

พิษวิทยาของยา Baclofen ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ระยะสุดท้าย

สุภัททิยา ตันประยูร, จิตต์ประไพ น้อยนวล

งานบริบาลเภสัชกรรมผู้ป่วยใน ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ผู้รับผิดชอบบทความ: จิตต์ประไพ น้อยนวล งานบริบาลเภสัชกรรมผู้ป่วยใน ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช บางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร E-mail: wnoinual@gmail.com

บทคัดย่อ

Baclofen เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง โดยกระตุ้นตัวรับ GABA ชนิด B1 ส่งผลลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อลาย ยา Baclofen ถูกนำมาใช้ในหลายข้อบ่งใช้ ด้วยคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ และเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่มีค่าชีวประสิทธิผลดี มีความชอบไขมันสูง ทำให้สามารถซึมผ่านแนวกันแบ่งระหว่างหลอดเลือดกับเนื้อสมอง และไปออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางได้อย่างมีประสิทธิภาพ การใช้ยา Baclofen ในขนาดปกติในกลุ่มผู้ป่วยทั่วไป อาจพบผลข้างเคียงได้บ้างประการ เช่น มึนศีรษะ แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง อาจเกิดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทที่รุนแรงจากการใช้ยาได้ เนื่องจากคุณสมบัติของยาที่ถูกกำจัดออกทางไตในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงถึงร้อยละ 50-85 โดยผู้ป่วยมักมีอาการแสดงถึงภาวะพิษ คือ มีการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอย่าง

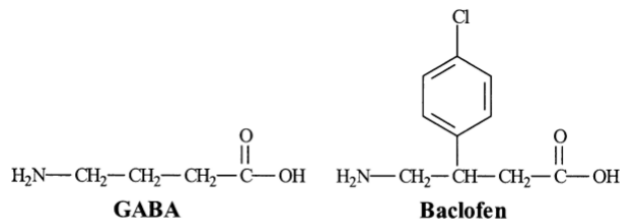
รวดเร็วหลังเริ่มใช้ยา เช่น ซึมลง ความตึงตัวของกล้ามเนื้อลดลง เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนในการปรับขนาดยา Baclofen ในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว และยังไม่มีความชัดเจนเกี่ยวกับแนวทางปฏิบัติที่เหมาะสมเมื่อสงสัยภาวะพิษจากยา Baclofen ที่สำคัญ คือ การวินิจฉัยภาวะพิษได้ถูกต้องและรวดเร็วโดยสังเกตอาการแสดงทางคลินิก ประเมินค่าการทำงานของไต ร่วมกับทบทวนประวัติยาที่ได้รับ ซึ่งสามารถให้การรักษาแบบประคับประคองในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องเพียงเล็กน้อย แต่ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายพบว่า การฟอกเลือด เป็นวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพที่สุดในการรักษาภาวะพิษจากยา baclofen

คำสำคัญ: Baclofen, พิษวิทยา, โรคไตเรื้อรัง, การฟอกเลือด

บทนำ

Baclofen เป็นสารอนุพันธ์ของ gamma-aminobutyric acid (GABA) ช่วยคลายกล้ามเนื้อซึ่งออกฤทธิ์ต่อ ระบบประสาทส่วนกลาง (centrally acting muscle relaxant) โดยการกระตุ้นตัวรับ GABA ชนิดบี มีผลยับยั้งการส่งกระแสประสาท^{1, 2} นำมาใช้สำหรับรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งที่เกิดจากการบาดเจ็บบริเวณไขสันหลัง (spinal cord injury) อาการสะอึกแบบรุนแรง (intractable hiccups) โรคปวดเส้นประสาทใบหน้า (Trigeminal neuralgia) ภาวะตากระตุก (acquired nystagmus) โรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) ส่งผลทำให้

โครงสร้างและคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา



รูปที่ 1 โครงสร้างสารสื่อประสาท GABA และยา Baclofen ตามลำดับ¹

โครงสร้างของยา Baclofen มีลักษณะใกล้เคียงกับโครงสร้างของ GABA (gamma-aminobutyric acid) ที่มาจากการเติมหมู่ *p*-chlorophenyl ที่ตำแหน่งบีตา ลงในโครงสร้างของ GABA ดังรูปที่ 1 ซึ่ง GABA เป็นสารสื่อประสาทประเภทยับยั้ง ชนิดหนึ่ง เมื่อยาเข้าสู่ร่างกายโดยการรับประทาน จะถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหาร โดยมีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ร้อยละ 70-85¹ ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้

