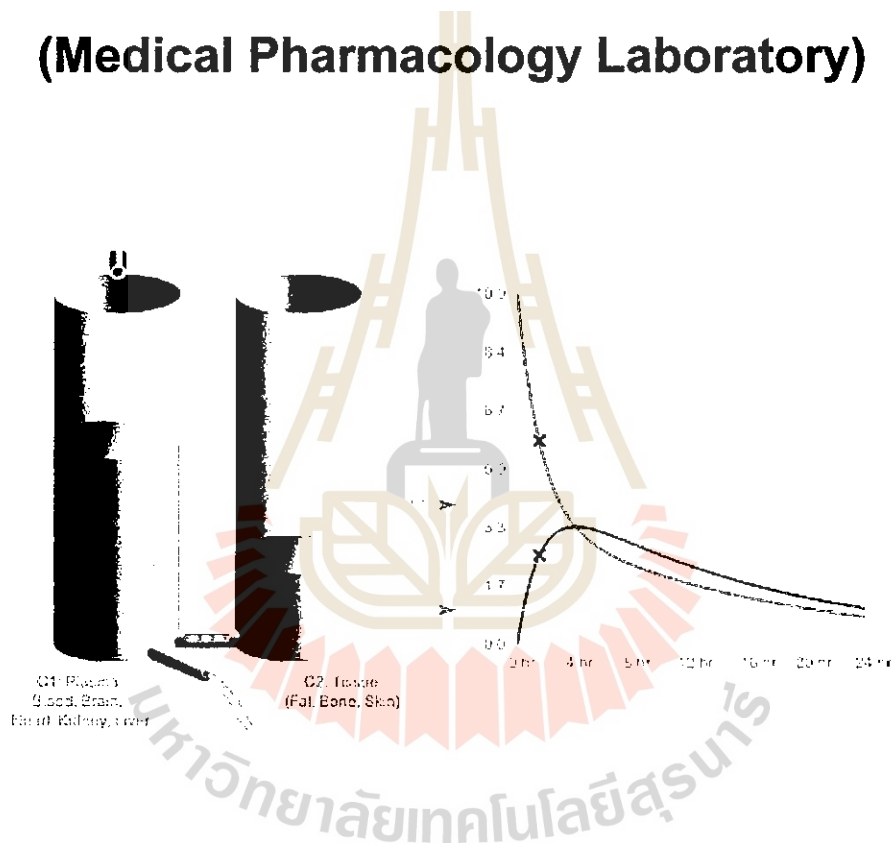


รหัสวิชา 113302

ปฏิบัติการเภสัชวิทยาทางการแพทย์
(Medical Pharmacology Laboratory)



ผศ. ภาณุ. ดร. หวลน้อย จูทะพงษ์

2552

บทที่ 1

เภสัชจลนศาสตร์

(Pharmacokinetics)

ผศ. ภกญ. ดร. นวลน้อย จุฑะพงษ์

การใช้ยารักษาโรคมักมีวัตถุประสงค์หลัก คือ เพื่อให้ผู้ป่วยได้ผลการรักษาที่ดีที่สุดจากยาชนิดนั้น โดยเกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด การที่ยาจะออกฤทธิ์ได้นั้นจะต้องมีปริมาณยาที่ตำแหน่งออกฤทธิ์ (site of action) ในปริมาณที่สูงเพียงพอ ปัจจัยที่มีผลต่อความเข้มข้นของยาในร่างกาย ได้แก่ ขนาดที่ใช้ (dose) รูปแบบของยา และที่สำคัญคือกระบวนการทางสรีรวิทยาของร่างกายที่กระทำต่อยา

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) เป็นการศึกษากระบวนการทางสรีรวิทยาของร่างกายที่กระทำต่อยา ได้แก่ การดูดซึมยา (Drug absorption) การกระจายยา (Drug distribution) การเปลี่ยนแปลงยา (Drug metabolism) และการขจัดยา (Drug elimination) ในการสั่งจ่ายยาให้กับผู้ป่วยแพทย์จะต้องตัดสินใจว่าจะต้องให้ยากับผู้ป่วยในขนาดเท่าใด และให้ในระยะห่างเท่าใดจึงจะบรรลุวัตถุประสงค์ในการรักษา การพิจารณาเลือกชนิดและขนาดที่เหมาะสมของยาแก่ผู้ป่วยแต่ละรายจะต้องอาศัยความรู้ทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ ซึ่งประกอบด้วย การนำหลักพื้นฐานของเภสัชจลนศาสตร์มาคาดคะเนเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงระดับยาในร่างกาย เช่น ระดับยาในเลือด และความเข้มข้นของยาที่ตำแหน่งออกฤทธิ์ เป็นต้น

หลักคณิตศาสตร์มูลฐานของเภสัชจลนศาสตร์

อัตราเร็วของปฏิกิริยา (Rate of reaction)

ดังที่กล่าวมาแล้วว่าเภสัชจลนศาสตร์ เป็นการศึกษาเกี่ยวกับกระบวนการที่ร่างกายกระทำต่อยา โดยทั่วไปการจัดการกับยาของร่างกายจะเป็นไปตาม **First-order kinetics** ซึ่งหมายถึงอัตราเร็วของกระบวนการนั้น ๆ ไม่ว่าจะเป็น การดูดซึม การกระจาย การเปลี่ยนแปลง และการขับออกของยา จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับความเข้มข้นของยา ณ เวลานั้น ซึ่งจะเขียนได้เป็นสมการต่อไปนี้

$$-\frac{dC}{dt} = KC \quad \dots\dots\dots ①$$

เมื่อ $-\frac{dC}{dt}$ เป็นอัตราเร็วในการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยา

C เป็นความเข้มข้นของยาที่เวลาใด ๆ

K เป็นค่าคงที่ในกระบวนการต่าง ๆ ของยา

หากต้องการหาปริมาณยาในช่วงเวลาจาก t_0 ถึงเวลา t จะต้อง integrate สมการที่ ① ดังนี้

$$\int_{C_0}^{C_t} \frac{dC}{C} = -K \int_0^t dt$$

และจะได้สมการ $\ln C_t = \ln C_0 - Kt$ ②

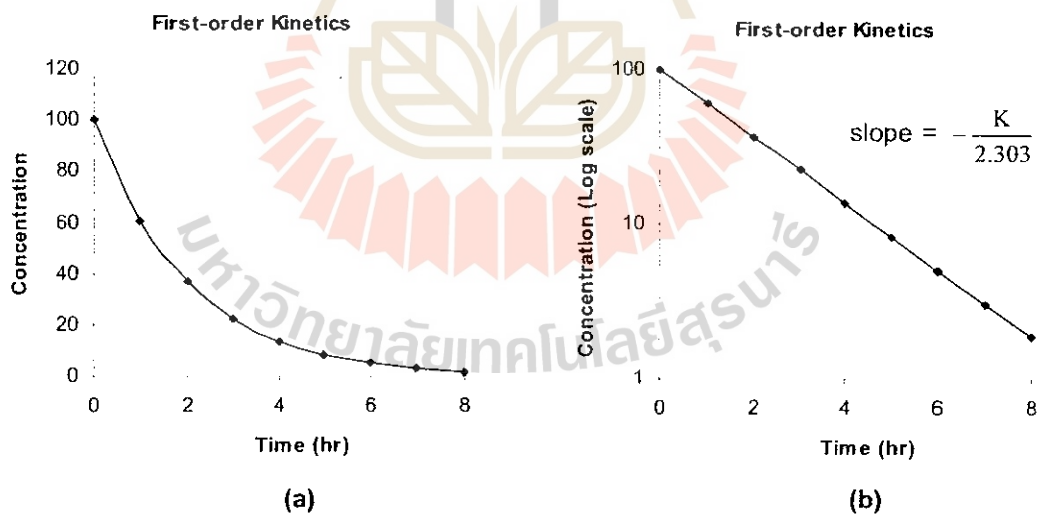
เมื่อ \ln หมายถึง natural logarithm มีฐานเป็น 2.718 แทนได้ด้วยตัว e เขียนสมการใหม่ได้เป็น

$$C_t = C_0 e^{-Kt} \quad \text{..... ③}$$

จากสมการ ② สามารถเปลี่ยนให้เป็น \log ฐาน 10 ได้โดย $\ln 10$ มีค่า = 2.303

$$\therefore \text{จะได้} \quad \log C_t = \log C_0 - \frac{K}{2.303} t \quad \text{..... ④}$$

ถ้าหาก plot กราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา จะได้กราฟดังรูปที่ 1-1a จะเห็นว่าขณะที่ยา มีความเข้มข้นมาก อัตราการลดลงของยาจะสูง (กราฟมีความชันมาก) เมื่อเวลาผ่านไปความเข้มข้นของยาจะลดลง อัตราเร็วในการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาจะลดลงด้วย (กราฟมีความชันลดลงเมื่อเทียบกับช่วงต้น) แต่หาก plot กราฟระหว่าง \log ของความเข้มข้นของยากับเวลา จะได้กราฟเส้นตรงดังรูปที่ 1-1b ซึ่งความสัมพันธ์เป็นไปตามสมการที่ ④ ซึ่ง slope = $-\frac{K}{2.303}$ และจุดตัดบนแกน $y = \log C_0$

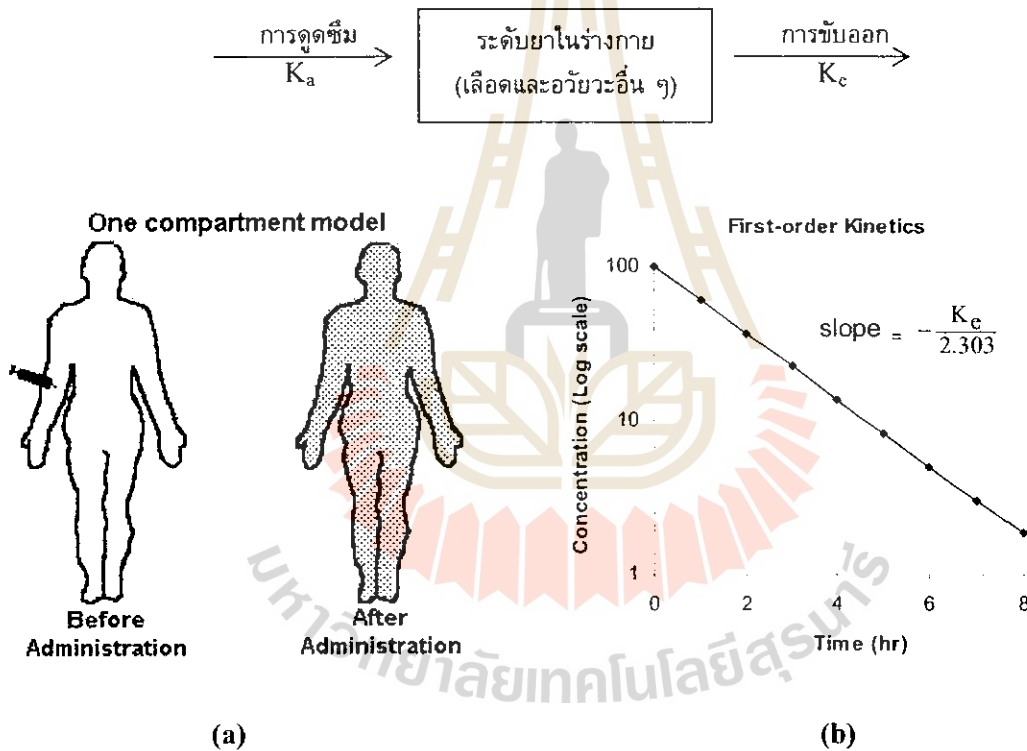


รูปที่ 1-1 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา ซึ่งเป็นไปตาม First-order kinetics a) ใช้มาตราส่วนปกติ b) ใช้มาตราส่วน logarithm

แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic models)

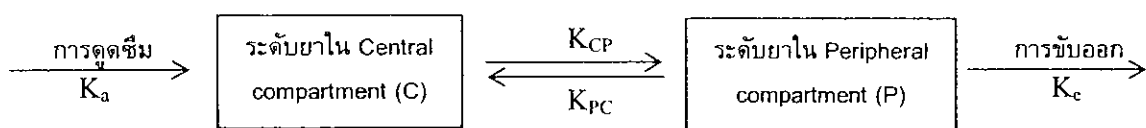
One-compartment model

เป็นแบบจำลองที่ง่ายที่สุดโดยสมมุติว่าร่างกายมีเพียง 1 compartment ที่เป็นเนื้อเดียวกัน ยาที่เข้าสู่ร่างกายจะถูกดูดซึมและกระจายไปทุกส่วนของร่างกายทันที ทำให้อวัยวะทุกส่วนอยู่ในภาวะสมดุล (รูปที่ 1-2) หากมีการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาในพลาสมา นั้นหมายถึงเกิดการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาที่อวัยวะอื่นทั่วร่างกายในทำนองเดียวกับพลาสมา ความเข้มข้นของยาในพลาสมามักจะเป็นไปตาม first-order kinetics โดยค่า K จะเป็นค่าคงที่ของการขับยาออก (K_e = Elimination rate constant)

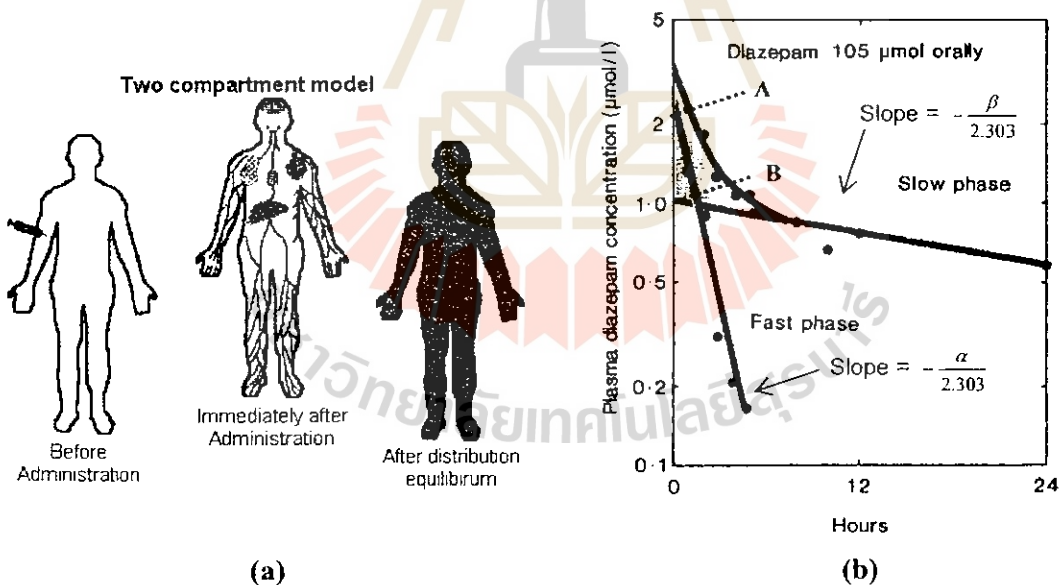


รูปที่ 1-2 One-compartment model (a) ความเข้มข้นของยาก่อนและหลังการให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (b) ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา ตาม First-order kinetics

Two-compartment model



เนื่องจากยาบางชนิดมีการกระจายตัวไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้ไม่เท่ากัน แบบจำลองนี้แบ่งส่วนต่าง ๆ ของร่างกายออกเป็น 2 ส่วน คือ central compartment หมายถึงส่วนต่าง ๆ ของร่างกายที่มีการกระจายยาไปถึงอย่างรวดเร็ว เนื่องจากมีการหมุนเวียนของเลือดที่ไปเลี้ยงมาก เช่น หลอดเลือด ไต หัวใจ สมอง เป็นต้น ส่วนเนื้อเยื่อที่เลือดนั้นจัดเป็น peripheral compartment เนื่องจากมีการกระจายยาไปถึงได้ช้ากว่า เพราะมีเลือดไปเลี้ยงน้อย เช่น adipose tissue, กระจก เป็นต้น หาก plot กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา สามารถแบ่งกราฟออกเป็น 2 ระยะ (รูปที่ 1-3a) คือ ช่วงแรกเป็นระยะของการกระจายตัว (distribution phase) เป็นระยะที่มีการเปลี่ยนแปลงระดับยาอย่างรวดเร็ว เรียกว่า α -phase เป็นระยะที่มีการกระจายตัวของยาจากพลาสมาไปสู่เนื้อเยื่ออื่น ๆ จึงทำให้ความเข้มข้นของยาในพลาสมาลดลงอย่างรวดเร็ว ส่วนช่วงหลังเป็นระยะของการกำจัดยา (elimination phase) เป็นระยะที่มีการเปลี่ยนแปลงระดับยาอย่างช้า ๆ เรียกว่า β -phase การหาค่าคงที่ของการขับยาออก (K_e) สามารถหาได้จากระยะ β -phase (รูปที่ 1-3b) ซึ่งกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลาเขียนเป็นสมการได้ดังต่อไปนี้ คือ $C = Ae^{\alpha t} + Be^{\beta t}$ โดยมี α = distribution rate constant และ β = elimination rate constant ส่วน A และ B เป็นจุดตัดบนแกน Y ของเส้นตรงที่เป็นตัวแทนของ α -phase และ β -phase ตามลำดับ



รูปที่ 1-3 Two-compartment model ก่อนและหลังการให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (a) และความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา (b) จุด B เป็นเส้นตรงที่ลากต่อออกไปจาก β -phase ไปตัดที่แกน Y ส่วนจุด A เป็นจุดตัดบนแกน Y ที่ได้จากการ plot กราฟระหว่างความเข้มข้นจริงกับความเข้มข้นที่อ่านได้จากเส้นตรงที่ลากต่อจาก β -phase ที่เวลา t เดียวกัน สามารถคำนวณค่า distribution rate constant (α) และ elimination rate constant (β) ได้จาก slope ของเส้นตรงทั้งสองเส้นได้ ที่มา: Rang et al., 1995; <http://www.rxkinetics.com>

ในความเป็นจริงแล้วยังมีแบบจำลองที่มีจำนวน compartment มากกว่านี้ เรียกว่า multicompartment model ซึ่งจะเหมาะสำหรับยาบางชนิด แต่เนื่องจากยังมีจำนวน compartment มากขึ้นเท่าไร ก็จะทำให้เกิดความยุ่งยากในการคำนวณมากขึ้นเท่านั้น โดยทั่วไปจึงมักจะใช้ one- หรือ two-compartment เท่านั้น

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic parameters)

1. ค่าครึ่งชีวิต (Half life; $t_{1/2}$) หมายถึง เวลาที่ร่างกายใช้ในการขับยาออกไปครึ่งหนึ่งของปริมาณยาในร่างกาย ซึ่งสามารถหาได้ 2 วิธี คือ

วิธีที่ 1 จากสมการของ first-order kinetics (สมการที่ ④) เมื่อ $t = t_{1/2}$ และ $C = \frac{C_0}{2}$ ดังนั้น จะได้ว่า

$$\begin{aligned} \log \frac{C_0}{2} &= \log C_0 - \frac{K_e}{2.303} t_{1/2} \\ \frac{K_e}{2.303} t_{1/2} &= \log C_0 - \log \frac{C_0}{2} \\ \frac{K_e}{2.303} t_{1/2} &= \log C_0 - \log C_0 + \log 2 \\ \frac{K_e}{2.303} t_{1/2} &= \log 2 \\ t_{1/2} &= \frac{0.693}{K_e} \dots\dots\dots ⑤ \end{aligned}$$

ซึ่งจะพบว่าค่าครึ่งชีวิตของยาทุกชนิดจะไม่ขึ้นกับขนาดของยาที่ให้ แต่จะขึ้นกับค่า K_e หาก K_e มีค่าสูง $t_{1/2}$ จะสั้น ยาถูกขับออกจากร่างกายได้เร็ว ในทางตรงข้ามหาก K_e มีค่าต่ำ $t_{1/2}$ ของยาจะยาว ยาถูกขับออกจากร่างกายได้ช้า

วิธีที่ 2 จากกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา ดังรูปที่ 1-2b โดยค่าคงที่ที่คำนวณได้จาก slope นั้นเป็นค่าคงที่ของการขับออก (K_e) นำไปแทนค่า ในสมการที่ ⑤ โดยปกติยาเกือบทั้งหมดที่เข้าสู่ร่างกาย (99%) จะถูกขับออกจากร่างกายหลังจาก 6-7 $t_{1/2}$ ในทางปฏิบัติจะถือว่ายาถูกขับออกจากร่างกายภายใน 4-5 $t_{1/2}$ (ยาประมาณ 95% ถูกขับออก) ค่าครึ่งชีวิตของยาจะเป็นตัวกำหนดระยะเวลาในการให้ยาแต่ละชนิด เพื่อให้ระดับยาในร่างกายคงที่ในช่วงของระดับที่ให้ผลในการรักษา ยาที่มี $t_{1/2}$ สั้นจำเป็นจะต้องให้ในความถี่มากกว่าการให้ยาที่มี $t_{1/2}$ ยาว

2. **Volume of distribution (V_d)** หมายถึง ปริมาตรการกระจายตัวของยาหรือปริมาตรของของเหลวในร่างกายที่มียากระจายตัวอยู่ ทำให้ความเข้มข้นของยาทั่วร่างกายเท่ากับ ความเข้มข้นของยาในพลาสมาแต่ละชนิดจะมีลักษณะของการกระจายตัวแตกต่างกันไป ซึ่งคำนวณได้จาก

$$V_d = \frac{\text{Dose}}{C_0}$$

เมื่อ V_d = ปริมาตรการกระจายยา

Dose = ขนาดของยาที่ให้

C_0 = ความเข้มข้นเริ่มต้นของยาในพลาสมา ณ เวลา $t = 0$

ในกรณีที่ให้ยาทางอื่นที่ไม่ใช่ IV จะต้องนำค่า bioavailability (F) ซึ่งจะได้อีกแล้วต่อไปมาคิดด้วย หน่วยของ V_d นิยมใช้หน่วยเป็น ลิตร ยาส่วนใหญ่มีค่า V_d อยู่ระหว่าง 0.1-6 ลิตรต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ยาที่มีค่า V_d ต่ำแสดงว่ายาส่งไปอยู่ส่วนใหญ่กระจายตัวอยู่ในพลาสมาไม่ค่อยกระจายไปยังเนื้อเยื่ออื่น ๆ สาเหตุอาจเนื่องมาจากยาจับกับโปรตีนในเลือดได้ดี หรือมีความสามารถในการละลายในไขมันต่ำ เคลื่อนที่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ไปสู่เนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ยาก ในทางตรงข้าม ยาที่มีค่า V_d สูงแสดงว่ายาระบายตัวไปยังเนื้อเยื่ออื่น ๆ ได้ดี

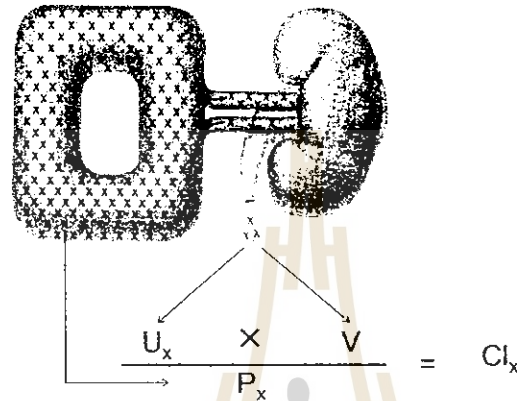
3. Clearance (Cl) หมายถึงความสามารถในการขับยาออกจากร่างกายหรืออวัยวะหนึ่ง ๆ เมื่อยาเข้าสู่ร่างกาย ยาจะละลายอยู่ในของเหลวซึ่งเป็นส่วนประกอบของร่างกายหรืออวัยวะนั้น ๆ ค่า Cl จะวัดได้โดยการหาปริมาณของของเหลวที่มียาละลายอยู่และถูกขับออกไปต่อหนึ่งหน่วยเวลา ดังนั้นค่า Cl จะมีหน่วยเป็น หน่วยปริมาตร/หน่วยเวลา เช่น มล./นาที อวัยวะต่าง ๆ จะมีอัตราการขจัดยาแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับชนิดของยาและเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะนั้น ปริมาตรของ plasma ที่ถูกทำให้ปราศจากยาภายในหนึ่งหน่วยเวลา เมื่อเลือดผ่านไต เรียกว่า **renal clearance** ในทำนองเดียวกันในกรณีที่เลือดผ่านตับ จะเรียกว่า **hepatic clearance** การขจัดยาออกจากร่างกายหรือค่า **total clearance** จึงเป็นผลรวมจากค่า clearance ของทุกอวัยวะที่มีการขับยาออก ค่า total clearance ถูกกำหนดโดยค่าการกระจายยา (V_d) และ ค่า K_e ตามสมการต่อไปนี้

$$Cl_{total} = V_d \times K_e \quad \text{..... ⑥}$$

โดยปกติร่างกายขับยาออกทางไตเป็นหลักเนื่องจากประมาณ 1 ใน 4 ของ cardiac output ไหลผ่านไต การคำนวณหาค่า **renal clearance** ทำได้ดังที่อธิบายไว้ในรูปที่ 1-4

