยดื่มมาตรฐานขึ้นไปสำหรับผู้หญิง
- ข้อใดไม่ใช้สารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับภาวะขาดสุรา
 - Norepinephrine
 - Serotonin
 - Histamine
 - GABA
 - Glutamate
- ข้อใดเป็นปัจจัยที่ส่งผลทำให้เกิดภาวะขาดสุรารุนแรง
 - เพศหญิง
 - ผู้ป่วยอายุมาก
 - เอนไซม์ตับเป็นปกติ
 - ดื่มสุราปริมาณน้อยมากในแต่ละวัน
 - มีระดับแอลกอฮอล์ในเลือดสูงขณะกลับบ้าน
- ข้อใดเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการที่เกิดจากภาวะขาดสุรา
 - Diazepam
 - Gabapentin
 - Levetiracetam
 - Phenobarbital
 - Tiagabine
- ผู้ป่วยชายอายุ 55 ปี มีโรคประจำตัว คือ ความดันโลหิตสูง ได้รับยา enalapril ขนาด 5 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า เข้ารับการรักษาด้วยภาวะขาดสุรา เมื่อทำการประเมินด้วย CIWA-Ar ณ แรกรับได้เท่ากับ 10 คะแนน ผู้ป่วยรายนี้จัดอยู่ในกลุ่มใด
 - No withdrawal
 - Mild withdrawal
 - Moderate withdrawal
 - Severe withdrawal
 - Very severe withdrawal
- ยาใดต่อไปนี้สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยเพื่อรักษาภาวะขาดสุราในผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคตับหรือมีการทำงานของตับผิดปกติ
 - Chlordiazepoxide
 - Diazepam
 - Dipotassium chlorazepate
 - Lorazepam
 - Midazolam

7. ข้อใดไม่ใช่อาการไม่พึงประสงค์ของยากลุ่ม benzodiazepines
- ก. ตึดยา
 - ข. ง่วงซึม
 - ค. หลงลืม
 - ง. นอนไม่หลับ
 - จ. กดการหายใจ
8. ผู้ป่วยชาย อายุ 45 ปี ไม่มีประวัติขาดสุรามาก่อน วันนี้เข้ามารับการรักษาด้วยภาวะขาดสุรา มีอาการชัก ประสาทหลอน และมีระดับความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาตามข้อใดจึงจะมีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากที่สุด
- ก. Loading dose แบบผู้ป่วยใน
 - ข. Fixed schedule แบบผู้ป่วยใน
 - ค. Fixed schedule แบบผู้ป่วยนอก
 - ง. Symptom triggered แบบผู้ป่วยใน
 - จ. Symptom triggered แบบผู้ป่วยนอก
9. ข้อใดเป็นข้อจำกัดของการให้ยา benzodiazepines แบบ symptom triggered
- ก. ขนาดยาที่ใช้สูง
 - ข. ใช้บุคลากรจำนวนมาก
 - ค. ใช้เวลาในการรักษานาน
 - ง. ไม่สามารถให้ยาในรูปแบบฉีดได้
 - จ. ไม่สามารถทำการรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้
10. ข้อความใดต่อไปนี้กล่าวไม่ถูกต้อง
- ก. Benzodiazepines สามารถรักษาอาการเพื่อจากการขาดสุราได้
 - ข. ไม่ควรใช้ chlorpromazine รักษาผู้ป่วยที่มีอาการเพื่อจากการขาดสุรา
 - ค. Lorazepam มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะชักต่อเนื่องได้ดีกว่า diazepam
 - ง. ในการรักษาภาวะชักจากการขาดสุรา ควรใช้ยากันชักชนิดฉีดเพื่อให้ออกฤทธิ์เร็ว
 - จ. ขนาดยาสมมูลของ diazepam 5 มิลลิกรัม เทียบเท่า chlordiazepoxide 10 มิลลิกรัม

กระดาษคำตอบ

เรื่อง การรักษอาการของภาวะขาดสุราด้วยยากลุ่มเบนโซไดอะซีปีน Role of Benzodiazepines in the Management of Alcohol Withdrawal Syndrome

รหัส 2003-1-000-001-04-2559 จำนวน 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

ทวนธน บุญลือ
ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์

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
- () ไปรษณีย์บัตรหรือซองเปล่าติดแสตมป์จำนวนซองถึงตัวท่านเอง ซึ่งได้แนบมาพร้อมกับกระดาษคำตอบนี้แล้ว



ทำเครื่องหมายกากบาท (X) ในตัวเลือกเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

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

ลายเซ็นของท่าน

ความคิดเห็นต่อบทความและคำถามเรื่อง

การรักษาอาการของภาวะขาดสุราด้วยยากลุ่มเบนโซไดอะซีปีน

Role of Benzodiazepines in the Management of Alcohol Withdrawal Syndrome

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					