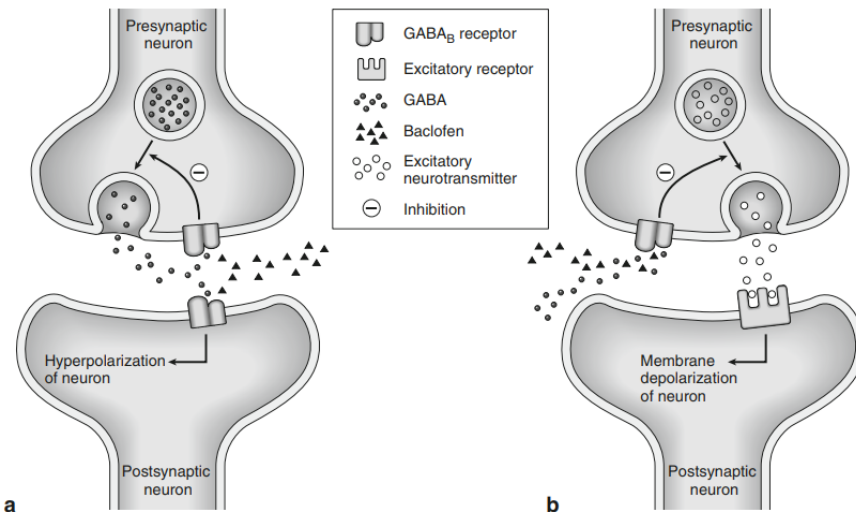
กล้ามเนื้อหดเกร็งลดลง^{3, 4} นอกจากนี้ มีการนำยา baclofen มาใช้บำบัดผู้ที่ติดสารเสพติด แอลกอฮอล์ และโคเคน ได้ด้วย^{1, 3} ปัจจุบันมีการใช้ยา Baclofen ค่อนข้างแพร่หลาย การเกิดพิษจากการรับประทานยาที่พบได้ไม่บ่อย แต่สามารถเกิดขึ้นได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง เนื่องจากยานี้มีการกำจัดยาผ่านทางไตเป็นหลัก สามารถแสดงอาการพิษที่เกิดขึ้นได้หลังจากรับประทานยาครั้งแรก หรือแม้ว่าจะได้ขนาดยาที่ต่ำ⁵ ซึ่งข้อมูลของขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ในเอกสารกำกับยา⁶ หรือบทความต่างๆ ยังไม่มีการแนะนำที่ชัดเจน³

ยาจนถึงเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุด (T_{max}) 0.5-3.5 ชั่วโมง^{1, 3} มีน้ำหนักโมเลกุล 213.7 กรัมต่อโมล⁷ จับตัวกับโปรตีนในเลือดร้อยละ 30^{3, 4, 8} และมีค่าการกระจายตัว (volume of distribution; V_d) 0.83 ลิตรต่อกิโลกรัม ยานี้มีช่วงการรักษาที่แคบ (narrow therapeutic index) มีการกระจายตัวของยาสมาเสมอระหว่างไขสันหลัง และ บริเวณนอกไขสันหลัง¹ การที่ยากระจายตัวเข้าสู่สมองและไขสันหลังได้นั้น เนื่องจากยาสามารถละลายได้ดี

ในไขมัน (lipophilic drug)³ ทำให้การกำจัดยาหนีจากเนื้อเยื่อประสาทและสมองจะช้ากว่าในเลือด ดังนั้นจึงเป็นเหตุผลที่ว่า ยาายังให้ผลการรักษา แม้ว่าเจาะตรวจไม่พบระดับยาในเลือดก็ตาม¹ เมื่อยานี้ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย ร้อยละ 15 จะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ โดยกระบวนการนำหมู่อะมิโน (-NH₂) ในโครงสร้างออก (deamination) กลายเป็น beta-(p-chlorophenyl)-gamma-

hydroxybutyric acid ส่วนร้อยละ 50-85 จะถูกกำจัดออกจากร่างกายในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง โดยกระบวนการกรองที่โกลเมอรูลัสของไต^{1, 4} การกำจัดยาจะเป็นสัดส่วนกับค่าการทำงานของไต (creatinine clearance) สำหรับค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (half-life) เท่ากับ 3-7 ชั่วโมง จะมีความแตกต่างกันไปในผู้ใหญ่ที่มีค่าการทำงานของไตปกติ³

กลไกการออกฤทธิ์และผลทางเภสัชวิทยา^{1, 9}



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของสารสื่อประสาท GABA และยา Baclofen¹