4. Area under curve (AUC) หมายถึง หมายถึงพื้นที่ใต้กราฟของความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา ซึ่งเป็นตัวแทนของปริมาณยาทั้งหมดที่เข้าสู่กระแสเลือด ในรูปที่ 1-5 เป็นการเปรียบเทียบพื้นที่ใต้กราฟของยาชนิดหนึ่งที่ทำให้ทางหลอดเลือดดำและทางรับประทานในขนาดที่เท่ากัน ยาทั้งหมดที่ให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดจะเข้าไปอยู่ในพลาสมาโดยทันที ส่วนยาที่ให้โดยการรับประทานจะต้องใช้เวลาในการดูดซึมผ่านทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือด จากรูปจะพบว่าความ

เข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาเมื่อให้ยาโดยการรับประทาน (ประมาณ 3) จะต่ำกว่าการให้ยาโดยการฉีดมาก (ประมาณ 15) ซึ่งอาจเป็นผลมาจากยาถูกดูดซึมได้ไม่ดี หรือยามี first pass inactivation สูง หรือมี oral bioavailability ต่ำ

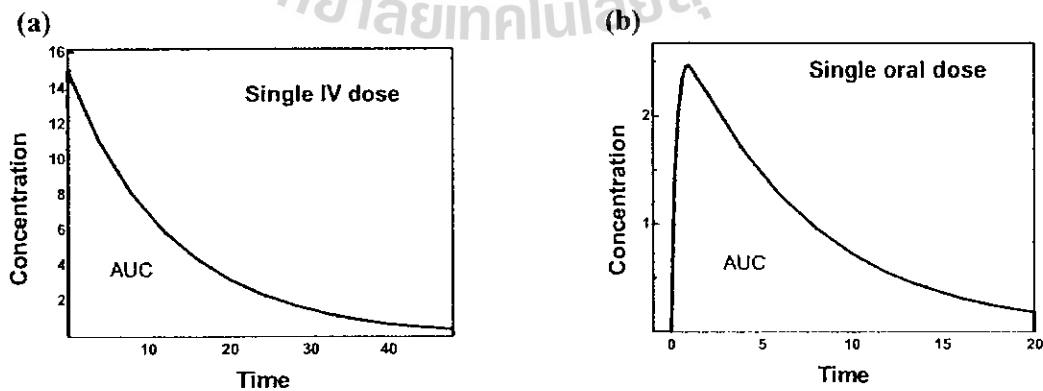


- เมื่อ U_x = ความเข้มข้นของยา x ในปัสสาวะ
 V = ปริมาตรของปัสสาวะของต่อหน่วยเวลา
 P_x = ความเข้มข้นของยา x ในพลาสมา
 Cl_x = Clearance ของยา x

หรืออาจคำนวณได้จาก AUC ดังสมการต่อไปนี้

$$Cl = \frac{\text{Dose}}{\text{AUC}}$$

รูปที่ 1-4 Clearance principle ที่มา: Raffa et al., 2005



รูปที่ 1-5 การเปรียบเทียบ Area under curve (AUC) ของยานชนิดหนึ่งระหว่างการให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (a) และ การให้โดยการรับประทาน (b)

หมายเหตุ มาตรการส่วนของแกน x และ y ในรูป (a) และ (b) ไม่เท่ากัน

วัตถุประสงค์ของการทดลอง

1. สามารถบอกลักษณะของแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ และอธิบายความแตกต่างระหว่าง one-compartment model และ two-compartment model ได้
2. สามารถคำนวณและแปลผลความสัมพันธ์ระหว่างพารามิเตอร์ต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ใน one-compartment model และ two-compartment model ได้

หลักการ

แบบจำลองแบบ one-compartment model ประกอบด้วยกระบอกเก็บน้ำ 1 กระบอกซึ่งมีช่องที่ฐานให้สารละลายสามารถไหลออกได้ สารละลายในกระบอกจะถูกกวนให้เป็นเนื้อเดียวกันเพื่อใช้แทนความเข้มข้นของยาในอวัยวะทุกส่วน ซึ่งเมื่ออยู่ในภาวะสมดุลจะเท่ากับความเข้มข้นของยาในพลาสมา ส่วนแบบจำลองแบบ two-compartment model ประกอบด้วยกระบอกเก็บน้ำ 2 กระบอกซึ่งมีช่องที่ฐานให้สารละลายสามารถไหลเข้า-ออกระหว่างกันได้ กระบอกเก็บน้ำทั้งสองจะเป็นตัวแทนของส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย 2 ส่วน คือ central compartment เช่น หลอดเลือด ไต หัวใจ สมอง เป็นต้น และส่วนอื่น ๆ ที่เป็น peripheral compartment การไหลออกของสารละลายจากระบบเปรียบเสมือนการขับถ่ายยาออกจากร่างกาย น้ำจะถูกเติมเข้าสู่ระบบเพื่อรักษาปริมาตรของสารละลายในระบบให้คงที่อยู่เสมอ การวัดความเข้มข้นของยาในกระบอกน้ำซึ่งเป็นตัวแทนของยาในพลาสมาที่ระยะเวลาต่าง ๆ อัตราการไหลเข้าและออกของน้ำ จะสามารถนำไปคำนวณค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้

วัสดุอุปกรณ์

1. แบบจำลองแบบ one-compartment model พร้อมท่อยางและ clamp ให้สามารถปรับอัตราการไหลของสารละลายได้
2. แบบจำลองแบบ two-compartment model พร้อมท่อยางและ clamp ให้สามารถปรับอัตราการไหลของสารละลายได้
3. เครื่องกวนโดยแม่เหล็กพร้อมแท่งแม่เหล็ก
4. สายยางต่อกับก๊อกน้ำ
5. สารละลาย Eosin B ความเข้มข้น 5 mg/ml
6. Syringe, pipette, test tube, กระบอกตวง
7. Spectrophotometer พร้อม cuvette

วิธีการทดลอง

ตอนที่ 1 One-compartment model

1. เติมน้ำลงในกระบอกถึงขีดปริมาตร 1000 ml ตั้งบนแท่นของเครื่องกวนแม่เหล็กแล้วใส่แท่งกวนลงไปในการะบอก
2. ใช้ clamp ปรับให้น้ำไหลออกอย่างช้า ๆ ในอัตราเร็ว 80-100 ml/min โดยนำกระบอกดวงมารองน้ำแล้วจับเวลา บันทึกอัตราการไหลออกของน้ำไว้
3. เปิดน้ำจากก๊อกน้ำเข้าสู่กระบอกน้ำในอัตราเร็วเท่ากับอัตราการไหลออกเพื่อรักษาให้ระดับน้ำคงที่อยู่เสมอตลอดการทดลอง
4. เปิดให้เครื่องกวนทำงานด้วยอัตราเร็ว 200 รอบต่อนาที
5. ใช้ pipette ดูดสารละลาย Eosin B 1 ml ใส่ลงในกระบอกน้ำอย่างรวดเร็ว พร้อมจับเวลา
6. เก็บตัวอย่างสารละลายในการะบอกตามเวลาในตารางที่ 1-2 จนครบ (หรือหากสีในการะบอกดวงจางมากแล้วให้หยุดได้) แล้วปิดก๊อกน้ำไหลเข้าพร้อมกับปิด clamp น้ำไหลออกทันที
7. วัดปริมาตรน้ำที่ไหลออกที่เก็บไว้ในกระบอกโดยใช้กระบอกดวง บันทึกผล
8. ทำการทดลองซ้ำใหม่อีกครั้ง โดยปรับอัตราเร็วในการไหลออกของน้ำเป็น 50-60 ml/min บันทึกผลการทดลองในตารางที่ 1-3

ตอนที่ 2 Two-compartment model

1. เติมน้ำลงในกระบอกที่ 1 (กระบอก 1 ลิตร) ให้ถึงขีด 700 ml นำกระบอกทั้งสองที่เชื่อมต่อกันไปตั้งบนแท่นของเครื่องกวนแม่เหล็กพร้อมใส่แท่งกวนลงไปในการะบอกที่ 1
2. ใช้ clamp ปรับให้น้ำไหลออกอย่างช้า ๆ ในอัตราเร็ว 10-20 ml/min โดยนำกระบอกดวงมารองน้ำแล้วจับเวลา บันทึกอัตราการไหลออกของน้ำไว้
3. ทำการทดลองต่อไปเหมือนการทดลองใน One-compartment model จากข้อ 3-7 โดยทำการเก็บตัวอย่างของสารละลายทั้ง central compartment และ peripheral compartment (ไม่ต้องปรับอัตราเร็วในการไหลออกของน้ำเป็น 50-60 ml/min ในข้อ 8) ใช้แท่งกวน กวนน้ำในการะบอกเล็กให้สารเป็นเนื้อเดียวกันตลอดเวลา บันทึกผลการทดลองตาม ตารางที่ 1-4

การหาความเข้มข้นของ Eosin B

1. เตรียมสารละลายความเข้มข้นมาตรฐานของ Eosin B จาก stock solution (25 mg/ml) ที่ห้องปฏิบัติการเตรียมไว้ให้ ดังนี้คือ 5000, 2500, 1250, 625, 312.5, 0 ng/ml ด้วยการเจือจางด้วยน้ำ
2. วัดค่า absorbance ที่ 525 nm ของสารละลายมาตรฐานในข้อ 1 นำมา plot กราฟ เพื่อทำ standard curve และหาสมการความสัมพันธ์ระหว่าง absorbance กับความเข้มข้น

3. วัด absorbance ของสารตัวอย่าง คำนวณหาความเข้มข้นจากสมการที่ได้ในข้อ 2

การคำนวณพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

การทดลองตอนที่ 1

- นำข้อมูลที่มาเขียนกราฟความสัมพันธ์ระหว่างเวลา (แกน X) กับความเข้มข้นของยาในกระบอกน้ำที่เป็นตัวแทนของยาในพลาสมา (แกน Y) จากนั้น
 - คำนวณหา area under curve โดยใช้การ integrate สมการความสัมพันธ์ระหว่างเวลากับความเข้มข้นของยา หรือผลบวกของสี่เหลี่ยมคางหมูย่อยที่ประกอบกันเป็นพื้นที่ใต้กราฟ (Trapezoidal's rule)
 - นำข้อมูลที่ได้ไปคำนวณหา CI และ V_d
- นำข้อมูลเดิมมาเขียนกราฟอีกครั้งนำข้อมูลที่มาเขียนกราฟความสัมพันธ์ระหว่างเวลา (แกน X) กับ log ความเข้มข้นของยาในกระบอกน้ำที่เป็นตัวแทนของยาในพลาสมา (แกน Y) จากนั้นให้เขียนสมการความสัมพันธ์ระหว่างเวลา (แทนด้วย t) กับ log ความเข้มข้นของยาในพลาสมา (แทนด้วย log C)
 - คำนวณหาค่า K_e และ C_0
 - นำข้อมูลที่ได้ไปคำนวณหา $t_{1/2}$, V_d , CI

การทดลองตอนที่ 2

- นำข้อมูลที่มาเขียนกราฟความสัมพันธ์ระหว่างเวลากับความเข้มข้นของยาในกระบอกน้ำที่เป็นตัวแทนของยาในพลาสมา และเขียนกราฟความสัมพันธ์ระหว่างเวลา (แกน X) กับ log ความเข้มข้นของยาในกระบอกน้ำที่เป็นตัวแทนของยาในพลาสมา (แกน Y) ทำนองเดียวกับการทดลองตอนที่ 1
- จากกราฟให้ระบุระยะ α -phase และ β -phase อยู่ตรงส่วนใด

อภิปรายผลการทดลอง

- เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง one-compartment model และ two-compartment model
- ค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่ศึกษาในวันนี้หมายถึงอะไร และมีหน่วยเป็นอย่างไร
- ค่า CI และ V_d ที่คำนวณได้จาก area under curve ในกราฟปกติและจากการหา slope ในกราฟ log เหมือนหรือต่างกันหรือไม่
- ในแบบจำลองแบบ one-compartment model ให้อธิบายถึงผลของการเปลี่ยนแปลงอัตราเร็วในการไหลออกของน้ำว่ามีผลต่อค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างไร พร้อมทั้ง

ยกตัวอย่างที่สอดคล้องกับการทดลอง ในกรณียาชนิดเดียวกัน และยาต่างชนิดกัน รวมทั้งพยาธิสภาพทางคลินิก

5. ในแบบจำลองแบบ two-compartment model ค่า distribution rate constant (α) และ elimination rate constant (β) หาได้อย่างไร

การเขียนและส่งรายงาน

1. อภิปรายผลการทดลองให้ครอบคลุมเนื้อหาทั้ง 5 ข้อ
2. ส่งรายงานกลุ่มละ 1 ฉบับ ในวันทำปฏิบัติการ ก่อน 17.00 น

เอกสารอ้างอิง

Correia, MA. Drug biotransformation. In : Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 8th edition, New York : McGraw-Hill, 2001; 64-74.

Holford NHG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: rational dosing and the time course of drug action. In : Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 8th edition, New York : McGraw-Hill, 2001; 64-74.

Buxton ILO. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: the dynamics of drug absorption, distribution, action, and elimination. Brunton LL, Lazo Js, Parker KL eds. In : Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutic. 11th edition, USA : McGraw-Hill, 2006;1-40.

Raffa RB, Rawls SM and Neyzarov EP. Netter's Illustrated Pharmacology. New Jersey : Icon Learning Systems, 2005; 33.

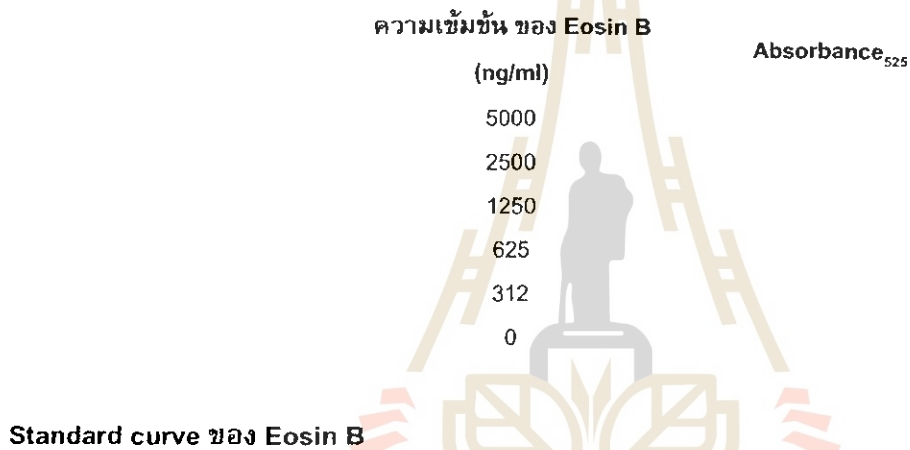
วีรพล คู่คงวิริยพันธ์ุ, Pharmacokinetics. ใน : บุญเกิด คงยิ่งยศ วีรพล คู่คงวิริยพันธ์ุ และปณต ตั้งสุจริต, บรรณาธิการ. เกสัชวิทยาสำหรับนักศึกษาวิทยาศาสตร์สุขภาพ เล่ม 1, โรงพิมพ์คลังนานาวิทยา ขอนแก่น, 2548; 27-66.

ปฏิบัติการเภสัชวิทยา I (366 311) สำหรับนักศึกษาคณะแพทยศาสตร์ ชั้นปีที่ 3 ประจำปีการศึกษา 2547 (บทที่ 2): หน้า 19-24.

รายงานบทปฏิบัติการที่ 1
เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

- ชื่อ-สกุล น.ศ. 1. รหัส B วัน..... กลุ่มที่
- สมาชิกกลุ่ม 2. รหัส B
3. รหัส B
4. รหัส B
5. รหัส B
6. รหัส B

ผลการทดลอง
ตารางที่ 1-1



สมการความสัมพันธ์

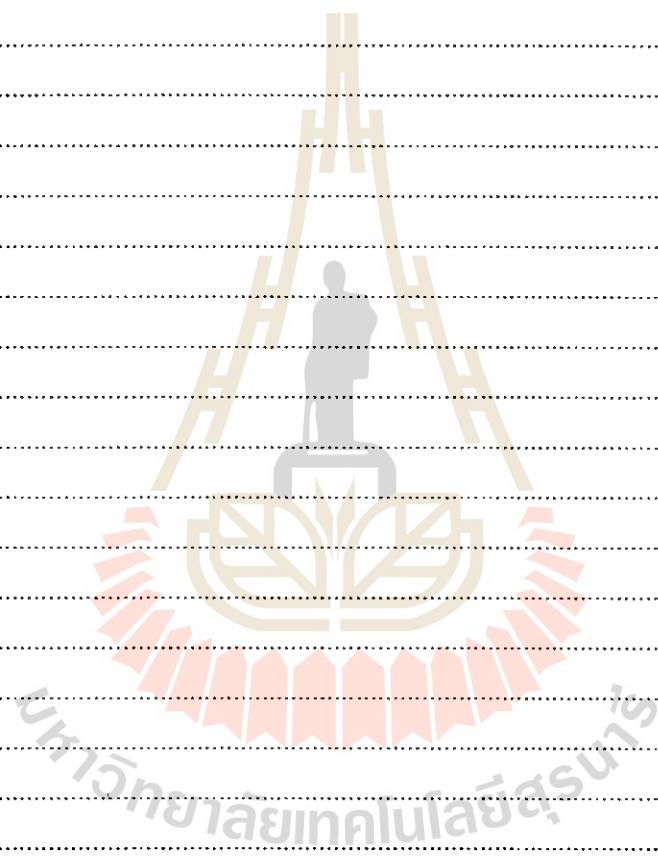
ตอนที่ 1 One-compartment model

ตารางที่ 1-2 อัตราเร็วในการไหลออกของน้ำ _____ ml/min

Time	Absorbance ₅₂₅	Concentration	
		(ng/ml)	log
0	-	5000	
1			
2			
4			
8			
12			
16			
20			
30			
45			
60			

ตารางที่ 1-3 อัตราเร็วในการไหลออกของน้ำ _____ ml/min

Time	Absorbance ₅₂₅	Concentration	
		(ng/ml)	log
0	-	5000	
1			
2			
4			
8			
12			
16			
20			
30			
45			
60			



บทที่ 2
เภสัชพลศาสตร์
(Pharmacodynamics)

ผศ. ภกญ. ดร. นวลน้อย จูทะพงษ์

เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) คือ การศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของยา เป็นการศึกษา การกระทำของยาต่อร่างกาย การศึกษาเภสัชพลศาสตร์ของยามีความสำคัญ คือ ทำให้การใช้ยาเป็นไปอย่าง มีเหตุผล ยาหรือสารเคมีรวมทั้งสารพิษที่ออกฤทธิ์ต่อร่างกายเป็นผลมาจากการทำปฏิกิริยากับโมเลกุล ขนาดใหญ่ (macromolecule) ของร่างกาย แล้วเกิดการเปลี่ยนแปลงสมบัติทาง biochemical หรือ biophysical โมเลกุลขนาดใหญ่ดังกล่าวของร่างกายนี้เรียกว่า receptor (ตัวรับ) ซึ่ง receptor นี้จะเป็น ส่วนประกอบของเซลล์ในการเริ่มต้นการตอบสนองของร่างกายต่อยา

ยาบางชนิดออกฤทธิ์โดยอาศัยสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ ได้แก่ ยาสลด ออกฤทธิ์จับกับเยื่อหุ้มเซลล์ทำให้เกิดการยับยั้งการส่งกระแสประสาท ยาลดกรด (antacid) ซึ่งมีฤทธิ์เป็นด่าง เข้าทำปฏิกิริยากับกรดใน ทางเดินอาหาร ทำให้ความเป็นกรดลดลง antiseptics ซึ่งมีฤทธิ์เป็น surfactant ทำปฏิกิริยาทำลายผนัง เซลล์ของแบคทีเรีย ยาระบาย เช่น osmotic laxative หรือ bulk laxative ดูดน้ำเข้าหาตัว ทำให้ลำไส้มี ปริมาณอุจจาระเพิ่มขึ้น กระตุ้นให้ปวดอุจจาระ chelating agent ซึ่งใช้ในการแก้พิษพวกโลหะหนักออก ฤทธิ์โดยการจับกับโลหะในร่างกาย เป็นต้น

คุณสมบัติของตัวรับ

Drug receptor หรือตัวรับของยาจัดเป็น regulatory protein ซึ่งมีอยู่ตามธรรมชาติ ทำหน้าที่เป็น ตัวกลางในการส่งสัญญาณเพื่อการออกฤทธิ์ของสารเคมีในร่างกาย (endogenous chemical) เช่น สารสื่อ ประสาท (neurotransmitter) หรือ hormone เป็นต้น receptor ซึ่งโครงสร้างส่วนใหญ่เป็นโปรตีน เมื่อจับ กับสารซึ่งมีโครงสร้างจำเพาะแล้วทำให้เกิดผลทางชีวภาพ (biological response) อย่างไรก็ตามยา สามารถจับกับโปรตีนอื่นบางชนิดได้ เช่น albumin แต่ไม่ทำให้เกิดผลทางชีวภาพ ไม่จัดโปรตีนนั้นว่าเป็น drug receptor

ยาเกือบทั้งหมดหรือมากกว่า 90% ออกฤทธิ์ผ่าน receptor ซึ่งเป็นสารโมเลกุลใหญ่ที่มีความ เจาะจงเจาะจง หรือเรียกว่ามี specificity และมีกับ receptor หนึ่ง ๆ ในเนื้อเยื่อชนิดเดียวหรือบางชนิด เท่านั้น (limited location) เป็นผลทำให้ยามี selectivity คือ การเลือกออกฤทธิ์เฉพาะกับ receptor หรือ เนื้อเยื่อที่เป็นเป้าหมายเท่านั้น โปรตีนที่ทำหน้าที่เป็น drug receptor ดังกล่าว อาจเป็น enzyme เช่น เมื่อยาจับกับเอนไซม์ใด ๆ จะทำให้เอนไซม์นั้นไม่สามารถเร่งปฏิกิริยาได้ ตัวอย่างเช่น aspirin ออกฤทธิ์ โดยไปจับกับเอนไซม์ cyclooxygenases ทำให้เกิดการยับยั้งการสร้าง prostaglandin หรือ ตำแหน่งที่ยาไป ออกฤทธิ์อาจเป็น carrier protein หรือ transport molecule ซึ่งทำหน้าที่ส่งผ่าน ion หรือ organic molecule ขนาดเล็กผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ เช่น การส่ง neurotransmitter ต่าง ๆ กลับเข้าไปเก็บในปลายประสาท presynaptic ตัวอย่างเช่น ยาด้านซึมเศร้า fluoxetine ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ serotonin reuptake

transporter ทำให้การนำ serotonin กลับเข้าไปเก็บในปมประสาทลดลง ทำให้ปริมาณ serotonin ที่บริเวณ synapse เพิ่มขึ้น หรือ Na^+/K^+ ATPase ซึ่งเป็น membrane receptor สำหรับยารักษาโรคหัวใจกลุ่ม digitalis หรือ protein ที่ทำหน้าที่เป็น drug receptor อาจเป็น structural protein เช่น tubulin ซึ่งเป็น receptor ของยาต้านการอักเสบ colchicine ในการรักษาโรคเก๊าท์

Receptor ที่ยาไปจับเป็นโปรตีนที่มีอยู่แล้วในเซลล์ของสิ่งมีชีวิตโดยธรรมชาติ ร่างกายมี receptor สำหรับ endogenous substance เกือบทุกชนิด เช่น neurotransmitter, hormone, autacoid และ cytokine การเรียกชื่อ receptor มักตั้งชื่อตาม endogenous agonist ตัวอย่างเช่น insulin จับกับ insulin receptor, histamine จับกับ histamine receptor, acetylcholine จับกับ cholinergic receptor (cholinoceptor), epinephrine และ norepinephrine จับกับ adrenergic receptor (adrenoceptor)

Receptor แต่ละชนิดแบ่งออกได้เป็นหลายแบบ (type) และยังสามารถถูกแบ่งเป็นชนิดย่อย (subtype) ได้อีก โดยแต่ละ subtype มีโครงสร้างใกล้เคียงกัน ตัวอย่างเช่น cholinergic receptor แบ่งได้เป็น 2 type คือ nicotinic receptor และ muscarinic receptor หรือ nicotinic receptor แบ่งได้เป็น 2 subtype คือ N_M และ N_N ส่วน muscarinic receptor แบ่งได้เป็น 3 subtype คือ M_1 , M_2 และ M_3 ในกรณีของ adrenergic receptor แบ่งได้เป็น 2 type คือ alpha (α) และ beta (β) receptor และ α -receptor แบ่งได้เป็น 2 subtype คือ α_1 และ α_2 ส่วน β -receptor แบ่งได้เป็นอย่างน้อย 3 subtype คือ β_1 , β_2 และ β_3

การค้นพบตัวรับแบบย่อยในครั้งแรก เนื่องจากมีการสังเกตพบว่าความแรงของสารที่ออกฤทธิ์กระตุ้น receptor ในเนื้อเยื่อชนิดต่าง ๆ นั้นไม่เท่ากัน เช่น epinephrine ออกฤทธิ์กระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดมากกว่า norepinephrine และมากกว่า isoproterenol (epinephrine \geq norepinephrine \gg isoproterenol) แต่ที่หัวใจ isoproterenol ออกฤทธิ์กระตุ้นกล้ามเนื้อหัวใจมากกว่า norepinephrine และ epinephrine (isoproterenol $>$ epinephrine = norepinephrine) ที่เป็นดังนี้เนื่องจาก กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดมีตัวรับเป็น α -adrenergic receptor ส่วนกล้ามเนื้อหัวใจมีตัวรับเป็น β -adrenergic receptor และสารทั้งสามชนิดออกฤทธิ์จับกับ receptor แต่ละชนิดได้ไม่เท่ากัน

ในกรณีของตัวรับแบบย่อย cholinergic receptor ซึ่งแบ่งออกเป็น muscarinic receptor จะมีความเฉพาะเจาะจงในการถูกกระตุ้นด้วย muscarine ซึ่งเป็น agonist และถูกยับยั้งได้ด้วย atropine ซึ่งเป็น antagonist ส่วน nicotinic receptor จะมีความเฉพาะเจาะจงในการถูกกระตุ้นด้วย nicotine ซึ่งเป็น agonist และถูกยับยั้งได้ด้วย tubocurarine ซึ่งเป็น antagonist อย่างเฉพาะเจาะจง

นอกจากการค้นพบหรือสังเคราะห์ agonist และ antagonist ที่มีความจำเพาะสูงต่อตัวรับย่อยแต่ละชนิดแล้ว ยังมีการใช้เทคนิคที่เรียกว่า radioactive assay ซึ่งทำได้โดยการติดฉลากรังสีเข้ากับ agonist หรือ antagonist ที่มีความเฉพาะเจาะจงสูง ๆ ต่อตัวรับ แล้ววัดปริมาณการจับของสารกับตัวรับที่สกัดได้จากเนื้อเยื่อ ปัจจุบันการพิสูจน์ค้นหาตัวรับแบบย่อยมักใช้เทคนิคทางชีววิทยาระดับโมเลกุล นั่นคือการตรวจหายีนที่ควบคุมการสร้างตัวรับ และชักนำให้เซลล์สร้างโปรตีนที่เป็นตัวรับนั้น ๆ ออกมาแล้วทดสอบการทำงานของตัวรับนั้น ๆ ด้วยเทคนิคล่าสุดนี้ทำให้สามารถแบ่งตัวรับออกเป็นแบบย่อยได้มากมาย แต่อย่างไรก็ตามความสำคัญในการทำงานของตัวรับย่อยหลายชนิดยังไม่ทราบแน่ชัด

ความสำคัญของการจำแนกตัวรับแบบย่อยนี้ มีความสำคัญในการพัฒนาอย่างมาก เนื่องจากสามารถทำให้ยาไปออกฤทธิ์อย่างเฉพาะเจาะจง และเลือกออกฤทธิ์เฉพาะเนื้อเยื่อที่ต้องการ รวมทั้งลดผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้น ตัวอย่าง เช่น propranolol ที่ออกฤทธิ์เป็น non-selective β -adrenergic receptor antagonist จะไปออกฤทธิ์ลดอัตราการเต้นของหัวใจ ขณะเดียวกันก็สามารถไปปิดกั้นการจับของ epinephrine ต่อ β_2 -adrenergic receptor ที่หลอดเลือดด้วย ทำให้หลอดเลือดตีบ ทางเดินหายใจตีบลง เกิดอาการหอบได้ เมื่อเปรียบเทียบกับ atenolol และ metoprolol ซึ่งเป็น selective β_1 -adrenergic receptor antagonist จะออกฤทธิ์จับกับ β_1 -adrenergic receptor ได้ดีกว่า และจับกับ β_2 -adrenergic receptor ได้ไม่ดี เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหอบหืดร่วมกับโรคหลอดเลือดและหัวใจ

ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับการตอบสนอง

ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับการตอบสนองต่อยาในผู้ป่วยนั้นค่อนข้างซับซ้อนเมื่อเทียบกับการศึกษาใน in vitro system ซึ่งง่ายและสามารถจะคาดเดาได้จากการคำนวณโดยใช้หลักทางคณิตศาสตร์ เนื่องจากสามารถควบคุมปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองได้มากกว่าการศึกษาในสัตว์ทดลองหรือในมนุษย์ แต่ไม่ว่าจะในระบบใดที่กล่าวมา การตอบสนองต่อยานั้นจะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับการเพิ่มขึ้นของขนาดยาที่ใช้ เรียกว่า **graded response** อย่างไรก็ตามเนื่องจากโดยธรรมชาติ receptor มีจำนวนจำกัด ดังนั้นเมื่อเพิ่มขนาดของยาไปถึงจุด ๆ หนึ่ง การตอบสนองต่อยาจะไม่เพิ่มขึ้นอีกต่อไป ดังกราฟความสัมพันธ์ระหว่างขนาดกับการตอบสนองของยา (dose-response relation) ในรูปที่ 2-1a ซึ่งจะนำไปตามสมการ

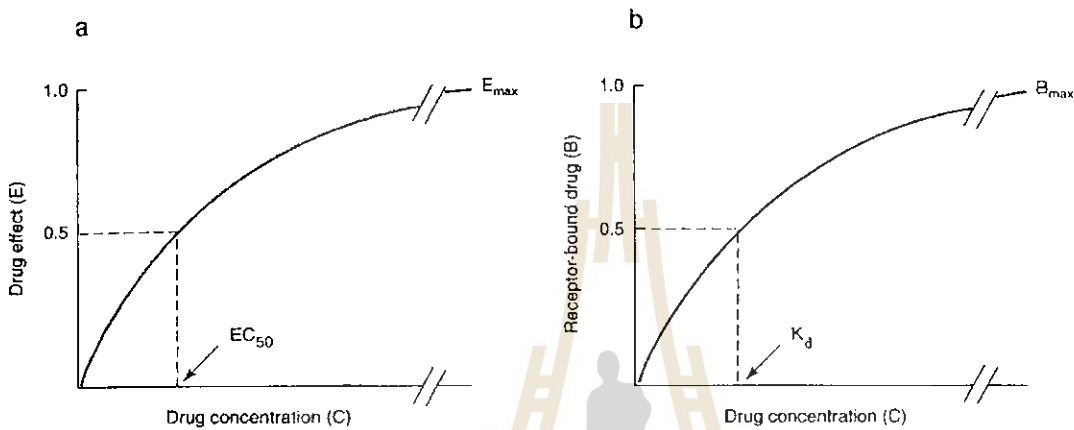
$$E = \frac{E_{\max} \times C}{C + EC_{50}}$$

- เมื่อ C = ความเข้มข้นของยาที่ใช้
 E = ผลการตอบสนองของยาที่ความเข้มข้นนั้น ๆ
 E_{\max} = ผลการตอบสนองสูงสุดของยา
 EC_{50} = ความเข้มข้นของยาที่ทำให้เกิดการตอบสนอง 50% ของการตอบสนองสูงสุด

การตอบสนองของยาเป็นผลมาจากการจับระหว่างโมเลกุลของยากับ receptor ซึ่งโมเลกุลใดจับกับ receptor แล้วให้ผลตอบสนองเลียนแบบ endogenous substance จะเรียกโมเลกุลหรือยานั้นว่า **agonist** หมายถึง ยานั้นจะต้องมีทั้ง affinity และ intrinsic activity สารบางชนิดสามารถจับกับ receptor ได้เช่นกัน แต่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ endogenous substance เรียกโมเลกุลแบบนี้ว่า **antagonist** หมายถึง ยาหรือสารชนิดนั้นมีแต่ affinity แต่ไม่มี intrinsic activity ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับปริมาณยาที่จับกับ receptor เป็นไปตาม mass action law ซึ่งจะได้กราฟเป็นรูป hyperbolar (รูป 2-1b) เช่นเดียวกับ dose-response curve และอธิบายได้ด้วยสมการทำนองเดียวกัน

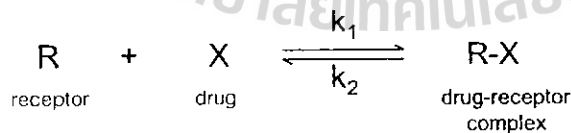
$$B = \frac{B_{\max} \times C}{C + K_d}$$

- เมื่อ C = ความเข้มข้นของยาที่ใช้
 B = การจับระหว่างยากับ receptor ที่ความเข้มข้นนั้น ๆ
 B_{\max} = จำนวน receptor ทั้งหมดที่มีอยู่
 K_d = ความเข้มข้นของยาที่ทำให้เกิดการจับกับ 50% ของ receptor ทั้งหมด



รูปที่ 2-1 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นกับการตอบสนองของยา (a) หรือ กับการจับกับ receptor (b) ED_{50} คือ ขนาดของยาที่ให้ผลตอบสนองเป็นครึ่งหนึ่งของการตอบสนอง ส่วน K_d คือ ความเข้มข้นของยาที่ทำให้เกิดการจับกับ 50% ของ receptor ทั้งหมด ที่มา : Bourne and Zastrow, 2001

ค่า K_d หรือค่า **equilibrium dissociation constant** เป็นค่าที่บอกถึงความสามารถในการจับกับ receptor (affinity) ปฏิกริยาการจับของยากับ receptor เป็นแบบย้อนกลับได้ เป็นผลทำให้ยามีระยะเวลาหนึ่ง ๆ ในการออกฤทธิ์ ค่า K_d เป็นค่าที่ได้จากปฏิกริยาไปและกลับจากการจับระหว่างยาและ receptor ดังต่อไปนี้



k_1 = rate constant of forward reaction

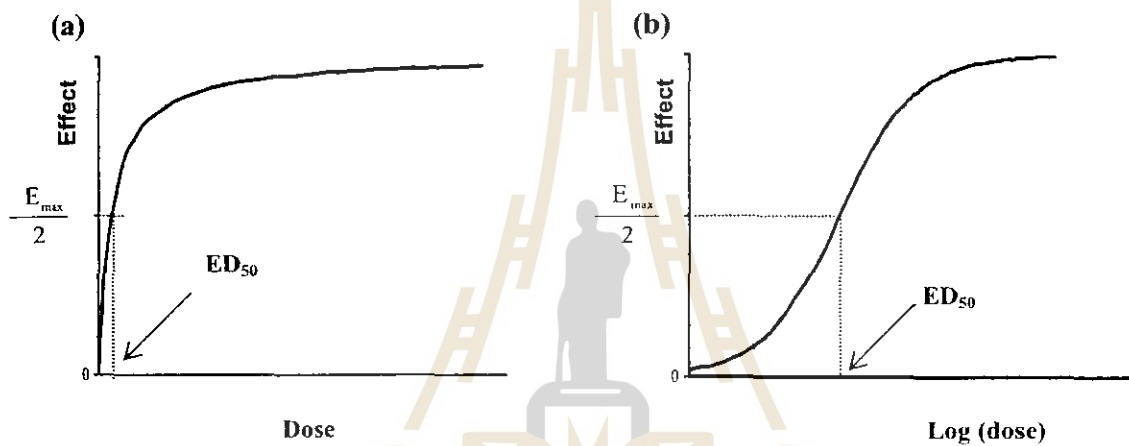
k_2 = rate constant of backward reaction

At equilibrium, $k_1 [R][X] = k_2 [R-X]$

$$\frac{[R][X]}{[R-X]} = \frac{k_2}{k_1} = K_d$$

สารที่จับกับ receptor ด้วยค่า K_d ต่ำ แสดงว่ามีความชอบในการจับกับ receptor มาก ในทางตรงกันข้าม สารที่จับกับ receptor ด้วยค่า K_d สูง แสดงว่ามีความชอบในการจับกับ receptor น้อย ค่า K_d มีหน่วยเป็น ความเข้มข้น เช่น mM, μ M, nM หรือ pM เป็นต้น

กราฟความสัมพันธ์ระหว่างขนาดกับการตอบสนองของยา หรือ dose-response curve มักจะเขียนให้ความเข้มข้นของยาอยู่ในสเกลแบบ logarithm เพื่อให้ดูง่ายขึ้น ทำให้รูปแบบของกราฟเปลี่ยนจาก hyperbolar (รูปที่ 2-2a) เป็น sigmoid curve หรือ S-shape ที่บริเวณส่วนกลางของกราฟ จะเป็นเส้นตรง ดังรูปที่ 2-2b ซึ่งการ plot กราฟแบบนี้จะช่วยให้สามารถเปรียบเทียบความแรง (potency) ของยาด่างชนิดกันได้ง่ายขึ้น เนื่องจากช่วยขยายสเกลในช่วงของความเข้มข้นต่ำ ๆ แต่มีการเปลี่ยนแปลงผลตอบสนองอย่างรวดเร็ว และช่วยหดสเกลในช่วงของความเข้มข้นสูง ๆ แต่มีการเปลี่ยนแปลงผลตอบสนองอย่างช้า ๆ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงการ plot กราฟนี้จะไม่ผลต่อข้อมูลการตอบสนองแต่อย่างใด



รูปที่ 2-2 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดกับการตอบสนองของยาในรูปแบบของ dose-response curve (a) และ Log dose-response curve (b) ED_{50} = ขนาดของยาที่ให้ผลตอบสนองเป็นครึ่งหนึ่งของการตอบสนองสูงสุด

Agonist and Antagonists

Agonist คือ สารที่จับกับ receptor แล้วให้ผลตอบสนองเลียนแบบ endogenous substance สามารถแบ่งได้เป็น 3 แบบ คือ

1. Full agonist หมายถึง สารหรือยาที่จับกับ receptor แล้ว สามารถทำให้เกิดผลตอบสนอง (Efficacy) 100%
2. Partial agonist หมายถึง สารที่จับกับ receptor ทั้งหมดแล้วเกิดการตอบสนองไม่ถึง 100% เมื่อเทียบกับ full agonist
3. Inverse agonist หมายถึง สารที่จับกับ receptor แล้วเกิดเหนี่ยวนำให้เกิดผลในทางตรงข้ามกับ agonist เช่น β -carboline จับกับ benzodiazepine receptor แล้วเหนี่ยวนำให้สัตว์ทดลองวิตกกังวลมากขึ้นในขณะที่ยากลุ่ม benzodiazepines ได้แก่ diazepam ซึ่งเป็น benzodiazepine receptor agonist มีผลทำให้เกิดอาการสงบและร่วง

ในบางกรณี receptor บางชนิดในร่างกายจะมี **Spare receptor** ซึ่งจะทำให้ยาออกฤทธิ์ให้การตอบสนองได้ 100% โดยที่ receptor ถูกจับเพียงบางส่วนเท่านั้น ข้อมูลจากการทดลองบางตอนในบทปฏิบัติการวันนี้จะแสดงให้เห็นถึงลักษณะที่ร่างกายตอบสนองต่อยาเมื่อ receptor นั้นมี spare receptor

ส่วน antagonist หรือยาที่จับกับ receptor ได้แต่ไม่ทำให้เกิดการตอบสนองและยังไปป้องกันไม่ให้สารอื่นเข้าไปจับกับ receptor ได้ สามารถแบ่งได้เป็น 2 แบบ ตามลักษณะที่ antagonist เข้าไปจับว่าเป็นการจับแบบที่ย้อนกลับได้หรือไม่ ดังนี้

1. **Competitive antagonist** ทำงานโดยการแย่งจับกับ receptor แบบแข่งขัน ความเข้มข้นของ competitive antagonist ในขนาดสูงจะสามารถป้องกันการจับกับ receptor ของ agonist ได้อย่างสมบูรณ์ และเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ agonist ให้มากขึ้น ก็จะสามารถเอาชนะฤทธิ์ยับยั้งนั้นได้เช่นกัน
2. **Irreversible antagonist** ทำงานโดยเข้าไปจับกับ receptor แบบไม่สามารถย้อนกลับได้ทำให้ตำแหน่งจับของ receptor ลดลง ซึ่งหากให้ antagonist ในขนาดสูงมากจะทำให้ไม่มีที่ว่างให้ agonist เข้าจับเพื่อออกฤทธิ์ได้ และการเพิ่มความเข้มข้นของ agonist ให้มากขึ้น ก็ไม่สามารถเอาชนะฤทธิ์ยับยั้งนี้ได้ บางครั้งจะพบหนังสือบางเล่มเรียก antagonist ชนิดนี้ว่า noncompetitive antagonist

โดยปกติแรงที่ยึดระหว่างโมเลกุลของ agonist และ antagonist กับ receptor จะเป็นแรงที่ไม่แข็งแรงนัก ได้แก่ hydrogen bond, van der Waals force, ionic bond แต่ในบางกรณี เช่น irreversible antagonist จะจับกับ receptor ด้วย affinity ที่สูงมาก เช่น จับด้วยพันธะ covalent ยาที่ออกฤทธิ์เป็น irreversible antagonist มีทั้งข้อดีและข้อด้อย เนื่องจากระยะเวลาในการออกฤทธิ์จะไม่ขึ้นอยู่กัระยะเวลาในการขับออกแต่จะขึ้นกับอัตราเร็วที่ร่างกายสามารถสร้าง receptor ขึ้นใหม่มาทดแทน ซึ่งมีความสำคัญทางคลินิก ตัวอย่างเช่น การใช้ยา phenoxybenzamine ซึ่งออกฤทธิ์เป็น irreversible α -adrenergic receptor antagonist ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง เนื่องจากมีการปล่อยสารสื่อประสาท catecholamine ออกมามากในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกของ adrenal medulla หรือที่เรียกว่า pheochromocytoma ยาที่มีข้อดีคือสามารถป้องกันการจับของ catecholamine (adrenaline) กับ receptor ได้แม้ในช่วงที่มีการปล่อย catecholamine ในระดับสูงมาก เนื่องจาก agonist ไม่สามารถแย่งที่จับกับ receptor ได้ อย่างไรก็ตามในกรณีมีการใช้ยาในขนาดที่สูงเกินไป จำเป็นจะต้องต้านฤทธิ์ของยาด้วย physiological antagonism คือการต้านฤทธิ์ของยาที่ตำแหน่งอื่นที่ไม่ใช่ α -adrenergic receptor ซึ่งจะได้กล่าวถึงการต้านยาดังกล่าวในหัวข้อต่อไป

กลไกการต้านฤทธิ์ยาแบบอื่น ๆ (Other Mechanism of Drug Antagonism)

การต้านฤทธิ์ของยา (drug antagonism) อาจเกิดได้จากวิธีอื่นนอกเหนือจากการต้านแบบ pharmacodynamic antagonism หรือ การแข่งขันกันจับกับ receptor ได้แก่

1. **Chemical antagonism** เกิดจากการจับกันระหว่างโมเลกุลแล้วเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนขึ้น เช่น การจับกันระหว่าง protamine และ heparin ทำให้ heparin ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้

2. Pharmacokinetic antagonism เกิดจากปฏิกิริยาด้านขบวนการดูดซึม การกระจายยา การเปลี่ยนแปลงยาหรือการขจัดยา เช่น ยาตัวหนึ่งมีฤทธิ์ไปเพิ่มการทำลายยาอีกตัวหนึ่ง เนื่องจากมีสมบัติเป็น enzyme inducer หรือสารที่ทำให้ปัสสาวะเป็นด่างจะไปเร่งการขับออกของยาที่เป็นกรดอ่อนทางไต เป็นต้น
3. Physiological antagonism เกิดจากการที่ agonist 2 ตัวจับกันคนละ receptor แต่ให้ผลทางเภสัชวิทยาที่ตรงข้ามกัน เช่น epinephrine และ histamine มีผลทางเภสัชวิทยาต่อหลอดเลือดในทางตรงข้ามกัน กล่าวคือ epinephrine จับกับ β_2 -adrenergic receptor มีผลทำให้หลอดเลือดขยายตัว ขณะที่ histamine จับกับ H_1 receptor มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว

วัตถุประสงค์ของการทดลอง

1. อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาที่มีคุณสมบัติเป็น agonist, partial agonist, inverse agonist และ antagonist กับการตอบสนองได้
2. อธิบายปฏิกิริยาระหว่าง agonist และ antagonist ชนิดต่าง ๆ ที่มีผลต่อการจับกับ receptor ทั้งในภาวะที่มีและไม่มี spare receptor ได้
3. นำผลการทดลองไปเปรียบเทียบกับการใช้ยาทางคลินิกได้

ตอนที่ 1 การหาค่า Equilibrium dissociation constant (K_d)

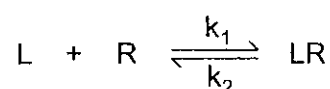
หลักการ

ค่า K_d หรือ ค่า equilibrium dissociation constant หรืออาจเรียกสั้น ๆ ว่า dissociation constant เป็นค่าที่บอกถึงความสามารถในการจับกับ receptor (affinity) โดยทั่วไปปฏิกิริยาการจับของยากับ receptor เป็นแบบย้อนกลับได้ ค่า K_d เป็นค่าที่ได้จากปฏิกิริยาไปและกลับจากการจับระหว่างยา (เรียกว่า ligand) และ receptor ซึ่งเป็นตามกฎของ The Law of Mass โดยจะต้องมี criteria ดังต่อไปนี้

1. การจับกันของ receptor จะเป็นแบบ reversible
2. ในปฏิกิริยามีเพียง free form และ bound form เท่านั้น ไม่มี degradation ของ ligand
3. receptor ทุกโมเลกุลมี affinity ต่อ ligand ที่กำลังศึกษาเท่ากันหมด และการถูกจับของโมเลกุลหนึ่งไม่มีผลต่อ affinity ของ receptor โมเลกุลอื่น

เมื่อ	L	=	Free ligand (or drug)
	R	=	Receptor
	LR	=	Receptor-Ligand complex
	k_1	=	Association rate constant
	k_2	=	Dissociation rate constant

จะได้



$$\text{Rate of association} = k_1 [L] [R]$$

$$\text{Rate of dissociation} = k_2 [LR]$$

$$\text{At equilibrium, } k_1 [L] [R] = k_2 [LR]$$

$$\frac{[L] [R]}{[LR]} = \frac{k_2}{k_1} = K_d$$

$$\text{เมื่อ } K_d = \text{Equilibrium dissociation constant}$$

วิธีการหาค่า K_d เพื่อศึกษาการทำปฏิกิริยาระหว่าง ligand กับ receptor สามารถทำได้หลายวิธี วิธีที่นิยมใช้กันอย่างกว้างขวางได้แก่การ label ยาหรือ ligand ด้วยสารกัมมันตภาพรังสี (เรียกว่า radioligand) นำไปจับกับ receptor ที่อยู่ใน intact cell หรือที่อยู่ใน subcellular fraction เช่น แยกเฉพาะ cell membrane ที่มี receptor ออกมา หลังจาก ligand จับกับ receptor จนถึง equilibrium แล้ว ก็ทำการล้างส่วนที่ไม่จับกับ receptor ออกไป แล้ววัดปริมาณของ radioligand ที่ยังจับกับ receptor อยู่ วิธีนี้เรียกว่า **Radioligand binding method** โดยสรุป หมายถึง การวัดการจับของยากับ receptor ชนิดใดชนิดหนึ่ง ที่มีความเข้มข้นคงที่ในภาวะ equilibrium โดยการเพิ่มความเข้มข้นของ radioligand จนกระทั่งถึงความเข้มข้นที่ทำให้เกิด saturation binding แล้วนำไปเขียนกราฟเพื่อวิเคราะห์ข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูลทำได้หลายแบบ เช่น Linear plot, Semilogarithmic plot, Hill plot แต่ในทศวรรษนี้ จะกล่าวถึงเพียงการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยกราฟที่เรียกว่า **Scatchard plot** และ **Double reciprocal Plot** เท่านั้น

โดยธรรมชาติ ในการทำปฏิกิริยาจับกันระหว่าง ligand กับ receptor นั้น ligand ชนิดหนึ่ง ๆ สามารถจับกับ receptor อื่น ๆ ได้ด้วย เรียกว่า **nonspecific binding** ซึ่งสามารถกำจัด nonspecific binding ออกไปได้โดยการวัดปริมาณของ radioligand ขณะที่ใส่ unlabeled ligand ความเข้มข้นสูง ๆ ไว้ด้วย (ประมาณ 100-200 เท่าของ radioligand) เมื่อนำมาหักลบกับปริมาณของ radioligand ขณะที่ไม่ใส่ unlabeled ligand ไว้ก็จะได้ nonspecific binding ณ ความเข้มข้นนั้น ๆ ซึ่งนักศึกษาจะให้เห็นจากผลการทดลองในบทนี้ เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ radioligand ไปถึงจุด ๆ หนึ่งจะพบว่าเส้นกราฟจะแบนราบ (plateau) ซึ่งเป็นระดับที่ ligand จับกับ receptor ได้สูงสุด เรียกสั้น ๆ ว่า $[LR]_{max}$ หรือ B_{max} ในการหาค่า K_d ซึ่งสามารถนิยามได้อีกอย่างหนึ่งว่า เป็นความเข้มข้นของ free ligand ที่ทำให้ได้ $[LR]$ มีค่าเท่ากับครึ่งหนึ่งของ $[LR]_{max}$ ($K_d = 50\% [LR]_{max}$) นั้นจะทำได้ยากจากการ plot แบบ linear ตามรูปที่ 2-1b เนื่องจากจุดที่ทำให้ถึงระดับ $[LR]_{max}$ จริงนั้นไกลมาก ปัญหานี้สามารถแก้ไขได้ด้วยการทำ Scatchard plot ดังต่อไปนี้

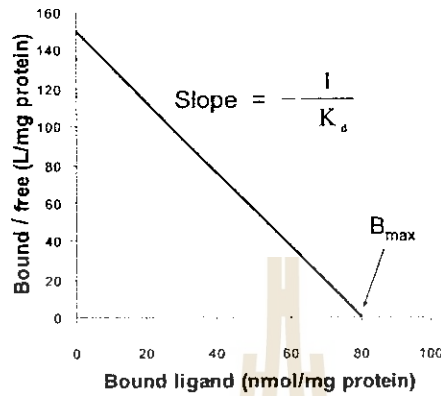
$$\frac{[L]_{free} [R]_{free}}{[LR]} = K_d$$

$$\frac{[L]_{free} ([LR]_{max} - [LR])}{[LR]} = K_d$$

$$\frac{[LR]_{max} - [LR]}{K_d} = \frac{[LR]}{[L]_{free}}$$

$$\frac{[LR]}{[L]_{free}} = \frac{[LR]_{max}}{K_d} - \frac{[LR]}{K_d}$$

ดังนั้นเมื่อนำข้อมูลมา plot กราฟ ระหว่าง $\frac{[LR]}{[L]_{free}}$ และ $[LR]$ จะได้เป็นกราฟเส้นตรงซึ่งมี slope เท่ากับ $-\frac{1}{K_d}$ ขณะที่จุดตัดแกน X จะเท่ากับ $[LR]_{max}$ หรือ จำนวน receptor ทั้งหมด (R_{total}) ดังรูปที่ 2-3



รูปที่ 2-3 Scatchard plot ในการหา จำนวน receptor และ ค่า K_d ของยา

นอกจาก Scatchard plot แล้วยังมีการเปลี่ยน receptor binding data ให้เป็นเส้นตรงอีกแบบหนึ่ง คือ Double reciprocal Plot ดังต่อไปนี้

$$\frac{[LR]}{[L]_{free}} = \frac{[LR]_{max}}{K_d} - \frac{[LR]}{K_d}$$

$$\frac{1}{[L]_{free}} = \frac{[LR]_{max}}{K_d [LR]} - \frac{1}{K_d}$$

$$\frac{[LR]_{max}}{K_d [LR]} = \frac{1}{[L]_{free}} + \frac{1}{K_d}$$

$$\frac{1}{[LR]} = \frac{K_d}{[LR]_{max} [L]_{free}} + \frac{1}{[LR]_{max}}$$

ดังนั้นเมื่อนำข้อมูลมา plot กราฟ ระหว่าง $\frac{1}{[LR]}$ และ $\frac{1}{[L]_{free}}$ จะได้เป็นกราฟเส้นตรงซึ่งมีจุดตัดบนแกน Y เป็น

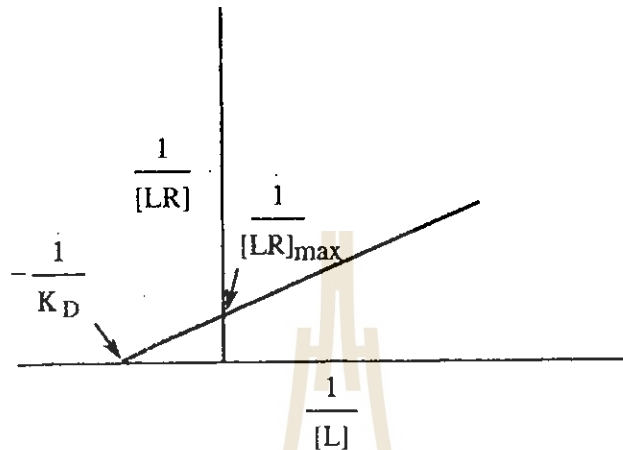
$\frac{1}{LR_{max}}$ ขณะที่จุดตัดแกน X จะเท่ากับ $-\frac{1}{K_d}$ ดังรูปที่ 2-4

วิธีทดลอง (แบบจำลอง)

- นำ cells ซึ่งเลี้ยงไว้ในอาหารเลี้ยงเซลล์ ล้างด้วย phosphate buffer saline (PBS) จำนวน 3 ครั้ง เพื่อขจัด serum ที่เป็นส่วนประกอบในอาหารเลี้ยงซึ่งอาจรบกวนการทดลอง
- นำเซลล์ในข้อ 1 ความเข้มข้น 500 $\mu\text{g protein/ml}$ จำนวน 1 ml ใส่ลงในหลอดทดลองจำนวน 14 หลอด incubate ด้วย radioligand X ซึ่งทำให้มีความเข้มข้นสุดท้ายเท่ากับ 0, 1, 2, 10, 25, 50, 100, 500, 1000, 1500, 2000, 3000, 5000 และ 10000 pM ตามลำดับเป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้ว

นำเซลล์ไปกรองและล้างด้วย PBS จำนวน 10 ml 4 ครั้ง เก็บเซลล์ที่ค้างอยู่บนกระดาษกรองไปวัดค่า radioactivity ทำการคำนวณกลับเป็นค่าความเข้มข้นของ bound ligand X

- ทำการทดลองเพื่อหา specific binding โดยทำการทดลองเช่นเดียวกับข้อ 2 โดยใช้ nonlabeled ligand X ความเข้มข้น 1 mM ลงไปด้วย



รูปที่ 2-4 Double reciprocal Plot ในการหา จำนวน receptor และ ค่า K_D ของยา

ผลการทดลอง

ตารางที่ 2-1

Concentration of Radioligand X (pM)	Without unlabelled (nmol/mg protein)	With unlabelled (nmol/mg protein)	Nonspecific binding (nmol/mg protein)	Free Ligand (pM)
0	0	0		
1	0.22	0.20		
2	0.44	0.40		
5	1.1	0.99		
10	2.2	1.96		
25	5.2	4.76		
50	10	9.09		
100	23	16.67		
500	60	50.00		
1000	92	66.67		
1500	109	75.00		
2000	126	80.00		
3000	152	85.71		
5000	191	90.91		
10000	295	95.24		

วิเคราะห์ผลการทดลอง

- นำข้อมูลในตารางที่ 2-1 ไปเขียนกราฟระหว่าง ความเข้มข้นของ free ligand กับ ความเข้มข้นของ bound ligand โดยให้ total binding, nonspecific binding และ specific binding อยู่ในกราฟรูปเดียวกัน
- ทำ Scatchard plot โดยนำผลการทดลองในตารางข้างบน จัดทำข้อมูลใหม่เป็นตารางที่เหมาะสมสำหรับแกน X และ Y แล้ว หาค่า K_d และ B_{max} (LR_{max})
- ทำ Double reciprocal plot โดยนำผลการทดลองในตารางข้างบน จัดทำข้อมูลใหม่เป็นตารางที่เหมาะสมโดยให้แกน $Y = \frac{1}{[LR]}$ และแกน $X = \frac{1}{[L]_{free}}$ แล้วหาค่า K_d และ B_{max} (LR_{max}) เปรียบเทียบค่าที่ได้กับ Scatchard plot ว่าเหมือนหรือต่างกันอย่างไร

ตอนที่ 2 การศึกษาคุณสมบัติในการเป็น agonist และ antagonist ของยา

หลักการ

ถึงแม้ว่าการทำปฏิกริยาจับกันระหว่างยากับ receptor จะมีความสำคัญอย่างมากในการบอกลักษณะเฉพาะตัวของ receptor แต่การบอกความแตกต่างในการในการออกฤทธิ์ของสารแต่ละชนิดซึ่งจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงหน้าที่ของเซลล์ก็มีความสำคัญไม่ยิ่งหย่อนไปกว่ากัน ดังนั้นการวัดความสามารถในการตอบสนองของ receptor ต่อสารต่างชนิดจึงมีความจำเป็นและใช้เป็นวิธีหลักในการจำแนกชนิดของ receptor

ในการเปรียบเทียบความแรงของ agonist นิยมใช้ EC_{50} เป็นตัวเปรียบเทียบโดยอาศัยการสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับการตอบสนองต่อ agonist ด้วยกัน แต่ในกรณีของ antagonist จะต้องอาศัยการยับยั้งฤทธิ์ที่เกิดจากกระตุ้นของ agonist มาเป็นตัวเปรียบเทียบ เนื่องจากกลไกการยับยั้งของ competitive antagonist และ irreversible noncompetitive antagonist นั้นไม่เหมือนกัน ดังนั้นกราฟการตอบสนองของ antagonist ทั้งสองแบบจะแตกต่างกันไป และการตอบสนองจะยิ่งซับซ้อนขึ้นหากอวัยวะหรือเซลล์เป้าหมายมี spare receptor

วิธีทดลอง (แบบจำลอง)

- ทำการเลี้ยง cell line โดยสมมุติว่าเซลล์ชนิดนี้เป็นเซลล์ที่มี receptor ที่สนใจจะศึกษาเพียง subtype เดียวและเซลล์ชนิดนี้สามารถหลั่ง dopamine ได้และเมื่อเซลล์แบ่งตัวเกาะพื้นจานเลี้ยงเชื้อประมาณ 90% ของพื้นที่แล้วนำมาล้างด้วย PBS ทำนองเดียวกับการทดลองตอนที่ 1 ข้อ 1
- ทำการทดลองโดยใช้ยา A และ B เพื่อกระตุ้นให้ cells หลั่งสาร dopamine ออกมา โดย incubate เซลล์ใน PBS ที่มียาชนิดต่างๆ ตามตารางที่ 2-2
- เก็บ PBS ในข้อ 2 เมื่อ incubation time = 5 นาที นำไปวิเคราะห์ปริมาณ dopamine ที่เซลล์หลั่งออกมา ด้วยเครื่อง HPLC บันทึกข้อมูลเป็น % of control (กลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ถูกกระตุ้นด้วยยา)

ผลการทดลอง
ตารางที่ 2-2

Drug A (nM)	Release of dopamine (% of Control)		
	With drug B (0 nM)	With drug B (5 nM)	With drug B (20 nM)
0	0	0	0
0.001	2	0.25	0.07
0.002	4	0.5	0.15
0.005	9	1.2	0.3
0.01	15	2.5	0.7
0.05	50	11	3.5
0.1	68	20	6
0.2	82	33	12
0.3	86	43	17
0.4	89	50	20
0.5	90	56	25
1	94	70	40
5	99	92	78
10	99.5	95	85
20	99.5	98	93
30	99.6	99	95
40	99.6	99	96
50	99.7	99.2	78
100	99.7	99.6	98

ตารางที่ 2-3

Drug C (nM)	Release of dopamine (% of Control)		
	With drug D (0 nM)	With drug D (5 nM)	With drug D (20 nM)
0	0	0	0
0.001	2.0	1.3	0.8
0.002	3.8	2.5	1.5
0.005	9.1	5.9	3.6
0.01	16.7	10.8	6.7
0.05	50.0	32.5	20
0.1	66.7	43.3	26.7
0.2	80.0	52.0	32.0
0.3	85.7	55.7	34.3
0.4	88.9	57.8	35.6
0.5	90.9	59.1	36.4
1	95.2	61.9	38.1
5	99	64.4	39.6

ตารางที่ 2-4

Drug E (nM)	Release of dopamine (% of Control)		
	With drug F (0 nM)	With drug F (5 nM)	With drug F (20 nM)
0	0	0	0
0.001	2.0	1.0	0.5
0.002	3.8	1.5	0.8
0.005	9.1	2.8	1.4
0.01	16.7	4.3	2.1
0.05	50.0	11.3	5.6
0.1	66.7	16.6	8.3
0.2	80.0	23.8	11.9
0.3	85.7	29.0	14.5
0.4	88.9	32.9	16.5
0.5	90.9	36.2	18.1
1	95.2	47.1	23.6
5	99.0	71.7	35.9
10	99.5	79.9	40.0
50	99.9	91.9	45.9
100	100	94.7	47.3
500	100	98.1	48.9
1000	100	98.8	49.4

ตารางที่ 2-5

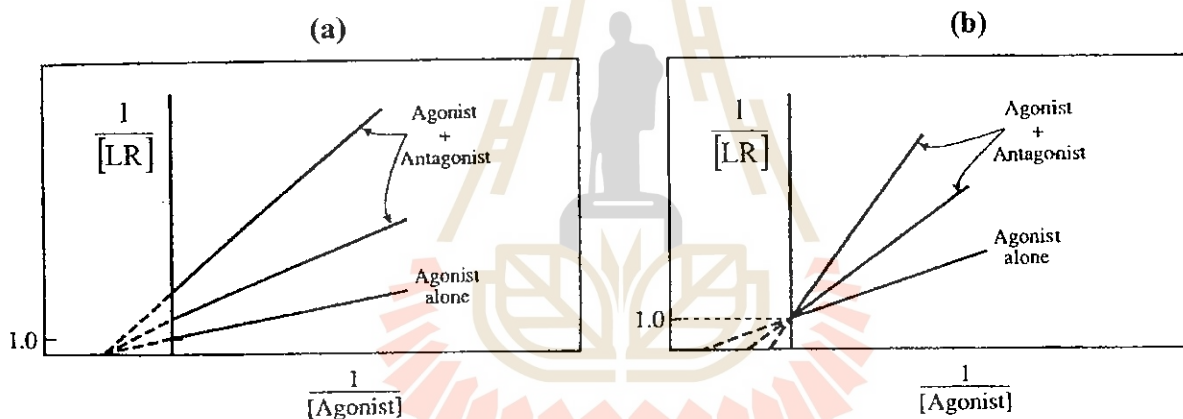
Drug F (nM)	Release of dopamine (% of Control)		
	With drug G (0 nM)	With drug G (5 nM)	With drug G (20 nM)
0	0	50	100
0.05	0	49.5	99.0
0.1	0	49.0	98.0
0.2	0	48.1	96.2
0.3	0	47.2	94.3
0.4	0	46.3	92.6
0.5	0	45.5	90.9
1	0	41.7	83.3
2		35.7	71.4
5	0	25.5	50.0
10	0	16.7	33.3
25	0	8.3	16.7
50	0	4.5	9.1
100	0	2.4	4.8
200	0	1.2	2.4
300	0	0.8	1.6
400	0	0.6	1.2
500	0	0.5	1.0
1000	0	0.2	0.5

วิเคราะห์ผลการทดลอง

- นำข้อมูลในตารางที่ 2-2 ถึง 2-5 มาเขียนกราฟ dose-response relation โดยแกน Y เป็นการหลั่งสาร ส่วนแกน X เป็น ความเข้มข้นของยา A, C, E และ F ตามลำดับ
- นำข้อมูลมาเขียนกราฟในข้อ 1 ใหม่โดยให้แกน X เป็น log ความเข้มข้นของยา A, C, E และ F ตามลำดับ เปรียบเทียบกับกราฟในข้อหนึ่ง ถึงลักษณะของกราฟและความสะดวกเหมาะสมในการเขียนกราฟและการนำกราฟไปวิเคราะห์ข้อมูล
- จากกราฟให้แต่ละกลุ่มวิเคราะห์ว่า ยาแต่ละตัวมีคุณสมบัติเป็น full agonist, partial agonist, competitive antagonist หรือ irreversible noncompetitive antagonist พร้อมให้เหตุผล
- สมมุติว่ายา X เป็น agonist และ ยา Y เป็น partial agonist ต่อ receptor ชนิดหนึ่ง กราฟ log dose-response relation ของยา X และ ยา Y จะเป็นอย่างไร ให้เขียนกราฟเปรียบเทียบในรูปเดียวกัน

คำถามท้ายบท

จากรูปด้านล่างนักศึกษาบอกได้หรือไม่ว่า antagonist ในรูป (a) และ (b) จัดเป็น competitive antagonist หรือ noncompetitive antagonist นักศึกษาทราบได้อย่างไร



การเขียนและส่งรายงาน

- วิเคราะห์และอภิปรายให้ครอบคลุมเนื้อหาที่แนะนำพร้อมทั้งตอบคำถามท้ายบท
- ส่งรายงานกลุ่มละ 1 ฉบับ ในวันทำปฏิบัติการ ก่อน 17.00 น

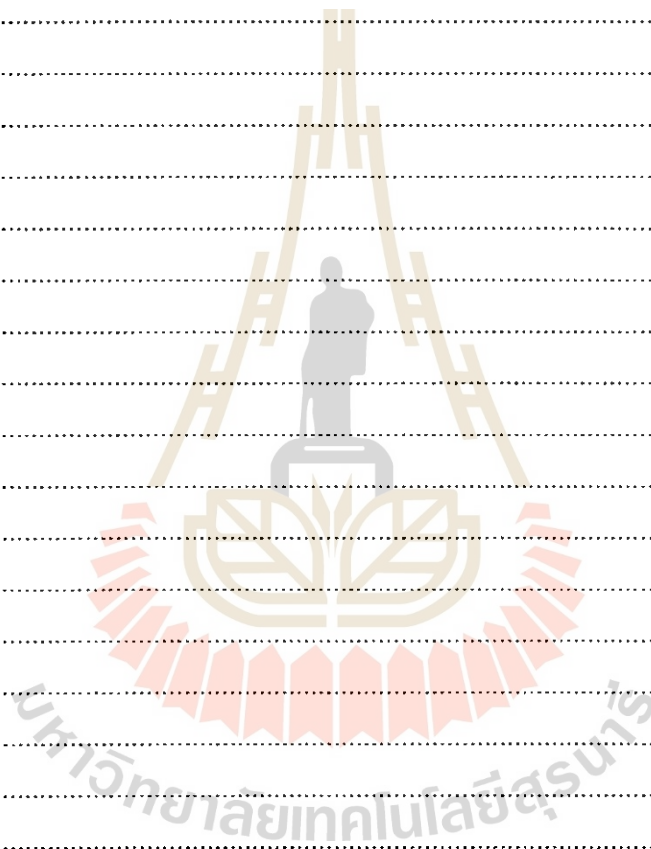
เอกสารอ้างอิง

Holford NHG. Drug receptors & pharmacodynamics: In : Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 10th edition, New York : McGraw-Hill, 2007; 34-49.

Giacomini KM and Sugiyama Y. Membrane transporters and drug response. In: Brunton LL, Lazo Js, Parker KL eds.: Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutic. 11th edition, USA : McGraw-Hill, 2006; 41-70.

Taylor P and Insel PA. Molecular basis of pharmacologic selectivity. In: Paratt WB and Taylor P eds.: Principles of Drug Action. 3rd edition, Philadelphia: Churchill Livingstone Inc., 1990; 1-102.

ตอนที่ 2 การศึกษาคณสมบัติในการเป็น agonist และ antagonist ของยา
วิเคราะห์ข้อมูล พร้อมแนบกราฟทั้งหมด 4 รูป



บทที่ 4

ผลของยาต่อกล้ามเนื้อเรียบของลำไส้

(Effects of Drugs on Isolated Gastrointestinal Smooth Muscle)

ผศ. ภกญ. ดร. นวลน้อย จุฑะพงษ์

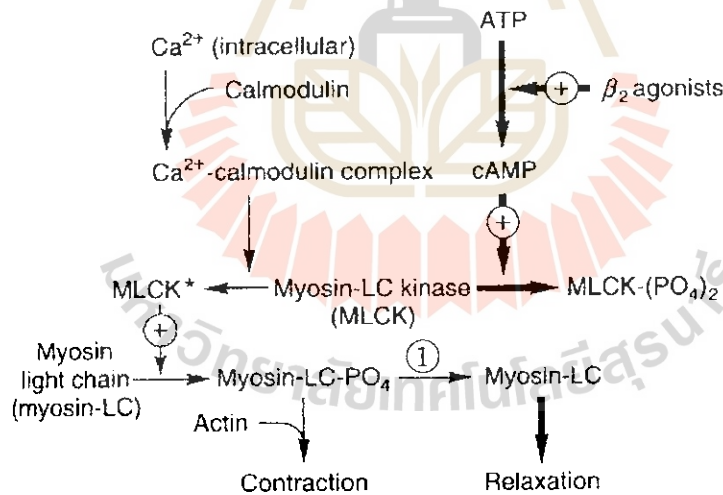
ชิ้นส่วนของลำไส้ที่แยกได้จากสัตว์ทดลองขนาดเล็ก เช่น หนูขาว (rat), หนูตะเภา (guinea pig) หรือ กระต่าย เป็นต้น สามารถตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นต่าง ๆ ได้เป็นเวลาหลายชั่วโมงหากเก็บไว้ในสารละลายที่เหมาะสมและพ่นอากาศให้เพียงพอ (ปกติใช้ Tyrode's solution) กล้ามเนื้อเรียบจากลำไส้ซึ่งมาจากคนละตำแหน่งหรือจากสัตว์ต่างชนิดกัน จะมี spontaneous activity ต่างกัน เช่น ileum ของ guinea pig จะมี spontaneous movement น้อย ขณะที่ลำไส้เล็กของกระต่ายจะมี pendular movement ซึ่งหมายถึงมีการหดตัวและคลายตัวต่อเนื่องกันไป ดังนั้นการเลือกใช้ชิ้นส่วนของลำไส้จากสัตว์ทดลองจึงขึ้นอยู่กับวัตถุประสงค์ของการศึกษานั้น ๆ ตัวอย่างเช่น ileum ของ guinea pig เหมาะสำหรับการศึกษาหาปริมาณสารที่เราไม่ทราบความเข้มข้นกับสารมาตรฐานที่ทราบค่าความเข้มข้น เนื่องจากสามารถให้ baseline ที่คงที่ หรือการใช้ลำไส้เล็กของกระต่ายซึ่งปกติมักจะใช้ส่วนของ jejunum ในการหาฤทธิ์ของยาหรือสารออกฤทธิ์ต่อ spontaneous movement เป็นต้น การศึกษาทดลองในบทนี้นักศึกษาจะได้ใช้ ileum ของหนูขาวเพื่อศึกษาผลของยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นหรือยับยั้ง receptor ชนิดต่าง ๆ ต่อ spontaneous movement ของลำไส้เนื่องจากว่าหนูขาวเป็นสัตว์ทดลองที่หาง่าย ราคาถูก เมื่อเทียบกับกระต่ายหรือ guinea pig ซึ่งพบว่า rat ileum ก็มี spontaneous movement ที่ชัดเจนพอที่จะใช้ศึกษาฤทธิ์ของสารชนิดต่าง ๆ เหล่านี้ได้เช่นกัน

ทางเดินอาหารของสัตว์ที่ยังมีชีวิตอยู่จะมีทั้ง parasympathetic nerve และ sympathetic nerve จากภายนอกมาควบคุมการทำงานร่วมกับระบบประสาทภายในทางเดินอาหาร แต่เมื่อมีการแยกเอาชิ้นส่วนของทางเดินอาหารออกมาแล้วจะเหลือเพียงแต่ระบบประสาทภายในกล้ามเนื้อเรียบ ซึ่งเรียกว่า enteric nervous system เท่านั้นที่มาควบคุมการเคลื่อนไหวและการหลั่งสารของชิ้นส่วนของทางเดินอาหารนั้น โดย enteric nervous system ในผนังทางเดินอาหารจะมีเซลล์ประสาทซึ่งมีใยประสาทเชื่อมต่อกันอยู่มากมาย ร่างแหประสาทที่อยู่ใต้เยื่อเมือก เรียกว่า submucosal plexus ส่วนร่างแหที่อยู่ระหว่างชั้นกล้ามเนื้อเรียบที่เรียงตัวแบบวงกลมและชั้นกล้ามเนื้อเรียบที่เรียงตัวตามยาวเรียกว่า myenteric plexus เซลล์ประสาทที่อยู่ในร่างแหประสาทจะติดต่อกันโดยมีเส้นใยรับความรู้สึกนำเข้า และมีเซลล์ประสาทที่นำสัญญาณประสาทออกไปยังเซลล์กล้ามเนื้อเรียบและเซลล์ที่มีการหลั่งสารเพื่อสร้างขึ้นเป็น reflex arc ภายในผนังทางเดินอาหาร ดังนั้นร่างแหประสาท myenteric plexus และ submucosal plexus จึงสามารถทำงานได้โดยไม่ต้องมีสัญญาณประสาทจากภายนอกทางเดินอาหาร

เซลล์กล้ามเนื้อเรียบในบริเวณทางเดินอาหารมีคุณสมบัติที่ยอมให้ ion ต่าง ๆ เข้าสู่เซลล์ได้ง่าย (highly permeable to ion) ทำให้ resting potential ของเซลล์สูงขึ้นเข้าใกล้ระดับ threshold ทำให้เกิดความต่างศักย์ไฟฟ้าที่เยื่อเซลล์ขณะพักเกิดขึ้นเป็นจังหวะ เรียกว่า slow waves หรือ basic electrical rhythm มีลักษณะเป็นคลื่นเล็ก ๆ เกิดขึ้นอย่างช้า ๆ เป็นจังหวะติดต่อกันไป และเนื่องจากเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของ

ทางเดินอาหารติดต่อกันด้วย gap junction จึงทำให้กลุ่มเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของทางเดินอาหารสามารถเกิด spontaneous contraction ตามจังหวะของ slow wave นี้ได้ ปกติส่วนของลำไส้เล็ก duodenum จะมีความถี่ในการหดตัวสูงกว่าส่วน jejunum และ ileum ในคน slow wave ของ duodenum เกิดขึ้นประมาณ 12 ครั้งต่อนาที (7 ครั้งต่อนาทีใน ileum) ขนาดและความถี่ของ slow wave จะถูกเปลี่ยนแปลงได้โดยทั้งสัญญาณประสาทจากเส้นประสาทภายในและภายนอก โดยทั่วไปการกระตุ้น sympathetic nerve จะลดขนาดของ slow wave ขณะที่การกระตุ้น parasympathetic nerve จะเพิ่มขนาดของ slow wave

นอกจากระบบประสาทภายในและภายนอกแล้ว การเคลื่อนไหวและการหลั่งสารของทางเดินอาหารยังถูกควบคุมด้วยสารสื่อประสาท เช่น acetylcholine, serotonin, histamine, prostaglandins รวมทั้ง hormone ต่าง ๆ อีกด้วย สารดังกล่าวนี้ออกฤทธิ์ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอัตราเร็วและความแรงของการหดตัว โดยไปทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการเข้า-ออกของ ion ต่าง ๆ (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) สู่อุณหภูมิของทางเดินอาหารและ/หรือเปลี่ยนแปลงระดับ second messenger ภายในเซลล์ การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเป็นผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับ Ca^{2+} ภายในเซลล์ ในกรณีที่ Ca^{2+} ภายในเซลล์สูงขึ้นจะทำให้เกิดการสร้าง calcium-calmodulin complex ไปกระตุ้น myosin light chain kinase ให้ไป phosphorylate myosin แล้วจึงสามารถจับกับ actin เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อได้ ในทางตรงข้ามการกระตุ้น myosin phosphatase (เอนไซม์หมายเลข ① ในรูปที่ 4.1) จะไปตัดหมู่ phosphate ออกทำให้ myosin หลุดจาก actin ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัวและพร้อมที่จะถูก phosphorylate เพื่อหดตัวในรอบต่อไป



รูปที่ 4-1 กลไกการควบคุมการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ การหดตัวของกล้ามเนื้อถูกกระตุ้นโดยการเพิ่มขึ้นของ calcium ภายในเซลล์ จากนั้น calcium เข้าจับกับ calmodulin เกิดเป็น complex ขึ้น แล้วไปเปลี่ยนให้ myosin light chain kinase ให้เป็น active form (MLCK*) ซึ่งจะไป phosphorylate (เติมหมู่ฟอสเฟต) ให้กับ myosin light chain ทำให้ myosin เกิด interaction กับ actin ได้ เอนไซม์ phosphatase (①) ทำหน้าที่ในการตัด phosphate ออกทำให้ myosin หลุดจาก actin ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัวและพร้อมที่จะถูก phosphorylate เพื่อหดตัวในรอบต่อไป

ที่มา : Katzung, 2007

การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบสามารถวัดได้ใน 3 ลักษณะ คือ 1) การวัด amplitude หมายถึง ความสูงของ peak ระหว่างการหดตัวและคลายตัว, 2) การวัด frequency หรือความถี่ในการหดและคลายตัว และ 3) การวัด tone ซึ่งหมายถึง ค่าเฉลี่ยของความตึงตัวของกล้ามเนื้อคลายตัว (diastolic tension) ในการทดลองนี้เครื่องมือสามารถวัดค่า amplitude และ frequency ได้โดยตรง แต่สำหรับ tone ของกล้ามเนื้อที่แยกได้จะเป็นค่าเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงเท่านั้น

วัตถุประสงค์ของการทดลอง

1. แสดงให้เห็นการจัดเตรียมชิ้นส่วนของลำไส้ ileum เพื่อการทดลอง
2. อธิบายการควบคุมการทำงานของลำไส้โดยระบบประสาท cholinergic และ adrenergic
3. แสดงให้เห็นผลของยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นหรือยับยั้งต่อ cholinergic receptor หรือ adrenergic receptor

สัตว์ทดลองและอุปกรณ์

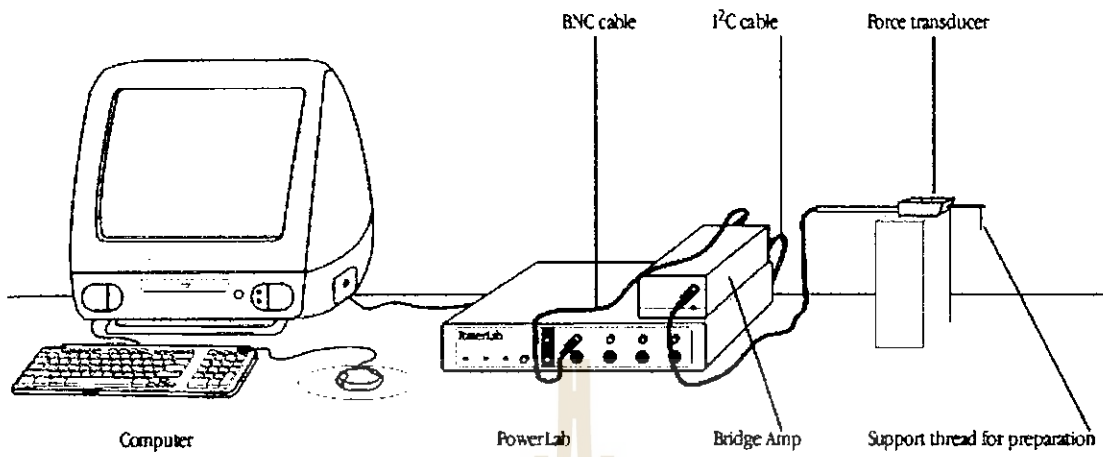
สัตว์ทดลอง : หนูขาว

ยาและสารเคมี :

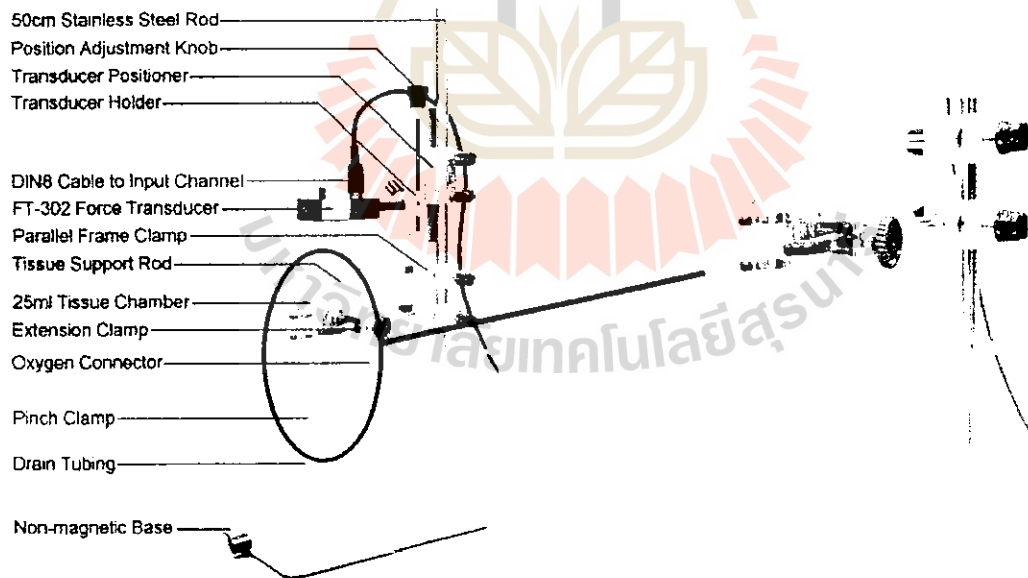
1. Tyrode's solution (137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 12 mM NaHCO₃, 0.4 mM NaH₂PO₄, 5.5 mM D-glucose)
2. HCl 5%
3. Agonist
 - 3.1. Acetylcholine 10 µg/ml in 0.1 mM ascorbic acid
 - 3.2. Epinephrine 0.05%
 - 3.3. Serotonin 1.01%
 - 3.4. Isoproterenol 15 µg/ml
 - 3.5. Clonidine HCl 125 µg/ml
 - 3.6. Phenylephrine HCl 100 µg/ml
4. Antagonist
 - 4.1. Atropine 10 µg/ml in 0.1 mM ascorbic acid
 - 4.2. Yohimbine 15 µg/ml
 - 4.3. Propranolol 125 µg/ml

อุปกรณ์ :

- | | |
|---------------------|--|
| - Polygraph | - Gas (95% O ₂ + 5% CO ₂) |
| - Force transducers | - Electrode |
| - Heater-circulator | - Simulator |
| - Organ bath | |



รูปที่ 4-1 การต่อเครื่องแปลงสัญญาณ (powerLab[®]) เข้ากับ force transducer



รูปที่ 4-2 Organ bath และ force transducer

วิธีทดลอง

1 การเตรียมเนื้อเยื่อ

- 1.1 ทำให้หนูตายโดยการตัดคอ เปิดช่องท้องแยกเอาส่วน ileum มาแช่ใน beaker ซึ่งมี Tyrode's solution และ aerated ด้วย oxygen
- 1.2 ตัด ileum ขนาดประมาณชิ้นละ 2 ซม. ใส่เศษอาหารภายในลำไส้ ออก โดยใช้ Tyrode's solution ฉีดไล่เบา ๆ จากนั้นนำลำไส้ที่เตรียมไว้แล้วมาแขวนใน isolated organ bath ซึ่งต่อเข้ากับ force-displacement transducer และ polygraph
- 1.3 หลังจากการกระตุ้นด้วยสารต่าง ๆ แล้ว ให้ล้างออก 2 ครั้ง เว้นระยะการล้างราว 30 วินาที รอจน base line คงที่จึงเริ่มทำการทดลองลำดับต่อไป

2 การทดลอง

2.1 Spontaneous contractile activity

หลังจากแขวนลำไส้ใน organ bath แล้วรอจน base line คงที่ บันทึก frequency และ amplitude

2.2 Effect of stretch on rat ileum smooth muscle

เพื่อหา spontaneous contraction ของ rat ileum ขณะที่มีการดึงให้ ileum มีความยาวต่าง ๆ กัน ทำโดยใช้ไม้บรรทัดวัดความยาวของ rat ileum ขณะคลายตัวเต็มที่ เมื่อ base line คงที่ บันทึก frequency และ amplitude จากนั้นเพิ่มน้ำหนัก counterweight โดยใช้ดินน้ำมัน วัดความยาวของ rat ileum ให้เพิ่มขึ้นประมาณครึ่งละ 0.5 mm ทั้งหมด 3 ครั้ง บันทึก frequency และ amplitude หลังการเปลี่ยนแปลง

2.3 Effect of Acetylcholine (กระตุ้น M_3)

ปรับความยาวของ rat ileum กลับคืนดังเดิม รอจน base line คงที่ แล้วทำการหยด acetylcholine 0.2 ml ลงใน organ bath ดูผลจนกระทั่งมีการตอบสนองเต็มที่ บันทึก frequency และ amplitude จากนั้นให้ล้างออก 2 ครั้ง เว้นระยะการล้างราว 30 วินาที

2.4 Effect of Atropine (Block M)

เมื่อล้างแล้วรอจนความสูงของการตอบสนองกลับมาใกล้เคียง baseline ตามข้อ 2.1 และการตอบสนองกลับมาใกล้เคียงปกติ แล้วทำการหยด atropine 0.2 ml ทิ้งไว้ 10 นาที แล้วหลังจากนั้นหยด acetylcholine 0.2 ml สังเกตผลการทดลอง

2.5 Effect of Epinephrine (กระตุ้น adrenergic)

เมื่อล้างแล้วรอจนความสูงของการตอบสนองกลับมาใกล้เคียง baseline ตามข้อ 2.1 ทำการหยด epinephrine 0.2 ml ลงใน organ bath ดูผล บันทึก frequency และ amplitude จากนั้นให้ล้างออก 2 ครั้ง เว้นระยะการล้างราว 20 วินาที

2.6 Effect of Serotonin

เมื่อล้างแล้วรอจนความสูงของการตอบสนองกลับมาใกล้เคียง baseline ตามข้อ 2.1 ทำการหยด serotonin 0.2 ml ลงใน organ bath ดูผล บันทึก frequency และ amplitude จากนั้นให้ล้างออก 2 ครั้ง เว้นระยะการล้างราว 20 วินาที

2.7 Effect of pH

เมื่อล้างแล้วรอจนความสูงของการตอบสนองกลับมาใกล้เคียง baseline ตามข้อ 2.1 ทำการหยด HCl 0.2 ml ลงใน organ bath ทั้งหมด 3 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกันประมาณ 10 วินาที สังเกตผล บันทึก frequency และ amplitude จากนั้นให้ล้างออก 2 ครั้ง เว้นระยะการล้างราว 20 วินาที

2.8 Effect of Isoproterenol

เมื่อล้างแล้วรอจนความสูงของการตอบสนองกลับมาใกล้เคียง baseline ตามข้อ 2.1 กระตุ้นด้วยไฟฟ้าไว้เป็นค่า control ทำการหยด isoproterenol 0.2 ml สังเกตผลที่เกิด แล้วทำการทดลองต่อโดยยังไม่ต้องล้าง isoproterenol ออกโดยการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า หลังจากนั้นหยด acetylcholine 0.2 ml แล้วดูผล

2.9 Effect of Propranolol

เมื่อล้างแล้วรอจนความสูงของการตอบสนองกลับมาใกล้เคียง baseline ตามข้อ 2.1 กระตุ้นด้วยไฟฟ้าไว้เป็นค่า control แล้วทำการหยด propranolol 0.2 ml ทิ้งไว้ 10 นาที แล้วทำการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า สังเกตผล ทำการหยด isoproterenol และ acetylcholine ตามลำดับ

2.10 Effect of Clonidine

เมื่อล้างแล้วรอจนความสูงของการตอบสนองกลับมาใกล้เคียง baseline ตามข้อ 2.1 กระตุ้นด้วยไฟฟ้าไว้เป็นค่า control แล้วทำการหยด clonidine HCl 0.2 ml สังเกตผลที่เกิด แล้วทำการทดลองต่อโดยยังไม่ต้องล้าง clonidine HCl ออกโดยการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า หลังจากนั้นหยด acetylcholine สังเกตผล

2.11 Effect of Yohimbine

เมื่อล้างแล้วรอจนความสูงของการตอบสนองกลับมาใกล้เคียง baseline ตามข้อ 2.1 กระตุ้นด้วยไฟฟ้าไว้เป็นค่า control แล้วทำการหยด yohimbine 0.2 ml ทิ้งไว้ 10 นาที แล้วทำการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า สังเกตผล ทำการหยด clonidine HCl 0.2 ml ทิ้งไว้ 1 นาที แล้วทดลองกระตุ้นด้วยไฟฟ้า

2.12 Effect of Phenylephrine

เมื่อล้างแล้วรอจนความสูงของการตอบสนองกลับมาใกล้เคียง baseline ตามข้อ 2.1 กระตุ้นด้วยไฟฟ้าไว้เป็นค่า control แล้ว ทำการหยด phenylephrine HCl 0.2 ml ทิ้งไว้ 10 นาที ทำการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า สังเกตผล

อภิปรายผลการทดลอง

1. ความตึงตัว (Stretch) มีผลอย่างไรต่อการเคลื่อนไหวของ ileum นำไปอธิบายในเชิงสรีรวิทยาของร่างกายได้อย่างไร
2. ประสาท cholinergic และ adrenergic มีหน้าที่การทำงานทางสรีรวิทยาอย่างไรในลำไส้ และมีปฏิสัมพันธ์กันหรือไม่

3. alpha และ beta adrenergic receptor มีบทบาทอย่างไรต่อการควบคุมการทำงานของลำไส้ การทดลองใดที่อธิบายบทบาทดังกล่าว
4. จากการทดลอง นอกจากเส้นประสาท sympathetic และ parasympathetic แล้วมีปัจจัยอื่นอะไรอีกที่มีผลต่อการเคลื่อนไหวของ ileum

เอกสารอ้างอิง

Katzung BG. Vasodilators & the treatment of angina pectoris. In : Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 10th edition, New York : McGraw-Hill, 2007; 159-181.

Kitchen I, Textbook of in vitro practical pharmacology. Blackwell Scientific Publication, London, 1984: 54-70.

Staff of the Department of Pharmacology, University of Edinburgh. Pharmacological Experiment on Isolated Preparations. Churchill Livingstone, 1970: 58-111.

ปฏิบัติการและกรณีศึกษา วิชาเภสัชวิทยา 1 (366 316) สำหรับนักศึกษาคณะเภสัชศาสตร์ ชั้นปีที่ 3 ประจำปีภาคต้น ปีการศึกษา 2547: หน้า 25-28.

สรีรวิทยา ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 3. คณะจารย์ภาควิชาสรีรวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. บริษัท เทกแอนด์เจอร์นัล พับลิเคชั่น จำกัด, กรุงเทพฯ, 2545: หน้า 254-259.

รายงานบทปฏิบัติการที่ 3
ผลของยาต่อกล้ามเนื้อเรียบของลำไส้

(Effects of Drugs on Isolated Gastrointestinal Smooth Muscle)

ชื่อ-สกุล น.ศ. 1. รหัส B วัน..... กลุ่มที่

สมาชิกกลุ่ม 2. รหัส B

2. รหัส B

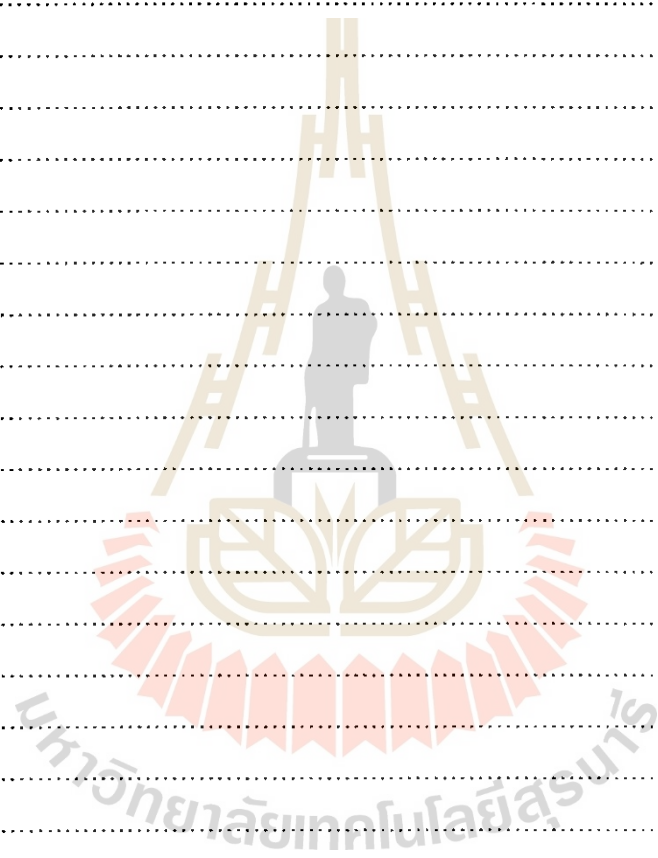
3. รหัส B

4. รหัส B

5. รหัส B

ผลการทดลอง

ตัวกระตุ้น		การตอบสนอง (mm)	
		Amplitude	Frequency
1. Stretch	เริ่มต้น mm.
 mm.
 mm.
 mm.
2. Acetylcholine	
3. Control	
Atropine	
Acetylcholine	
4. Control	
Epinephrine	
5. Control	
Serotonin	
6. Control	
ลด pH (ครั้งที่ 1)	
ลด pH (ครั้งที่ 2)	
ลด pH (ครั้งที่ 3)	



บทที่ 7

กรณีศึกษา : พิษของยาและการรักษาผู้ได้รับสารพิษ

(Case Study : Drug Toxicity and Management of Poisoned Patient)

ผศ. ภกญ. ดร. นวลน้อย จุฑะพงษ์

บทนำ

ในชีวิตประจำวัน มนุษย์มีโอกาสสัมผัสกับสารเคมีต่าง ๆ มากมายในสิ่งแวดล้อม ไม่ว่าจะเป็นโดยการหายใจ การรับประทานอาหารหรือน้ำที่ปนเปื้อนสารเคมี หรือจากการดูดซึมผ่านทางผิวหนัง วิชาพิษวิทยา (Toxicology) เป็นการศึกษาผลของสารเคมีเหล่านี้ที่ก่อให้เกิดพิษต่อสิ่งมีชีวิต อย่างไรก็ตามในทางการแพทย์ นักพิษวิทยามักจะมุ่งเน้นไปที่พิษและฤทธิ์อันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในคนที่ได้รับยาหรือสารเคมีอื่น ๆ ที่ใช้ในทางการแพทย์ เพื่อแสดงถึงความปลอดภัยและอันตรายที่จะเกิดจากการใช้ยาและสารเคมีนั้น ๆ

การตายที่เกิดจากการได้รับสารพิษเฉียบพลันที่เกิดขึ้นในผู้ใหญ่ โดยมากมักจะเกิดการจ้องใจ รับประทานยาหรือสารพิษเกินขนาดเพื่อเจตนาฆ่าตัวตาย ส่วนในเด็กมักจะเป็นการรับประทานยาหรือสารพิษในบ้านโดยอุบัติเหตุ ดังนั้นการเก็บยาและสารพิษไว้ในที่ปลอดภัยรวมทั้งการออกแบบภาชนะบรรจุยาแบบป้องกันไม่ให้เกิดเปิดได้โดยง่าย ช่วยลดอัตราการได้รับพิษในเด็กเล็กได้

อย่างไรก็ตาม แม้ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษในปริมาณมากและเกิดอาการพิษอย่างรุนแรง การรักษาอย่างรวดเร็วและถูกวิธีก็ทำให้สามารถรักษาชีวิตของผู้ป่วยไว้ได้ ในกรณีเช่นนี้พบอัตราการเสียชีวิตได้น้อยมาก โดยทั่วไปความจำเป็นเร่งด่วนมักจะเกี่ยวข้องกับการจัดการรักษาภาวะหายใจล้มเหลว การรักษาความดันโลหิตต่ำให้กลับคืนสู่ภาวะปกติ การรักษาอาการชัก และการควบคุมอุณหภูมิของร่างกายให้เป็นปกติ ทั้งหมดนี้จะช่วยทำให้ผู้ป่วยที่ถูกนำส่งมาถึงมือแพทย์สามารถรอดชีวิตได้

Toxicokinetics and Toxicodynamics

หลักการของ toxicokinetics และ toxicodynamics นั้นจะมีหลักการคล้ายคลึงกับ pharmacokinetics และ pharmacodynamics โดยคำว่า toxicokinetics หมายถึง การศึกษาเกี่ยวกับ absorption, distribution, excretion และ metabolism ของสารพิษหรือยาในขนาดที่ทำให้เกิดพิษ รวมทั้ง metabolite ของสารพิษและยานั้น ๆ ส่วนคำว่า toxicodynamics ก็จะหมายถึงอันตรายหรือพิษของสารดังกล่าวต่อการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่า toxicokinetics จะมีหลักการทั่วไปคล้ายคลึงกับ pharmacokinetics แต่ก็ยังมีความแตกต่างกันในบางประการ แต่สำหรับ toxicodynamics และ pharmacodynamics นั้นไม่ค่อยมีแตกต่างกันมากนักเมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง toxicokinetics กับ pharmacokinetics

ในกรณีของ toxicokinetics สิ่งที่สำคัญที่จะต้องกล่าวถึงเป็นพิเศษ ได้แก่ volume of distribution (V_d) ซึ่งหมายถึง ปริมาตรสมมุติของของเหลวที่ยา (หรือสารพิษ) เข้าไปละลายอยู่ในร่างกาย ในแง่ของ

toxicokinetics ยาหรือสารที่มี V_d มากจะหมายถึงยาไม่พร้อมที่จะถูกขจัดออกจากเลือดได้โดยง่าย เช่นในการทำ hemodialysis ยกตัวอย่างเช่น ยาที่มี V_d มาก ($> 5 \text{ L/kg}$) ได้แก่ ยากลุ่ม antidepressant, antipsychotics, ยาด้านมาลาเรีย, ยากลุ่ม narcotics, propranolol และ verapamil ส่วนยาที่มี V_d น้อย ($< 1 \text{ L/kg}$) ได้แก่ salicylate, ethanol, phenobarbital, lithium, valproic acid และ phenytoin เป็นต้น

ในการขจัดยาออกจากร่างกายจำเป็นจะต้องทราบอัตราการขับออกของยา ซึ่งคำว่า clearance หมายถึง ปริมาตรของ plasma ที่ร่างกายสามารถขจัดยาหรือสารออกไปในหนึ่งหน่วยเวลา การขับยาออกจาก plasma ของยาส่วนใหญ่มักจะเป็นผลรวมของขับยาออกทางไตและ metabolism ของตับ ดังนั้นในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษหรือยาเกินขนาดจำเป็นจะต้องคำนึงถึง clearance ของแต่ละอวัยวะว่ามีสัดส่วนอย่างไรกับ total clearance ในการกำจัดยา ตัวอย่างเช่น หาก 95% ของยาหรือสารพิษถูกขจัดออกโดยตับ และ 5% ถูกขจัดออกทางไต ดังนั้นการเพิ่มความเข้มข้นของสารพิษในปัสสาวะแทบจะไม่มีผลต่อผลรวมของการขับออกของยาเลย

สิ่งสำคัญที่จะต้องคำนึงถึงในกรณีของการได้รับยาเกินขนาด คือ ขบวนการ pharmacokinetics จะเปลี่ยนแปลงไป ตัวอย่างเช่น การแตกตัวและละลายของยาในกระเพาะอาหารจะช้ารวมทั้ง gastric emptying time ที่ยาวขึ้น จะทำให้การดูดซึมยาช้าลง ยาอาจขึ้นสู่ระดับสูงสุดช้าลง สารพิษอาจไปทำลาย epithelial cell ในทางเดินอาหารแล้วเพิ่มการดูดซึม และหากยาหรือสารพิษมีขนาดสูงเกินกว่าที่ตับจะสามารถเปลี่ยนแปลงได้ ยาจะถูกปล่อยเข้าสู่กระแสเลือดได้มากขึ้น และเนื่องจากระดับยาในเลือดสูงมากจนเกินความสามารถในการจับของ plasma protein ยาในรูปอิสระจะมีจำนวนมากขึ้น ทำให้เกิดพิษได้มากขึ้นอีก ยาระดับปกติที่ใช้ในการรักษานั้นจะมีอัตราการขับออกเป็นแบบ first-order kinetics หมายถึงอัตราการขับออกเป็นอัตราส่วนโดยตรงกับความเข้มข้นของยาใน plasma แต่ถ้าความเข้มข้นของยาใน plasma มีสูงเกินไป normal metabolism จะอิ่มตัว (saturation) ดังนั้นอัตราการขับออกของยาจะเปลี่ยนไปเป็นแบบ zero-order kinetics คืออัตราการขับออกจะคงที่ไม่เพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของยาในเลือดอีกต่อไป ซึ่งหมายถึงครึ่งชีวิตของยาจะนานขึ้นและเพิ่มความเข้มข้นของยา

ในแง่ของ toxicodynamics พบว่ามียาจำนวนมากที่พิษบางอย่างแตกต่างอย่างมากจากผลในการรักษา เช่น พิษที่เกิดจากยาที่มีฤทธิ์ atropine-like effect อันได้แก่ ยากลุ่ม tricyclic antidepressant จะทำให้เหงื่อออกน้อยลง ทำให้ร่างกายระบายความร้อนได้ยาก นอกจากนั้นยายังไปกระตุ้นกล้ามเนื้อ ทำให้เกิดการชัก ซึ่งจะทำให้เกิดการผลิตความร้อนออกมาเพิ่มขึ้น ซึ่งจะก่อให้เกิดไข้สูงจนทำให้ผู้ป่วยตายได้ (lethal hyperpyrexia) หรือในกรณีของยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น β -blocker และ calcium channel blocker ไม่ได้มีผลเพียงแต่หน้าที่ของหัวใจเท่านั้น แต่จะมีผลต่อหน้าที่ของอวัยวะอื่น ๆ ทุกอวัยวะที่หน้าที่ของมันเกี่ยวข้องกับเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะนั้น ที่สำคัญได้แก่ หน้าที่ในการขจัดสารพิษของไตและตับด้วย

อาการที่พบบ่อยในผู้ได้รับสารพิษเฉียบพลัน

ความเข้าใจกลไกที่ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษจนกระทั่งมีผลทำให้ถึงกับเสียชีวิตจะช่วยให้แพทย์สามารถรักษาผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพ สารพิษจำนวนมากมีผลไปก่อกำเนิดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้ผู้ป่วยสลบและเกิดอาการโคม่า ทำให้สูญเสีย airway protective reflex และ respiratory

drive ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยตายด้วยอาการอดตันของทางเดินหายใจเนื่องจากลิ้นแข็งอุดขวางทางเดินหายใจ สำล็กอาหารจากกระเพาะอาหารเข้าไปในหลอดลม และทำให้เกิดการหายใจล้มเหลว ลักษณะเช่นนี้เป็นอาการที่เกิดขึ้นบ่อยในผู้ป่วยที่ใช้ ยาเสพติดกลุ่ม narcotics หรือยานอนหลับ เช่น ยากลุ่ม barbiturate รวมทั้งการดื่ม alcohol เกินขนาด

อวัยวะที่มักเกิดความเป็นพิษขึ้นคือระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำอันเนื่องมาจากหลายสาเหตุ เช่น ยาหรือสารพิษมีฤทธิ์กดการบีบตัวของหัวใจ ทำให้เกิด hypovolemia ซึ่งเป็นผลจากการอาเจียนหรือท้องเสีย ทำให้เกิด peripheral vascular collapse เนื่องจากการปิดกั้น α -adrenergic receptor ส่งผลให้ร่างกายไม่สามารถควบคุม vascular tone ได้ หรือการเกิด cardiac arrhythmia นอกจากนี้ยาหรือสารพิษอาจทำให้เกิด hyperthermia หรือ hypothermia ซึ่งล้วนแล้วแต่ส่งผลให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำได้ทั้งสิ้น ยาหรือสารพิษหลายตัวที่ส่งผลให้หัวใจเกิดการเต้นผิดจังหวะจนกระทั่งทำให้ตายได้ ได้แก่ ephedrine, amphetamine, cocaine, digitalis และ theophylline เป็นต้น ส่วนยาที่ไม่ค่อยมีผลต่อการทำงานของหัวใจมากนักได้แก่ tricyclic antidepressant, antihistamine และ ยากลุ่ม opioid บางตัว เป็นต้น

ผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษอาจเกิด cellular hypoxia ทั้ง ๆ ที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ออกซิเจนอยู่ หากสารพิษที่ได้รับได้แก่ cyanide, hydrogen sulfide, carbon monoxide หรือสารพิษอื่น ๆ ที่มีผลต่อการส่งผ่านหรือใช้ออกซิเจนในระดับเซลล์ จะทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการ tachycardia, hypotension และ severe lactic acidosis และหัวใจเกิด ischemia ได้

ยาหรือสารพิษบางชนิดมีฤทธิ์ทำให้เกิดอาการชัก (seizure), muscular hyperactivity และ กล้ามเนื้อแข็ง ซึ่งจะส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ผู้ป่วยที่เกิดการชักจะทำให้ไม่สามารถหายใจได้ปกติ ทำให้เกิดการขาดอากาศ (hypoxia) และสมองถูกทำลาย และ muscular hyperactivity ส่งผลให้เกิด hyperthermia ทำให้เกิดการสลายตัวของกล้ามเนื้อและเกิด myoglobinuria ตามด้วย renal failure และ lactic acidosis ยากลุ่มที่ทำให้เกิดอาการเหล่านี้ได้แก่ antidepressant, isoniazid (INH), diphenhydramine, cocaine และ amphetamine

ระบบอวัยวะของร่างกายอื่น ๆ นอกเหนือจากที่กล่าวมาแล้ว มักจะถูกทำลายในระยะต่อมาภายหลัง (delayed in onset) ซึ่งได้แก่ paraquat ซึ่งเป็นยาฆ่าวัชพืชมีฤทธิ์ทำลายปอด ทำให้เกิด pulmonary fibrosis หลังจากได้รับสารในหลายวันต่อมา ยา paracetamol มีผลต่อดับทำให้เกิด massive hepatic necrosis หรือ สารพิษในเห็ด ส่งผลให้เกิด hepatic encephalopathy และตายภายใน $\geq 48-72$ ชั่วโมงหลังการรับประทาน หากไม่ได้รับการรักษา

นอกจากพิษโดยตรงที่จะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตแล้ว สารพิษอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนถึงโรงพยาบาลเนื่องจากยาหรือสารพิษนั้นทำให้ผู้ป่วยแสดงพฤติกรรมที่ทำให้ร่างกายบาดเจ็บ เช่นการดื่ม alcohol หรือยากลุ่ม sedative-hypnotic drug ซึ่งมักจะพบผู้ป่วยจำนวนมากเสียชีวิตจากอุบัติเหตุในการขับขี่ และในกรณีที่ผู้ป่วยใช้ยาที่มีฤทธิ์หลอนประสาท เช่น phencyclidine (PCP) หรือ LSD อาจตายจากการตกจากที่สูง เนื่องจากเกิดอาการหลอนประสาทที่ทำให้คิดว่าตนเองบินได้

การรักษาขั้นต้นในผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ

การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษซึ่งมีอาการไม่รู้สีกตัว (coma) หรือ ชัก หรือเกิดการเปลี่ยนแปลงที่สมองและจิตใจ ในขั้นแรกควรจะได้รับการรักษาในทำนองเดียวกันไม่ว่าผู้ป่วยจะได้รับสารพิษชนิดใดมา ความพยายามที่จะค้นหาว่าผู้ป่วยได้รับพิษชนิดใด จะต้องทำหลังจากให้การรักษาเพื่อช่วยชีวิตผู้ป่วยก่อน โดยอาศัยหลักการเบื้องต้น ABCDs ดังต่อไปนี้

A = airway หมายถึง การกำจัดเอาเศษอาหาร อาเจียน หรือสิ่งใดก็ตามที่อาจจะไปขัดขวางทางเดินหายใจออกก่อน และอาจใช้ oral airway หรือ endotracheal tube สอดเพื่อช่วยหายใจสะดวกขึ้น ให้ผู้ป่วยนอนตะแคงข้างเพื่อไม่ให้ลิ้นไปอุดหลอดลม

B = breathing หมายถึง วัดอัตราการหายใจอาจจะด้วยการสังเกตการหายใจ หรือใช้เครื่องวัด oximetry หรือวัด arterial blood gas ผู้ป่วยที่มีปัญหาขาดอากาศหายใจ ควรใส่ tube ช่วยหายใจ หรือใช้เครื่องช่วยหายใจในรายที่รุนแรง

C = circulation หมายถึง ต้องมีการวัดอัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต อัตราการขับปัสสาวะ ประเมินปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงที่บริเวณ peripheral มีการสอดเข็มที่บริเวณเส้นเลือดดำ (intravenous line) เพื่อสะดวกในการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจหาปริมาณ glucose และการตรวจอื่น ๆ ที่จำเป็น

D = dextrose หมายถึง หมายถึงการให้ dextrose ในผู้ป่วยทุกรายที่มีอาการเกี่ยวกับ mental (นอกจากจะมีผลจากการตรวจน้ำตาลในเลือดแล้วว่าไม่อยู่ในภาวะ hypoglycemia) โดยให้ 25 g IV (50% dextrose solution) ในผู้ใหญ่ และ 0.5 g/kg ในเด็ก (2 ml/kg ของ 25% dextrose) เนื่องจากอาการที่เกิดขึ้นกับสมองในภาวะ hypoglycemia มีความคล้ายคลึงกับการได้รับสารพิษมาก ไม่มีวิธีที่จะแยกผู้ป่วยสองกลุ่มนี้ได้ด้วยการสังเกตอาการหรือการตรวจอย่างง่าย อีกประการหนึ่งคือการได้รับสารพิษอาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะ hypoglycemia ก็ได้

หลังจากทำการรักษาในขั้นต้นเพื่อรักษาชีวิตผู้ป่วยไว้แล้ว ในขั้นต่อไปแพทย์สามารถทำการตรวจวิเคราะห์โดยใช้วิธีซักประวัติ (history) และตรวจอาการต่าง ๆ ของร่างกาย (physical examination) ซึ่งข้อมูลเหล่านี้เป็นสิ่งที่จะช่วยหาเบาะแสว่าสารที่ผู้ป่วยได้รับเกินขนาดนั้นน่าจะเป็นสารชนิดใด อันได้แก่

1. **Vital sign** ได้แก่ ความดันโลหิต (blood pressure), อัตราการเต้นของหัวใจ (pulse), อัตราการหายใจ (respiration), อุณหภูมิของร่างกาย (temperature) อาการที่เกี่ยวกับ vital sign เมื่อได้รับยาหรือสารพิษเกินขนาด ได้แก่
 - a. ความดันโลหิตสูง และ tachycardia เมื่อได้รับยาเสพติดกลุ่ม amphetamine, cocaine หรือยาหรือสารที่ออกฤทธิ์เป็น antimuscarinic เกินขนาด
 - b. ความดันโลหิตต่ำ และ bradycardia เมื่อได้รับยากลุ่ม calcium channel blocker, β -blocker, clonidine และ sedative-hypnotic เกินขนาด
 - c. ความดันโลหิตต่ำ ร่วมกับ tachycardia เมื่อผู้ป่วยได้รับ tricyclic antidepressant, trazodone, vasodilator หรือ β -agonist เกินขนาด

- d. อัตราการหายใจเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับ salicylate, carbon monoxide, สารที่ทำให้เกิด metabolic acidosis หรือทำให้เกิด cellular asphyxia
 - e. Hyperthermia อาจเกิดขึ้นเมื่อได้รับยากลุ่ม sympathomimetics, anticholinergic, salicylate หรือยาที่ทำให้เกิดการชัก
 - f. Hypothermia จะเกิดขึ้นได้หากผู้ป่วยได้รับยากลุ่มที่ออกฤทธิ์กดประสาท โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากผู้ป่วยอยู่ในสภาพอากาศที่หนาวเย็น
2. **Eye** การตรวจสภาพและการทำงานของตาเป็นข้อมูลสำคัญที่มีค่าในการช่วยบอกถึงข้อมูลของสารพิษ ได้แก่
- a. ม่านตาหดตัว (Constriction of pupil หรือ miosis) เป็นอาการทั่วไปของการได้รับยาเกินขนาดของสารกลุ่ม opioid, clonidine, phenothiazine, cholinesterase inhibitor (organophosphate pesticide) และ ผู้ป่วยอาจหมดความรู้สึกด้วยหากได้รับยากลุ่ม sedative
 - b. ม่านตาขยายตัว (Dilation of pupil หรือ midriasis) เป็นอาการทั่วไปของการได้รับยาเกินขนาดของสารกลุ่ม amphetamine, cocaine, LSD, atropine หรือ anticholinergic
 - c. Horizontal nystagmus เป็นอาการทั่วไปที่พบเมื่อได้รับยา phenytoin, alcohol, barbiturate และ sedatives อื่น ๆ
 - d. Vertical and horizontal nystagmus พบในผู้ป่วยที่ได้รับ phencyclidine เกินขนาด
 - e. Ptosis และ ophthalmoplegia เป็นลักษณะเฉพาะที่พบได้เมื่อผู้ป่วยได้รับสารพิษจากแบคทีเรียที่ชื่อ botulinum ซึ่งทำให้เกิดกลุ่มอาการที่เรียกว่า botulism
3. **Mouth** อาจพบผู้ป่วยมีอาการปากไหม้เนื่องจากสารพิษอาจมีฤทธิ์กัด อาจพบรอยดำจากเขม่าควัน หรืออาจได้กลิ่นสาร เช่น alcohol, hydrocarbon solvent, ammonia หรือ cyanide
4. **Skin** ผู้ป่วยที่ได้รับ atropine หรือ สารที่มีฤทธิ์ antimuscarinic อื่น ๆ จะพบบ่อย ๆ ว่า มีผื่นแดงร้อนที่ผิวหนัง ส่วนผู้ที่ได้รับ organophosphate, nicotine หรือยากลุ่ม sympathomimetic อาจสังเกตได้ว่าผู้ป่วยมีผิวหนังเขียวคล้ำ (cyanosis) เนื่องจากมีภาวะ methemoglobinemia หรือผู้ป่วยอาจมีตัวเหลือง (icterus) เนื่องจากเกิด hepatic necrosis จากการได้รับ paracetamol เกินขนาด หรือได้รับสารพิษจากเห็ด *Amanita phalloides*
5. **Abdomen** การตรวจสภาพของท้องอาจจะทำให้พบการอุดตันของทางเดินอาหารซึ่งเป็นอาการทั่วไปหากได้รับ หรือ สารที่มีฤทธิ์ antimuscarinic, opioid หรือ sedatives ส่วนอาการที่ทางเดินอาหารบีบตัวเคลื่อนไหวมากผิดปกติ ทำให้มี hyperactive bowel sound, ปวดเกร็ง (abdominal cramping), ท้องเสีย มักจะพบได้เมื่อได้รับสารพิษกลุ่ม organophosphate, ion, arsenic, theophylline และสารพิษจากเห็ด *A. phalloides* และ *A. muscaria*
6. **Nervous system** การตรวจทางสมองพบว่ามีความสำคัญมากในการระบุว่าเป็นอาการของการได้รับสารพิษ เช่น อาการชักที่เกิดจาก focal seizure หรือ motor deficits เป็นอาการที่เกิดจาก

ความกระตือรือร้นให้บาดเจ็บมากกว่าเกิดจากการได้รับสารพิษ อาการทางสมองที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษหรือยาเกินขนาดได้แก่

- a. Nystagma, dysarthria (พูดติดอ่าง), ataxia (เดินโซเซ) พบเมื่อมีการใช้ phenytoin, carbamazepine, alcohol และ sedatives อื่น ๆ
- b. กล้ามเนื้อกระตุกและหดเกร็ง (twitching and muscular hyperactivity) พบใน Atropine, cocaine, anticholinergic และ sympathomimetic drug เกินขนาด กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (muscular rigidity) พบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับ haloperidol, antipsychotic drug และ strychnine
- c. อาการชัก พบใน antidepressant, cocaine, amphetamine, theophylline, isoniazid และ diphenhydramine
- d. Flaccid coma หมดสติและไม่มี reflex ตอบสนอง พบได้ในการใช้ยาที่มีฤทธิ์กดประสาท เช่น sedative-hypnotics เกินขนาด ซึ่งอาจเป็นสาเหตุทำให้สมองตายได้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการใช้เทคนิคภาพถ่าย

ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ที่มีประโยชน์ต่อการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยาหรือสารพิษได้แก่

1. **Arterial blood gas** หากผู้ป่วยอยู่ในสภาพ hypoventilation จะทำให้ปริมาณ CO_2 ในเลือดสูงและปริมาณ O_2 ในเลือดต่ำ ซึ่งอาจจะเป็นสาเหตุจากสารพิษไปทำให้เกิดน้ำคั่งในปอด ซึ่งจะก่อให้เกิดภาวะ metabolic acidosis อย่างไรก็ตาม Arterial blood gas จะเป็นตัวบอกระดับปริมาณ O_2 ในเลือดเท่านั้นไม่สามารถบอกระดับปริมาณ oxyhemoglobin ได้ เช่นในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก carbon monoxide จะมีค่า PO_2 ปกติ
2. **Electrolyte** ต้องมีการตรวจวัดปริมาณ sodium, potassium, chloride และ bicarbonate เมื่อคำนวณ anion gap แล้วไม่ควรเกิน 12-16 mEq/L ซึ่งหากเกินมากอาจเป็นไปได้ว่าเกิดจาก lactate ซึ่งหมายความว่าผู้ป่วยอาจจะเกิด metabolic acidosis ซึ่งเกิดได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่ diabetic ketoacidosis, renal failure เป็นต้น ยาที่ชักนำให้เกิด metabolic acidosis ได้ ได้แก่ aspirin, metformin, methanol, ethylene glycol, isoniazid และ iron การเปลี่ยนแปลงระดับของ serum potassium มีความสำคัญเพราะอาจทำให้เกิดอันตรายต่อร่างกายโดยทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ ยาที่มีผลทำให้เกิด hyperkalemia ทั้ง ๆ ที่หน้าที่ของไตปกติ ได้แก่ ตัว potassium เอง, β -blocker, digitalis, potassium sparing diuretics รวมทั้ง fluoride ส่วนยาที่ทำให้เกิด hypokalemia ได้แก่ barium, β -agonist, caffeine, theophylline, thiazide และ loop diuretics
3. **Renal function test** เนื่องจากสารพิษสามารถทำลายไตได้ซึ่งอาจเกิดจากผลของสารพิษโดยตรงหรือจากภาวะไตวาย เนื่องจากการช็อคหรือจากภาวะ myoglobinuria สิ่งที่จะต้องตรวจวัดได้แก่ ระดับ nitrogen และ creatinine หากมีการเพิ่มขึ้นของ serum creatine kinase และ myoglobin นั้นหมายถึงน่าจะมี muscle necrosis ซึ่งอาจจะเนื่องมาจากการชักหรือการเกิดการแข็งตัวของกล้ามเนื้อ นอกจากนั้นหากพบ oxalate crystal ในปัสสาวะแสดงว่าผู้ป่วยอาจได้รับ

ethylene glycol (สารที่ใช้ใสในหม้อน้ำรถเพื่อป้องกันการแข็งตัวของน้ำในหม้อน้ำเวลาฤดูหนาวในประเทศที่อากาศหนาวจัด)

4. **Serum osmolality** ค่าปกติอยู่ระหว่าง 280-290 mOsm/L ซึ่งปกติแล้วขึ้นกับปริมาณ sodium, glucose และ blood urea nitrogen (BUN) ซึ่งคำนวณได้จากสูตร

$$2 \times \text{Na}^+(\text{meq/L}) + \frac{\text{Glucose}(\text{mg/dL})}{18} + \frac{\text{BUN}(\text{mg/dL})}{3}$$

ในกรณีของผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก ethanol หรือ alcohol ชนิดอื่น ๆ ก็จะทำให้เกิด osmolality gap เนื่องจากไม่ได้เอาสารเหล่านี้เข้าไปคำนวณ เช่น หากได้รับพิษจาก ethanol แล้ววัดปริมาณ ethanol ได้ 350 mg/dL จะทำให้เกิด osmolality gap 75 mOsm/L, หรือ methanol 80 mg/dL จะทำให้เกิด osmolality gap 25 mOsm/L หรือ isopropanol 350 mg/dL จะทำให้เกิด osmolality gap 60 mOsm/L เป็นต้น

5. **Electrocardiogram** ยากลุ่ม tricyclic antidepressant และ quinidine ในขนาดที่ทำให้เกิดพิษจะทำให้ QRS complex ยาวขึ้นมากกว่า 100 millisecond และทำให้ QT_c ยาวขึ้นมากกว่า 440 millisecond (torsades de pointe) นอกจากนี้ยาที่ทำให้ QT_c ยาวขึ้น ได้แก่ antipsychotic drug, lithium และ arsenic ยาที่ทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ ได้แก่ cardiac glycoside, carbon monoxide ทำให้เกิด hypoxemia มีผลให้เกิด ischemia และสังเกตเห็นได้ใน electrocardiogram
6. **Imaging finding** การถ่ายภาพในช่องท้องอาจช่วยได้ในกรณีที่ยาเม็ดหรือสารอาจทึบแสง เช่น Fe หรือ potassium ทำให้สามารถวินิจฉัยได้ว่าผู้ป่วยได้รับสารพิษมา การ x-ray ปอดอาจช่วยให้เห็นพยาธิสภาพของปอดเช่น aspiration pneumonia, hydrocarbon pneumonia, pulmonary edema หากสงสัยว่ามีการบาดเจ็บในส่วนของสมอง อาจจำเป็นต้องทำ computed tomography (CT)

Toxicology screening test

การทำ toxicological screen หาเพื่อพิสูจน์ว่าผู้ป่วยมาด้วยอาการที่เกิดจากสารพิษตัวใดนั้นไม่ใช่วิธีที่จำเป็นหรือดีที่สุด เนื่องจากต้องใช้เวลาในการตรวจพิสูจน์ อาจเป็นเวลาหลายวัน การตรวจมีราคาแพง และบ่อยครั้งที่ไม่ถูกต้อง และพบว่า การ screen ดังกล่าวไม่รวมการตรวจหาสารที่มีพิษสูงเช่น calcium channel blocker, blocker และ isoniazid ดังนั้นการใช้อาการทางคลินิกพร้อมกับผลทางห้องปฏิบัติการทั่วไปเป็นวิธีที่เพียงพอต่อการวินิจฉัยและวางแผนการรักษา การตรวจพิสูจน์ด้วยการ screen ดังกล่าวอาจมีประโยชน์ในการยืนยันเพื่อความมั่นใจว่าได้รับสารพิษนั้น ๆ จริงและการให้แน่ใจว่าสารพิษนั้นจะไม่ทำให้เกิดสมองตาย ไม่ควรให้การรอผลการตรวจพิสูจน์สารพิษมาชะลอการรักษาที่จำเป็นต่อผู้ป่วย

ในกรณีที่มี specific antidote หรือการรักษาด้วยวิธีอื่นบางอย่างเช่น การทำ hemodialysis อาจจำเป็นที่จะต้องตรวจวัดความเข้มข้นของสารพิษในเลือด เช่น ความเข้มข้นของ paracetamol ใน serum จะมีประโยชน์ในการใช้ acetylcysteine ในการรักษาพิษ หรือ ความเข้มข้นใน serum ของ theophylline, carbamazepine, lithium, salicylate, valproic acid และอื่นๆ จะมีประโยชน์ในการทำ hemodialysis เพื่อขจัดสารนั้นออกจากร่างกาย

การขจัดสารพิษออกจากร่างกาย (Decontamination)

A. การขจัดสารพิษออกจากผิวหนัง

หากมีสารพิษเปื้อนเสื้อผ้า ให้ถอดออกทันที นำเสื้อผ้าใส่ถุง 2 ชั้นเพื่อป้องกันไม่ให้สารพิษเปื้อนเสื้อผ้าอันตรายต่อผู้ที่ให้ความช่วยเหลือ และส่งต่อให้ห้องปฏิบัติการเพื่อทำการตรวจวิเคราะห์หากทำได้ ล้างร่างกายผู้ป่วยด้วยน้ำและสบู่

B. การขจัดสารพิษออกจากทางเดินอาหาร

ยังเป็นข้อถกเถียงกันอยู่ถึงวิธีการทำให้ผู้ป่วยอาเจียนหรือการใช้การล้างท้องด้วยวิธี gastric lavage โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเวลาหลังจากการรับประทานสารพิษผ่านไปมากกว่า 1 ชั่วโมงแล้ว ในกรณีดังกล่าว นักพิษวิทยาแนะนำให้ใช้ activated charcoal เพื่อการดูดซับสารพิษที่รับประทานเข้าเพื่อยับยั้งการดูดซึมของสารพิษจะเป็นทางที่ดีกว่า

B1. การทำให้อาเจียน (Emesis) สารที่ใช้ในการกระตุ้นให้อาเจียน ได้แก่ Ipecac syrup ซึ่งมักใช้ในเด็ก และวิธีแนะนำที่สะดวกที่สุดคือ การใช้นิ้วล้วงคอให้อาเจียน การใช้น้ำเกลือ แต่มีข้อห้ามคือหากสารพิษเป็นสารที่ฤทธิ์กัด (corrosive) ไม่แนะนำให้ใช้การทำให้อาเจียน

B2. การล้างท้อง (Gastric lavage) หากผู้ป่วยยังมีสติอยู่หรือสามารถสอด endotracheal tube เพื่อช่วยหายใจได้ ก็สามารถขจัดสารพิษออกโดยใช้การล้างท้องออกมาทางปาก (orogastric) หรือ ทางจมูกได้ (nasogastric)

B3. การใช้ activated charcoal เนื่องจากผงถ่านมีพื้นที่ผิวจำนวนมาก จึงมีความสามารถในการดูดซับสารพิษหรือยาได้ดี ให้ผลดีที่สุดหากให้อัตราส่วน 10:1 ของน้ำหนักสารพิษ แต่มีข้อจำกัดคือ ไม่สามารถจับหรือจับได้ไม่ดีกับ iron, lithium, potassium, alcohol, cyanide, สารพวก mineral acid หรือ alkali ที่มีฤทธิ์กัด มีงานวิจัยพบว่าการให้ activated charcoal จะช่วยเร่งการขับออกของสารพิษจาก systemic ได้เร็วขึ้น (เช่นเมื่อใช้กับยา carbamazepine, dapsone และ theophylline) โดยกลไกที่เรียกว่า gut dialysis

B4. การใช้ยาระบาย (Cathartics) การใช้ยาระบาย (laxative agent หรือ cathartic agent) สามารถช่วยเร่งการขับออกของสารพิษทางอุจจาระ และช่วยลดการดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย การใช้ล้างสวนทวารด้วยสารละลายที่ประกอบด้วย balanced polyethylene glycol-electrolyte (ชื่อการค้า GoLYTELY , CoLyte) ช่วยขจัดเหล็ก หรือสารอื่น ๆ ออกจากร่างกายเมื่อได้รับโดยทางการกินได้

Antidote

สารพิษเป็นจำนวนมากยังไม่มี antidote ที่เฉพาะเจาะจง ปัจจุบันมี antidote สำหรับสารพิษเพียงไม่กี่ชนิดเท่านั้น ซึ่งสรุปได้ในตารางที่ 7-1

วิธีการเพิ่มการขับออกของสารพิษ

หลังการวินิจฉัย การลดปริมาณสารพิษที่เข้าสู่ร่างกาย รวมทั้งการใช้ antidote (ถ้ามี) และแพทย์ควรพิจารณาว่าสามารถเพิ่มอัตราการขับออกของสารพิษได้หรือไม่ ซึ่งอาจทำได้ด้วยการทำ dialysis หรือการเพิ่ม pH ของปัสสาวะ การทำ dialysis แบ่งได้เป็น

1. Peritoneal dialysis เป็นวิธีที่ค่อนข้างง่ายแต่มักใช้ไม่ค่อยได้ผลกับการขับสารพิษโดยส่วนใหญ่
2. Hemodialysis เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพกว่า ช่วยแก้ไขความสมดุลของน้ำและ electrolyte ไปด้วยขณะขับสารพิษ (เช่น การได้รับพิษจาก salicylate) และอาจจะช่วยเร่งการขับ metabolite ของสารพิษได้ด้วย ซึ่งการทำงานขึ้นกับคุณสมบัติของสารพิษชนิดนั้น ๆ ได้แก่ น้ำหนักโมเลกุล การละลายน้ำ การจับกับโปรตีน การขจัดออกของร่างกาย การกระจายยา การใช้ hemodialysis จะมีประโยชน์มากในกรณีของสารพิษที่ตกตะกอน อย่างไรก็ตามวิธีนี้ได้ผลเฉพาะกับยาบางชนิดเท่านั้น เช่น carbamazepine, ethylene glycol, lithium, methanol, meformin, phenobarbital, salicylate, theophylline, valproic acid ส่วนยาที่ใช้ไม่ได้ผล ได้แก่ amphetamine, antidepressant, antipsychotic drug, benzodiazepine, calcium channel blocker, digoxin, propranolol, opioid และยาอื่น ๆ

ส่วนการใช้ยาขับปัสสาวะเป็นวิธีที่ไม่ค่อยยอมรับ เนื่องจากอาจไปทำให้เกิดความไม่สมดุลของน้ำและเกลือแร่ การเพิ่ม pH ของปัสสาวะอาจช่วยเร่งการขับออกของสารบางตัวได้ เช่น การเกิดพิษของ salicylate และการทำให้ปัสสาวะเป็นกรด อาจช่วยเพิ่มการขับออกของสารเสพติด phencyclidine และ amphetamine ได้ แต่ไม่ค่อยแนะนำเนื่องจากอาจทำให้เกิดผลเสียต่อไต จากการเกิด rhabdomyolysis ได้

Antidote	ยาหรือสารพิษ
Acetylcysteine	Paracetamol
Atropine	Anticholinesterase: organophosphates, carbamates
Sodium bicarbonate	Membrane-depressant cardiotoxic drugs (เช่น tricyclic antidepressant, quinidine)
Calcium	Fluoride; calcium channel blockers
Desferoxamine	Iron salts
Digoxin antibody	Digoxin และ cardiac glycoside อื่น ๆ
Esmolol	Theophylline, caffeine
Ethanol	Methanol, ethylene glycol
Flumazenil	Benzodiazepine
Fomepizole	Methanol, ethylene glycol
Glucagon	β -blocker
Naloxone	Narcotic drug: opioid
Oxygen	Carbon monoxide
Physostigmine	Antimuscarinic agent ซึ่งไม่ใช่ tricyclic antidepressant
Pralidoxime	Organophosphate cholinesterase inhibitor

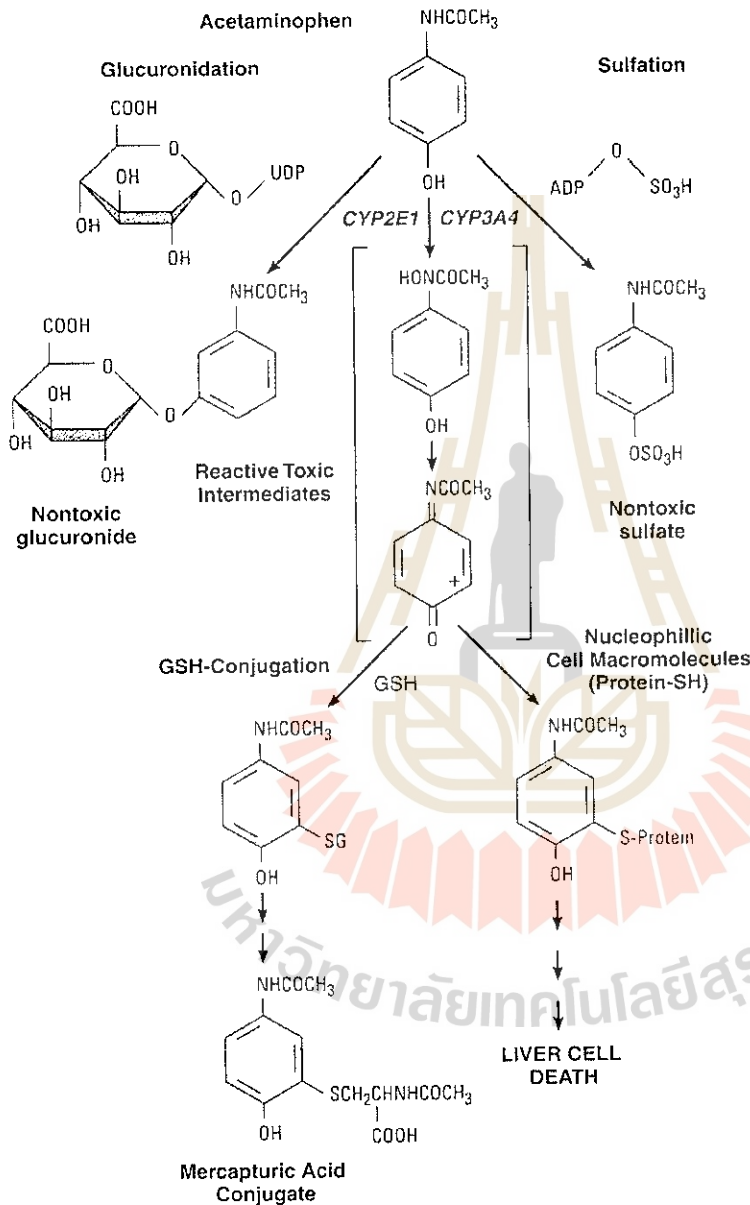
ตารางที่ 7-1 ตัวอย่าง Specific antidote

ที่มา : Olson, 2007

การได้รับยาเกินขนาดที่พบบ่อย

Paracetamol

พิษจากการรับประทานยา paracetamol เกินขนาดเพื่อการฆ่าตัวตายในผู้ใหญ่หรือด้วยอุบัติเหตุในเด็กพบได้บ่อยที่สุด เนื่องจากเป็นยาสามัญประจำบ้านยาและหาซื้อได้ง่าย ขนาด 150-200 mg/kg ในเด็ก หรือ 7 g ในผู้ใหญ่จะทำให้เกิดพิษได้ โดยเกิด metabolite ที่มีความเป็นพิษสูงต่อดับ ดังรูปที่ 8-1



รูปที่ 8-1 Metabolism ของ paracetamol (รูปกลางบน) เปลี่ยนไปเป็น toxic metabolite (รูปในวงเล็บใหญ่)

(GSH = glutathione; SG = glutathione moiety)

ที่มา : Correia, 2007

ในขั้นแรกผู้ป่วยจะยังไม่แสดงอาการ หรืออาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนเล็กน้อย ต่อมาภายหลังในเวลา 24-36 ชั่วโมง ผู้ป่วยจะเริ่มแสดงภาวะความเป็นพิษต่อตับ คือ ระดับเอนไซม์ aminotransferase จะสูง เกิดภาวะ hypoprothrombinemia ในรายที่รุนแรงจะเกิดภาวะตับวายอย่างเฉียบพลัน ทำให้เกิด hepatic encephalopathy และเสียชีวิต อาจมีภาวะไตวายร่วมด้วย

ความรุนแรงของอาการพิษอาจดูได้จากระดับของยาในเลือด หากเกินกว่า 150-200 mg/L หลังจากรับประทานยา 4 ชั่วโมง นับว่ามีความเสี่ยงที่ตับจะถูกทำลาย สำหรับผู้ป่วยที่ดื่ม alcohol เป็นประจำหรือผู้ป่วยที่รับประทานยาอื่นที่ไปชักนำให้ร่างกายสร้าง cytochrome P450 อยู่ก่อนแล้ว ตับจะมีโอกาสถูกทำลายแม้เมื่อระดับยาในเลือดต่ำกว่าคือเท่ากับ 100 mg/L หลังจากรับประทานยา 4 ชั่วโมง acetylcysteine ที่ออกฤทธิ์เป็น antidote ทำงานโดยการไปจับกับ toxic metabolite คล้ายคลึงกับการทำงานของ glutathione ในร่างกาย antidote จะได้ผลเมื่อให้หลังจากรับประทานยาไปแล้วไม่นานนัก หากเป็นไปได้ไม่ควรเกิน 8-10 ชั่วโมง

Amphetamine และยากระตุ้นประสาทอื่น ๆ

สารเสพติดที่เป็นส่วนผสมของ amphetamine หรือ methamphetamine ที่รู้จักกันในชื่อว่า ยาบ้า บางครั้งผู้ลักลอบผลิตอาจใช้ ephedrine, pseudoephedrine หรือ caffeine ผสมในสูตรด้วย นอกจากนั้นยาเสพติดที่ออกฤทธิ์กระตุ้นประสาทอื่น ๆ ได้แก่ dioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy หรือ ยาอี), cocaine ในขนาดปกติที่ผู้เสพยาจะทำให้เกิดความรู้สึกเคลิบเคลิ้มเป็นสุข ตื่นตัว ใจไม่สงบ ร่างกายแข็งแรง กระฉับกระเฉง แต่ในสารเสพติดในขนาดสูงกว่านั้น จะทำให้เกิดอาการกระวนกระวาย นอนไม่หลับ และอาจเกิดภาวะโรคจิตอย่างเฉียบพลัน รวมทั้งภาวะ hypertension และ tachycardia ผู้ป่วยจะมีอาการกล้ามเนื้อถูกกระตุ้นมาก ทำให้เกิดการขาดน้ำและสุดท้าย hypotension ผู้ป่วยที่มีอาการชักจะทำให้เกิดภาวะ hyperthermia และ rhabdomyolysis บางครั้งผู้ป่วยอาจมีอุณหภูมิของร่างกายสูงถึง 42 °C ซึ่งความร้อนที่สูงถึงขั้นนี้จะทำให้สมองถูกทำลาย, เกิด hypotension เลือดไม่แข็งตัว (coagulopathy) และ ไตวาย

ปัจจุบันยังไม่มี specific antidote สำหรับยาในกลุ่มนี้ การรักษาทำได้โดยการรักษาเพื่อช่วยชีวิต ดังที่ได้กล่าวมาแล้วในข้างต้น อาการชักและภาวะ hyperthermia เป็นสิ่งที่อันตรายต่อผู้ป่วยที่สุดซึ่งแพทย์ต้องให้ความสำคัญ โดยการให้ยากกลุ่ม benzodiazepine เช่น lorazepam เข้าหลอดเลือดดำเพื่อรักษาอาการชัก ถอดเสื้อผ้าของผู้ป่วยออกเพื่อลดอุณหภูมิของร่างกาย เช็ดตัวด้วยน้ำ ระบายอากาศด้วยพัดลม ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอุณหภูมิร่างกายสูงมากเช่น $\geq 40-41$ °C อาจต้องใช้ยาช่วยให้ผู้ป่วยเกิด neuromuscular paralysis เพื่อลด activity ของกล้ามเนื้ออย่างรวดเร็ว

Anticholinergic agent

สารที่ออกฤทธิ์ต้านการทำงานของ acetylcholine มีหลายชนิด ได้แก่ ยาที่ใช้ฤทธิ์ต้าน acetylcholine เพื่อวัตถุประสงค์ในการรักษา หรือยาที่ใช้ฤทธิ์อื่นเพื่อวัตถุประสงค์ในการรักษาแต่ก็สามารถออกฤทธิ์ต้าน acetylcholine ด้วย เช่น ยากลุ่ม antihistamine นอกจากนั้นสารประกอบในพืชหรือเห็ดพิษก็ออกฤทธิ์เป็น Anticholinergic agent เช่นกัน

อาการพิษของสารกลุ่มนี้มีลักษณะเป็นเอกลักษณ์ 5 ประการ คือ

1. ผิวหนังแดง (skin flushed)

2. ร้อน (hyperthermia)
3. ปากแห้ง คอแห้ง เหงื่อไม่ออก (dry mucous membranes, no sweating)
4. ตาพร่า (blurred vision, cycloplegia)
5. สับสน มีมึนงง (confusion, delirium)

นอกจากลักษณะเฉพาะทั้ง 5 แล้วผู้ป่วยจะมี sinus tachycardia, ม่านตาขยาย ผู้ป่วยอาจมีอาการสับสนกระวนกระวาย ไม่รู้ตัว และอาการที่จะพบได้เสมอคือ อาการกล้ามเนื้อกระตุก แต่ไม่ถึงกับชัก ยกเว้นในผู้ป่วยที่ได้รับ antihistamine เกินขนาด หรือผู้รับประทานเห็ดพิษ นอกจากนั้นจะพบอาการปัสสาวะคั่งเสมอ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุเพศชาย

การรักษาทำโดยการรักษาตามอาการเพื่อช่วยชีวิต ได้แก่ การให้ benzodiazepine หรือ antipsychotics เช่น haloperidol เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยสงบลง specific antidote ได้แก่ physostigmine ซึ่งมักจะให้ผลทันทีและมีประสิทธิภาพ การให้ต้องให้ในขนาดต่ำทางหลอดเลือดดำ คือ 0.5-1 mg อย่างช้าๆ เนื่องจากหากให้ขนาดสูงหรือเร็วเกินไปจะทำให้เกิด bradycardia และ ชักได้ การให้ physostigmine มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับ tricyclic antidepressant เกินขนาด เนื่องจากจะทำให้เกิดพิษต่อหัวใจ เนื่องจากไปทำให้เกิด heart block จนหัวใจหยุดเต้นได้ และในกรณีที่มีปัสสาวะคั่งมาก เพื่อไม่ให้ภาวะปัสสาวะขยายตึงมากเกินไป ควรใส่ท่อเพื่อสวนปัสสาวะ

Antidepressant

ยากลุ่ม **tricyclic antidepressant** ได้แก่ amitriptyline, desipramine, doxepin เป็นต้น ขนาดในการรับประทานที่มากกว่า 1 g หรือ 15-20 mg/kg สามารถทำให้ตายได้ ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์เป็น muscarinic cholinergic antagonist ดังนั้นจึงมีอาการที่เกิดจากการฤทธิ์ anticholinergic ที่กล่าวไปแล้ว ได้แก่ tachycardia, ปากแห้ง คอแห้ง ม่านตาขยาย เป็นต้น tricyclic antidepressant บางชนิดมีฤทธิ์ยับยั้ง α -receptor อย่างแรง จึงทำให้เกิด vasodilation อาการที่เกิดจากผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ อาการสับสน และชัก ตามด้วยอาการกดประสาทและ hypotension และที่สำคัญที่สุดคือ quinidine-like depressant effect ต่อหัวใจ ยับยั้งการบีบตัวของหัวใจ ทำให้เกิด slow conduction (wide QRS interval) ทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะ เช่น ventricular conduction block และ ventricular tachycardia

Monoamine oxidase เป็นยาในกลุ่มเก่า ๆ ที่ใช้รักษาอาการซึมเศร้า ไม่ค่อยนิยมใช้แล้ว มีที่ใช้บ้างในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยากลุ่มอื่นแล้ว ได้แก่ tranylcypromine และ phenelzine เป็นต้น ยาทำให้เกิด severe hypertension เมื่อเกิด interaction กับอาหารหรือยาอื่น เช่น selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)

Selective serotonin reuptake inhibitor เช่น fluoxetine, paroxetine, citalopram, venlafaxine เป็นยาที่ใช้รักษาอาการซึมเศร้ากลุ่มใหม่ ซึ่งค่อนข้างปลอดภัยกว่ายากลุ่ม tricyclic antidepressant และกลุ่ม monoamine oxidase แต่หากได้รับยาเกินขนาดจะทำให้เกิด อาการชักได้ หากให้ร่วมกับ monoamine oxidase จะทำให้เกิดกลุ่มอาการที่เรียกว่า serotonin syndrome ซึ่งได้แก่ อาการกระวนกระวาย (agitation), muscle hyperactivity, hyperthermia

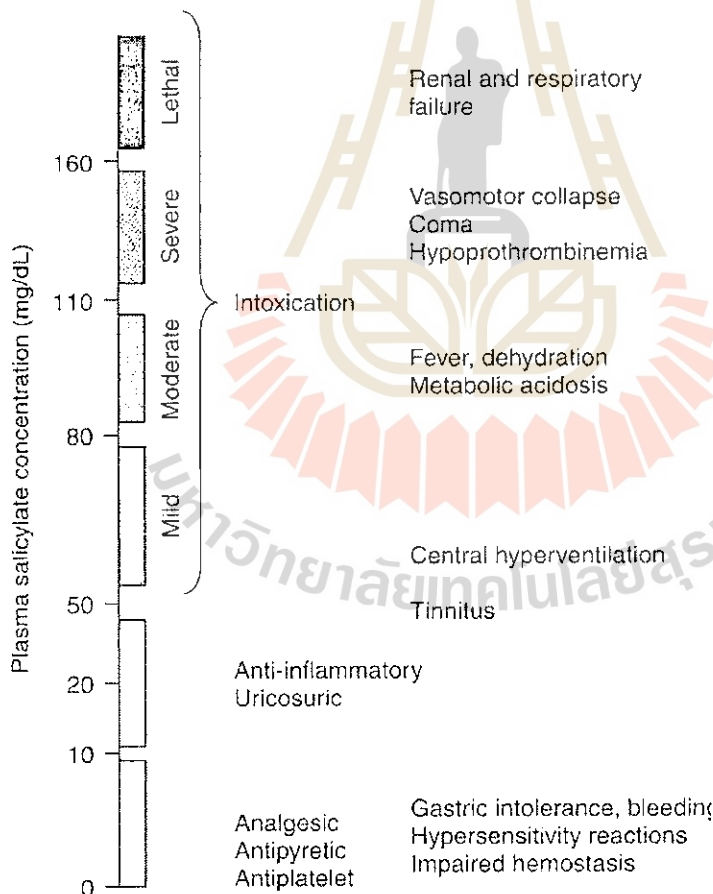
Bupropion เป็นยาใหม่อีกตัวที่ใช้ในการรักษาอาการซึมเศร้า แต่ไม่ได้ออกฤทธิ์เป็น SSRI ทำให้เกิดอาการชักได้แม้ในขนาดที่ใช้ในการรักษา นอกจากนี้ยังมียาอื่นที่ใช้รักษาอาการซึมเศร้าที่อาจจะก่อให้เกิด QT ยาวขึ้น และกระตุ้นให้เกิด torsade de pointes arrhythmia

Antipsychotics

ยาในกลุ่มนี้ไม่ว่าจะเป็นยาเก่า อันได้แก่ phenothiazine, butyrophenone หรือยาในกลุ่มใหม่กว่า ก็สามารถกดการทำงานของสมองได้ ทำให้เกิดการชัก hypotension ทำให้ QT ยาวขึ้น ยาออกฤทธิ์ยับยั้ง D₂ receptor จึงทำให้เกิด parkinsonion-like movement disorder เช่น อาการตัวแข็ง (dystonic reaction) ในบางรายเป็นส่วนน้อยที่อาจพบ neurological malignant syndrome ซึ่งจะมีอาการตัวแข็งตรง hyperthermia และ autonomic instability

Aspirin

ขนาดของ aspirin ที่ทำให้เกิดพิษคือ > 200mg/kg กลไกที่ทำให้เกิดพิษคือ ไปทำให้เกิด uncouple ของกระบวนการ oxidative phosphorylation และไปรบกวนกระบวนการ cellular metabolism



รูปที่ 7-2 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา salicylate ใน plasma (โดยประมาณ) กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและพิษที่ไม่พึงประสงค์ ที่มา : Olson, 2007

ดังแสดงไว้ในรูปที่ 7-2 อาการพิษขั้นแรกที่มีปรากฏให้เห็นคือ hyperventilation ผู้ป่วยจะมีภาวะ respiratory alkalosis เนื่องจากการกระตุ้น medulla ตามด้วย metabolic acidosis และ anion gap เพิ่มขึ้น เนื่องจากการสะสมของ lactate ร่วมกับการขับออกของ bicarbonate ทางปัสสาวะ หากตรวจ arterial blood gas จะพบว่าผู้ป่วยมี respiratory alkalosis ร่วมกับ metabolic acidosis จากฤทธิ์ที่ทำให้เกิดการ uncouple ของกระบวนการ oxidative phosphorylation จะทำให้ผู้ป่วยมีอุณหภูมิของร่างกายสูงขึ้น ในรายที่รุนแรงจะเกิด hyperthermia ซึ่งอาการอาเจียน การหายใจหอบถี่ และ hyperthermia จะทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ dehydration ในรายที่ได้รับยาในขนาดสูงมากจะพบ อาการต่อไปนี้ คือ metabolic acidosis อย่างเด่นชัด ชัก (seizure) หมาดสติ (coma) มีน้ำคั่งที่ปอด (pulmonary edema) ระบบหัวใจล้มเหลว (cardiovascular collapse) หากผู้ป่วยได้รับยาในแบบ enteric coated tablet ซึ่งจะแตกตัวที่ลำไส้เล็ก ก็จะทำให้อาการปรากฏช้ากว่าผู้ที่ได้รับยาในรูปแบบปกติ

การรักษาโดยทั่วไปใช้หลักการที่กล่าวมาแล้วในตอนต้น หากผู้ป่วยรับประทานยามาเป็นจำนวนมาก ควรทำการ decontamination อย่างเร่งด่วน ด้วยวิธีล้างท้อง ให้ activated charcoal ซ้ำหลายครั้ง รวมทั้งสวนล้างทวารหนัก ให้สารน้ำและเกลือแร่ทางหลอดเลือดดำเพื่อทดแทนน้ำที่ร่างกายเสียไปจากการอาเจียน อาการไข้และ tachypnea ในรายที่ไม่รุนแรงมากอาจใช้การเร่งการขับออก โดยการให้ bicarbonate ทางหลอดเลือดดำ เพื่อทำให้ปัสสาวะเป็นด่างสามารถจับกับ salicylate ซึ่งมีฤทธิ์กรด ทำให้เกิด polar form ติดซึมกลับจากท่อไตน้อยลง ขับออกได้ดีขึ้น ในรายที่เกิดพิษรุนแรง ซึ่งจะพบผู้ป่วยมีภาวะ metabolic acidosis ที่รุนแรง หมาดสติ มี salicylate ในเลือด > 100 mg/dL อาจต้องทำ hemodialysis เพื่อเร่งการขับออกและแก้ไข acid-base balance และประมาณน้ำของร่างกาย

Beta blockers

ในขนาดที่เป็นพิษ ยาในกลุ่มนี้จะออกฤทธิ์ยับยั้งทั้ง β_1 และ β_2 adrenoceptor เนื่องจากความเฉพาะเจาะจงของยาต่อ receptor ของยาหนึ่งจะหมดไปเมื่อใช้ในขนาดสูง ยาที่สามารถทำให้เกิดพิษมากที่สุดคือ propranolol แม้กระทั่งในขนาดที่สูงกว่าขนาดที่ใช้ในการรักษาเพียง 2 หรือ 3 เท่า ก็สามารถทำให้เกิดพิษที่รุนแรงได้ ในขนาดที่ค่อนข้างสูงสามารถยับยั้ง sodium channel ได้ทำให้เกิดอาการพิษคล้ายกับการได้รับพิษจาก quinidine และเนื่องจากยาละลายได้ดีในไขมัน ยาจึงผ่านไปสู่สมองและเกิดอาการที่เกิดจากผลต่อสมองได้

อาการที่พบได้เสมอคือ bradycardia และ hypotension ส่วนยาที่ออกฤทธิ์เป็น partial agonist ซึ่งได้แก่ pindolol จะทำให้เกิดอาการตรงข้ามคือ tachycardia และ hypertension นอกจากนั้นผู้ป่วยที่ได้รับ propranolol เกินขนาดจะเกิด อาการชัก และ cardiac conduction block จากผลของยาที่ทำให้ QRS กว้างขึ้น

การรักษาทำได้โดยวิธีมาตรฐานที่กล่าวไปแล้วข้างต้น แต่ว่าการเพิ่มความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจที่ใช้เป็นพื้นฐานทั่ว ๆ ไป เช่น การให้สารน้ำหรือการให้ β -agonist หรือการให้ atropine ไม่ได้ผล แต่ต้องให้ glucagon ซึ่งจัดว่าเป็น antidote มีกลไกการออกฤทธิ์ที่ cardiac cell ได้เช่นเดียวกับ β -agonist โดยทำให้ cAMP เพิ่มขึ้น ผ่านทาง glucagon receptor แทนการกระตุ้น β -adrenoceptor ขนาดที่

ให้ผลในการช่วยเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิตต้องให้ในขนาดสูง คือ 5-20 mg เข้าหลอดเลือดดำ

Calcium channel blocker

ยาในกลุ่มนี้ค่อนข้างมีพิษสูง สามารถทำให้เสียชีวิตได้หากใช้เกินขนาดเพียงเล็กน้อย โดยไปกด sinus node automaticity ทำให้เกิด slow AV node conduction ทำให้ cardiac output และ blood pressure ลดลง ซึ่งพบภาวะความดันโลหิตต่ำอย่างรุนแรงพบมากในผู้ที่ได้รับยา nifedipine และยาในกลุ่ม dihydropyridine เกินขนาด อย่างไรก็ตามยาในกลุ่มนี้ทุกตัวสามารถทำให้เกิด hypotension ได้ การรักษาทำได้โดยวิธีมาตรฐานเช่นเดียวกัน แต่หากว่าผู้ป่วยได้รับยาในรูปแบบของ sustained-release หากเป็นไปได้ควรทำการล้างท้อง และให้ activated charcoal โดยทันที เพื่อลดการดูดซึม และก่อนที่ calcium channel blocker จะไปออกฤทธิ์ทำให้เกิดการอุดตันของทางเดินอาหาร การให้ calcium ได้ผลในแง่ของการเพิ่มแรงบีบของหัวใจ แต่ไม่ได้ผลในแง่ของ nodal block และ peripheral vascular collapse ยาอื่น ๆ ที่มีรายงานว่าให้ผลในการรักษา คือ glucagon, vasopressin, epinephrine และ insulin ในขนาดสูงร่วมกับการให้ glucose เพื่อให้ร่างกายคงระดับปกติของน้ำตาลในเลือด

Carbon monoxide และ gas พิษอื่น ๆ

Carbon monoxide (CO) เป็นก๊าซที่ไม่มีสีและกลิ่น และมีอยู่มากมายเนื่องจากจะเกิดขึ้นทุกครั้งที่มีการเผาไหม้ธาตุคาร์บอน เป็นสาเหตุการตายที่พบได้บ่อย ซึ่งส่วนมากเกิดขึ้นขณะเกิดไฟไหม้

CO ออกฤทธิ์โดยไปจับกับ hemoglobin ที่ตำแหน่งจับของออกซิเจน โดยมี affinity มากกว่าออกซิเจนถึง 200 เท่า เรียก hemoglobin ที่มี CO จับอยู่ว่า carboxyhemoglobin ซึ่งไม่สามารถขนส่งออกซิเจนได้ นอกจากนั้น carboxyhemoglobin ยังไปรบกวนไม่ให้เกิดการแตกตัวของออกซิเจนออกจาก oxyhemoglobin ที่ยังเหลืออยู่ ยิ่งทำให้การขนส่งออกซิเจนไปยังเนื้อเยื่อยิ่งลดลง สมองและหัวใจเป็นอวัยวะที่จะได้รับผลกระทบมากที่สุด เพราะเป็นอวัยวะที่ต้องใช้พลังงานมากจึงมีความต้องการออกซิเจนจำนวนมาก ในคนปกติที่ไม่ได้สูบบุหรี่ จะมี carboxyhemoglobin อยู่ประมาณ 1% ของ hemoglobin ทั้งหมด เรียกว่า มี carboxyhemoglobin อยู่ 1% saturation ขณะที่คนที่สูบบุหรี่จะมี % saturation มากกว่าคือประมาณ 5-10 % saturation ขึ้นกับว่าสูบบุหรี่จัดมากเท่าใดและติดต่อกันเป็นเวลานานเท่าไร โดยปกติได้รับ CO ประมาณ 0.1% CO หรือ 1000 ppm จะทำให้มี carboxyhemoglobin ประมาณ 50%

อาการของผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก CO ได้แก่

1. psychomotor impairment
2. ปวดศีรษะ (headache, tightness of temporal area)
3. มึนงง สูญเสียการมองเห็น (confusion and loss of visual acuity)
4. tachycardia, tachypnea, syncope และ coma
5. deep coma, convulsion, shock และ respiration failure

ผู้ป่วยจะไม่ค่อยแสดงอาการเมื่อได้รับ CO ในขนาดที่ทำให้มีระดับ carboxyhemoglobin ต่ำกว่า 15% หาก carboxyhemoglobin สูงประมาณ 40% จะทำให้เกิด syncope หากสูงกว่า 60% จะทำให้เสียชีวิต

ได้ในเวลาต่อมา ผลต่อสมองและหัวใจอาจถูกทำให้แย่งไปอีกหากผู้ป่วยมี activity เพิ่มขึ้น หรืออยู่ในที่สูง หรือในที่ที่มี ambient temperature สูง หรือผู้ที่มีโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดและหัวใจอยู่แล้ว

สิ่งที่ต้องทำในขั้นแรกคือนำผู้ป่วยออกจากบริเวณที่มี CO ให้เร็วที่สุด ใช้เครื่องช่วยหายใจ ตามด้วยการให้ก๊าซ O₂ ซึ่งถือว่าเป็น specific antagonist ของ CO โดยจะต้องคำนึงถึงขนาดที่เหมาะสมที่ไม่ทำให้เกิดพิษจาก O₂ หากใช้อากาศธรรมดาที่ 1 atm เวลาในการกำจัด CO ออกไปครึ่งหนึ่ง = 320 นาที หากให้ 100% O₂ เวลาจะลดลงเหลือ = 80 นาที หากให้ด้วยความกดอากาศที่สูงขึ้น (hyperbaric oxygen) เช่น 2-3 atm เวลาจะลดลงเหลือ 20 นาที อย่างไรก็ตามการใช้ hyperbaric oxygen ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่โดยยังไม่มีการสรุป

ลักษณะของการเกิดพิษจากก๊าซชนิดอื่น ๆ สรุปไว้ในตารางที่ 7-3

Cholinesterase inhibitor

ปกติสารพิษในกลุ่มนี้ใช้เป็นยาฆ่าแมลง สารพิษกลุ่มนี้พบบ่อยในผู้ป่วยที่ตั้งใจการฆ่าตัวตาย เป็นสารประกอบพวก organophosphate หรือ carbamate ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cholinesterase ที่ทำหน้าที่ในการทำลาย acetylcholine ทำให้มีปริมาณ acetylcholine ที่บริเวณ synapse มากขึ้น ส่งผลให้เกิดการกระตุ้น muscarinic receptor ทำให้เกิดอาการปวดท้อง ท้องเสีย น้ำลายไหล เหงื่อออก บัสสาวะบ่อย มีการหลั่งสารเข้าสู่หลอดลมมากขึ้น และไปกระตุ้น nicotinic receptor ที่ ganglion ทำให้เกิด hypertension, tachycardia หรือ bradycardia ก็ได้ เกิดกล้ามเนื้อกระตุก กล้ามเนื้อบีบตัวแข็งเป็นมัด ตามด้วยการเกิดกล้ามเนื้ออ่อนล้า และ respiratory muscle paralysis เกิดอาการทางสมอง คือ สับสน มึนงง ชัก

อาการดังกล่าวทั้งหมดนี้อาจจดจำด้วยคำย่อ DUMBELS ซึ่งมาจาก diarrhea, urination, miosis and muscle weakness, bronchospasm, excitation, lacrimation, and seizure, sweating and salivation

การตรวจวัดระบบเอนไซม์ cholinesterase และ butyrylcholinesterase ใน plasma จะสามารถช่วยประเมิน cholinesterase activity ที่บริเวณ synapse ได้ทางอ้อม

การรักษาทำได้โดยวิธีมาตรฐาน antidote ได้แก่ atropine และ pralidoxime โดย atropine เป็น competitive antagonist ที่ muscarinic receptor แต่ไม่ได้ผลต่อ nicotinic receptor ส่วน pralidoxime ออกฤทธิ์โดยไปทำให้เกิดการสร้างเอนไซม์ cholinesterase ที่ active ขึ้นมาใหม่จาก organophosphorus-cholinesterase complex หากให้แต่เนิ่น ๆ หลังได้รับพิษจะทำให้ activity ของ cholinesterase กลับคืนสู่ปกติได้ และให้ผลทั้งที่ muscarinic และ nicotinic site

Digoxin

นอกจากยาที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวซึ่งจัดเป็น cardiac glycoside แล้วยังสามารถพบได้ในพืชและหนังกวางคก การเกิดพิษเกิดขึ้นได้จากการได้รับยาเกินขนาดหรือเกิดในผู้ป่วยที่ใช้ยาเป็นเวลานาน และเกิดการสะสมของยาในร่างกาย เนื่องจากไตบกพร่อง หรือได้รับยาร่วมกับยาอื่นที่มีผลต่อการขับออกปกติแล้วผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม digitalis มักจะได้รับยาขับปัสสาวะร่วมด้วย ซึ่งจะทำให้เกิดการสูญเสีย electrolyte โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่สำคัญ คือ potassium

ผู้ป่วยที่ได้รับ cardiac glycoside เกินขนาดจะเกิดอาการอาเจียน hyperkalemia sinus bradycardia, AV block, atrial tachycardia with block, accelerated junctional rhythm, premature ventricular beat, bidirectional ventricular tachycardia และ ventricular tachycardia ชนิดอื่น ๆ

นอกจากการรักษาโดยวิธีมาตรฐานแล้ว สามารถใช้ atropine ช่วยแก้ไขภาวะ bradycardia ที่เกิดร่วมกับ AV block ซึ่งพบว่าได้ผลดี และสามารถให้ digoxin antibody ฉีดเข้าหลอดเลือด เพื่อจับกับ digoxin พบว่าอาการจะดีขึ้นภายใน 30-60 นาที ส่วน digitalis ตัวอื่น เช่น digitoxin และ oleander นั้น ditoxin antibody นี้ก็อาจจะได้ผลแต่ต้องใช้ในขนาดที่สูงขึ้นเนื่องจากมี cross-reactivity ไม่สมบูรณ์

Ethanol & sedative-hypnotic drug

อาการของผู้ป่วยที่ได้รับ ethanol หรือยาในกลุ่ม sedative-hypnotics (ได้แก่ benzodiazepine, barbiturate, carisoprodol และ γ -hydroxybutyrate เป็นต้น) ในขนาดสูง คือ อาการเคลิบเคลิ้ม (euphoria) ซอบทะเลาะวิวาท หรืออาจจะพบว่าผู้ป่วยมีอาการมึนซึม (stupor) ไม่รู้สึกตัว (coma) การหายใจถูกกด airway reflex ถูกกด ซึ่งอาจเป็นสาเหตุให้สำลักอาหารจากกระเพาะอาหารได้ อาจเกิด hypothermia และกด reflex ในการทำให้เกิดการหนาวสั่น (shivering) ระดับ ethanol ใน plasma ขนาด 300 mg/L จะทำให้เกิด deep coma ยกเว้นผู้ที่ดื่มเป็นประจำจะทำให้ทนได้ในระดับสูงกว่า

หลังจากได้รับการช่วยเหลือตามวิธีมาตรฐาน โดยต้องระมัดระวังไม่ให้เกิดการขัดขวางการหายใจ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะกลับเป็นปกติหลัง alcohol หรือยาถูกขับออกจากร่างกาย ความอบอุ่น การให้สารน้ำทางหลอดเลือด หรือการให้ dopamine (หากจำเป็น) จะช่วยแก้ไขภาวะ hypotension ได้

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับ benzodiazepine เกินขนาดสามารถใช้ยา flumazenil ซึ่งเป็น benzodiazepine antagonist แต่จะไม่ใช้เป็นหลักในผู้ป่วยทุกรายที่มีการใช้ยาเกินขนาด เนื่องจากจะทำให้เกิดการชักในผู้ป่วยที่ติดยา benzodiazepine และในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่สามารถชักนำให้เกิดการชักได้ เช่น tricyclic antidepressant เป็นต้น ปัจจุบันยังไม่มี antidote สำหรับ ethanol, barbiturate และ sedative-hypnotics อื่น ๆ

Methanol & ethylene glycol

Alcohol ทั้งสองชนิดนี้ทำให้เกิดพิษที่ร้ายแรงเนื่องจาก toxic metabolite ของมันคือ formic acid ในกรณีของ methanol หรือ hippuric acid และ glycolic acid ในกรณีของ ethylene glycol ซึ่งจะทำให้เกิด metabolic acidosis ส่งผลให้เกิด coma และ ตาบอด ในกรณีของ formic acid และทำให้เกิด renal failure ในกรณีของ hippuric acid และ glycolic acid

การเกิดพิษจาก ethylene glycol ไม่ค่อยพบในประเทศไทย เนื่องจากเป็นเมืองร้อนไม่จำเป็นต้องใช้ ethylene glycol ผสมลงในหม้อน้ำรถยนต์เพื่อป้องกันการแข็งตัวของน้ำแล้วทำให้หม้อน้ำแตก แต่สำหรับ Methanol นั้นพบได้บ่อย เนื่องจากมีใช้ methanol ปลอดภัยในการผลิตเหล้า และอาจใช้แทนเหล้าเนื่องจากเข้าใจว่าแทนกันได้ อาการที่เกิดขึ้นจากฤทธิ์กดการทำงานของสมองเป็นไปเช่นเดียวกับการเกิดพิษจาก ethanol

Metabolism ของ methanol และ ethylene glycol ที่ทำให้เกิด toxic metabolite สามารถถูกยับยั้งได้ด้วยการกดการทำงานของเอนไซม์ alcohol dehydrogenase โดยการให้ยาที่สามารถไปแข่งขันการจับ

กับเอนไซม์ชนิดนี้ ethanol เองนั้นก็ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ alcohol dehydrogenase เช่นกัน ดังนั้นจึงสามารถใช้ ethanol เป็น antidote ได้ โดยการรับประทาน หรือ การฉีดเข้าหลอดเลือด แต่ต้องใช้ใน รูปแบบที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา (ความเข้มข้น 5%) ให้มีความเข้มข้นในเลือดประมาณ 100 mg/dL นอกจากนี้ปัจจุบันยังมี specific antidote สำหรับ methanol และ ethylene glycol คือ fomepizole ซึ่งสามารถไปยับยั้งเอนไซม์ alcohol dehydrogenase ได้อย่างมีประสิทธิภาพโดยไม่ทำให้เกิดพิษของ ethanol

Opioids

การเกิดพิษของ opioid มักเกิดจากการใช้เป็นสารเสพติดและเนื่องจากการเป็นสารลึกลับผลิตจึงไม่มีการควบคุมปริมาณสารออกฤทธิ์ที่ได้มาตรฐาน ทำให้เกิดการได้รับยาเกินขนาด สารเสพติดในกลุ่ม opioid ที่นำมาใช้ในทางที่ผิดมาก ได้แก่ morphine และ heroin (diacetylmorphine) เมื่อมีการใช้เกินขนาดจะทำให้ผู้เสพมีอาการดังที่สำคัญต่อไปนี้ คือ การกดการหายใจ ซึ่งจะต้องทำการช่วยเหลือในจุดนี้ก่อน แล้วจึงให้ opioid antagonist naloxone เป็น antidote เพื่อช่วยผู้ป่วยให้ฟื้นจากอาการ coma ได้ แต่พึงจำไว้เสมอว่า naloxone มีฤทธิ์ที่ค่อนข้างสั้น ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงอาจฟื้นจากอาการ coma เป็นปกติหลังการฉีด naloxone เพียงแค่ dose เดียว แต่ผู้ป่วยจะกลับสู่ภาวะ coma อีกได้หลังการให้ naloxone 1-2 ชั่วโมง ขนาดที่แนะนำ คือ 0.1-0.4 mg เข้าหลอดเลือดดำ เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยหายใจได้ และไปลดฤทธิ์ในการกดสมองของ opioid จากนั้นต้องให้ maintenance dose ในขนาด 0.4-0.8 mg ซ้ำอีกตามอาการ

Theophylline

ยา theophylline เป็นยาขยายหลอดลมที่ปัจจุบันมีการใช้น้อยลงเนื่องจากมียาที่ออกฤทธิ์กระตุ้น β_2 -receptor มาแทนที่มากขึ้น การได้รับยาเกินขนาดอาจเกิดจากการรับประทานยามากเกินโดยอุบัติเหตุหรือ อาจเกิดจากการ drug interaction เมื่อให้ร่วมกับยาที่มีผลต่อ metabolism ของยา เช่น cimetidine, erythromycin, ciprofloxacin เป็นต้น

อาการพิษที่พบบ่อย ได้แก่ sinus tachycardia, tremor, อาเจียน อาจพบ hypotension, tachycardia (ได้แก่ atrial tachycardia, premature ventricular contraction, ventricular tachycardia), hypokalemia และ hypoglycemia ซึ่งไม่ทราบแน่ชัดว่าเกิดขึ้นด้วยกลไกอย่างไร คาดว่าน่าจะเกิดจากการกระตุ้น β_2 -receptor เนื่องจากอาการดังกล่าวจะดีขึ้นได้ด้วยการใช้ β -blocker ในรายที่มีอาการรุนแรงซึ่งหมายถึงมี theophylline ในเลือด > 100 mg/L จะทำให้เกิดการชัก โดยจะไม่ตอบสนองต่อยาด้านชักทุกชนิด หากได้รับยาในรูปแบบของ sustained-release อาการจะปรากฏให้เห็นช้าลง

การรักษาโดยทั่วไปใช้หลักการที่กล่าวมาแล้วในตอนต้นของบทเรียน และแนะนำให้ทำการ decontamination ด้วยวิธีล้างท้อง ร่วมกับการให้ activated charcoal ซ้ำหลายครั้ง สามารถใช้ propranolol และ β -blocker อื่น ๆ เช่น esmolol เพื่อช่วยแก้ไขภาวะ hypotension และ tachycardia นอกจากนี้ phenobarbital และ phenytoin แล้ว ยาด้านชักอื่น ๆ ไม่ได้ผล โดย phenobarbital ให้ผลดีกว่า phenytoin หากระดับยาใน plasma > 100 mg/L ควรทำ hemodialysis รวมทั้งผู้ป่วยที่มีระดับยาใน plasma น้อยกว่านี้แต่เกิดการชักขึ้น

สรุป Fundamentals of poisoning management

SUPPORTIVE CARE

Airway protection	Treatment of seizures
Ventilation/Oxygenation	Correction of temperature abnormalities
Treatment of arrhythmias	Correction of metabolic derangement
Hemodynamic support	Prevention of secondary complication

PREVENTION OF FURTHER POISON ABSORPTION

Gastrointestinal decontamination	Decontamination of other sites
Syrup of ipecac-induced emesis	Eye decontamination
Gastric lavage	Skin decontamination
Activated charcoal	Body cavity evacuation
Whole bowel irrigation	
Catharsis	
Endoscopic/surgical removal	

ENHANCEMENT OF POISON ELIMINATION

Multiple-dose activated charcoal	Extracorporeal removal
Forced diuresis	Peritoneal dialysis
Alteration of urinary pH	Hemodialysis
Chelation	Hyperbaric oxygenation

ENHANCEMENT OF POISON ELIMINATION

ADMINISTRATION OF ANTIDOTE

Neutralization by antibodies	Metabolic antagonism
Neutralization by chemical binding	Physiological antagonism

PREVENTION OF REEXPOSURE

Adult education	Notification of regulatory agencies
Child-proofing	Psychiatric referral

กรณีศึกษาที่ 1

นางมะลิวัลย์ ช่อนกลิ่น ต้องการฆ่าตัวตายเพื่อหนีปัญหาครอบครัว ถูกนำส่งโรงพยาบาลหลังจากรับประทานยาชนิดหนึ่งเป็นเวลานานประมาณ 4 ชั่วโมง ยามีลักษณะ เม็ดกลม ใหญ่ สีขาว ประมาณ 30 เม็ด หน้าซองเขียนว่า Cetamol 500 ผู้ป่วยมีอาการ คลื่นไส้ อาเจียน เหงื่อออกมาก ชีต ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า prothrombin time เพิ่มขึ้น, serum bilirubin 70 $\mu\text{mol/L}$, transaminase activity เพิ่มขึ้น ตับโตเล็กน้อย

กรณีศึกษาที่ 2

นายภาทร ช่อนเงื่อน มีโรคความดันโลหิตสูงและโรคหัวใจเป็นโรคประจำตัว รับประทานยาที่สั่งจ่ายโดยแพทย์ประจำคลินิกแห่งหนึ่ง ดังต่อไปนี้

Lanoxin[®] 0.25 mg 1 เม็ดวันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า

Acupril[®] 20 mg 1 เม็ดวันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า

Norvasc[®] 10 mg 1 เม็ดวันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า

นายภาทรถูกนำส่งโรงพยาบาลด้วยอาการต่อไปนี้ คือ อาเจียน มึนงง ตาพร่า พุดจาสับสน มีอาการประสาทหลอน หัวใจเต้นผิดจังหวะ

กรณีศึกษาที่ 3

นายวิศวะ ทำนา มีอาชีพเป็นเกษตรกร ชอบดื่มเหล้าเป็นประจำ ถูกนำส่งโรงพยาบาลเนื่องจากซื้อเหล้าเถื่อนจากเพื่อนบ้านมารับประทาน หลังจากดื่มไปประมาณ 12 ชั่วโมง ผู้ป่วยมีอาการ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ มึนงง ตาพร่ามัว ชัก

กรณีศึกษาที่ 4

เด็กวัยรุ่นกลุ่มหนึ่งนำเพื่อนส่งโรงพยาบาลหลังการมั่วสุมฉีดยาเสพติด ด้วยอาการหายใจลำบาก เล็บมือและปากเขียว ม่านตาหรี่ กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง อาเจียน ปวดท้อง ชีพจรเต้นช้า สับสน มึนงง เมื่อมาถึงโรงพยาบาลผู้ป่วยไม่รู้สีกตัว

จงอภิปรายโดยใช้คำถามต่อไปนี้

1. ท่านคิดว่าอาการของผู้ป่วยในแต่ละกรณีศึกษาเกิดจากยาหรือสารใด มีสิ่งใดมาสนับสนุน
2. เพื่อให้แน่ใจว่าความคิดของท่านถูกต้อง ท่านจะสั่งตรวจอะไรเพิ่มเติมบ้าง
3. ในฐานะแพทย์ท่านคิดว่าจะทำการรักษาผู้ป่วยอย่างไร

4. จงอธิบายกลไกการเกิดพิษและกลไกที่เกี่ยวข้องกับขั้นตอนการรักษา
5. ท่านจะติดตามตรวจวัดสิ่งใดเพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่ปลอดภัยแล้ว

เอกสารอ้างอิง

- Correia MA. Drug biotransformation. In : Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 10th edition, New York : McGraw-Hill, 2007; 50-63.
- Linden CH and Burns MJ. Poisoning and drug overdose. In : Fauci AS et. al, eds. Harrison's Principle of Internal Medicine. 16th edition, New York : McGraw-Hill, 2005; 2580-2593.
- Linden CH and Lovejoy FH Jr. Poisoning and drug overdose. In : Fauci AS et. al, eds. Harrison's Principle of Internal Medicine. 15th edition, New York : McGraw-Hill, 1998; 2523-2544.
- Olson KR. Management of the poison patient. In : Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 10th edition, New York : McGraw-Hill, 2007; 958-970.