เมื่อสารสื่อประสาท GABA ถูกปลดปล่อยออกจาก presynaptic ของเซลล์ประสาทชนิดปลดปล่อย GABA จะไปจับกับตัวรับ GABA ชนิดบี ที่บริเวณ postsynaptic neuron ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการกระตุ้นเซลล์ประสาทจากกระบวนการ hyperpolarization อีกทั้งสารสื่อประสาท GABA ที่ถูกปลดปล่อยออกมายังสามารถเกิดกระบวนการ autoregulation โดย

การยับยั้งการปลดปล่อยสารสื่อประสาท GABA จาก presynaptic neuron อีกด้วย ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นเซลล์ประสาท (ดังแสดงในรูปที่ 2a) นอกจากนี้ ตัวรับ GABA ชนิดบี ยังพบได้บริเวณ presynaptic neuron ของเซลล์ประสาทที่ปลดปล่อยสารสื่อประสาทชนิดกระตุ้น เมื่อสารสื่อประสาท GABA ไปจับที่ตัวรับบริเวณนี้ จะทำให้กระบวนการปลดปล่อยสารสื่อประสาทชนิด

กระตุ้นเกิดได้น้อยลง (ดังแสดงในรูปที่ 2b) สำหรับ ยา Baclofen ถูกพัฒนาโครงสร้างของยามาจาก สารสื่อประสาท GABA ส่งผลให้สามารถจับกับ ตัวรับ GABA ชนิดบีได้อย่างจำเพาะและมีผลต่อ เซลล์ประสาทได้คล้ายคลึงกัน จะเห็นว่า ผลของ การยับยั้งและการกระตุ้นอาจเกิดขึ้นได้เมื่อมีการ จับกันของยา Baclofen กับตัวรับ GABA ชนิดบี ซึ่งส่วนใหญ่ ถ้าใช้ยาในขนาดที่อยู่ในช่วงที่ให้ผล ต่อการรักษา ผลของการยับยั้งจะเหนือกว่าผลของ การกระตุ้น

อาการและอาการแสดงของภาวะพิษ จากยา Baclofen

ภาวะพิษจากยา Baclofen แบ่งเป็น 2 ประเภท ได้แก่ ภาวะพิษแบบเฉียบพลัน (acute poisoning) และภาวะพิษแบบเรื้อรัง (chronic poisoning) ซึ่งมีอาการแสดงทางคลินิก ดังนี้

1. ภาวะพิษแบบเฉียบพลัน เกิดขึ้น รวดเร็ว ในระยะเวลาสั้น แต่แสดงอาการทางคลินิก ที่รุนแรง ซึ่งส่วนใหญ่แสดงอาการทางคลินิกสำคัญ 4 อาการ ได้แก่ ความผิดปกติของสมอง (encephalopathy) การกดระบบหายใจ (respiratory depression) ความตึงตัวของ กล้ามเนื้อลดลง (muscular hypotonia) และการ ตอบสนองช้า (generalized hyporeflexia)¹⁰ สำหรับอาการอื่นที่พบได้ เช่น ชัก ความผิดปกติ ของระบบหัวใจและหลอดเลือด คลื่นไส้ อาเจียน ความผิดปกติของการมองเห็น เป็นต้น¹

2. ภาวะพิษแบบเรื้อรัง เกิดจากการได้รับ ยาเป็นระยะเวลานาน ส่วนใหญ่อาการแสดงทาง

คลินิก ได้แก่ มีความผิดปกติเกี่ยวกับความจำ (impaired memory) ความผิดปกติของ จิตประสาท และภาวะประสาทหลอน (hallucinosis) อาการอื่นที่พบได้ เช่น กดระบบหายใจ ความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด ชัก หมดสติ เป็นต้น อย่างไรก็ตาม อาการทาง คลินิกบางอย่างมีความคล้ายคลึงกันกับภาวะพิษ แบบเฉียบพลัน¹

การใช้ยา Baclofen ในผู้ป่วยโรคไต เรื้อรัง

ยา Baclofen ถูกกำจัดออกจากร่างกาย ผ่านทางไตเป็นหลัก ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง¹ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตบกพร่อง จึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษจากยานี้ได้¹¹ ในช่วง หลายทศวรรษที่ผ่านมา มีรายงานกรณีศึกษา เกี่ยวกับภาวะพิษจากยา Baclofen ในผู้ป่วยโรค ไตเรื้อรัง^{4, 5, 11-13} นำไปสู่การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ ของยาตัวนี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เพื่อหาขนาดยา ที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีการศึกษาของ Vlavonou และคณะ พ.ศ. 2557³ ทำการศึกษา เภสัชจลนศาสตร์ของยา Baclofen ในผู้ป่วยโรคไต เรื้อรัง เทียบกับผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตปกติ จำนวนทั้งหมด 21 ราย ได้แบ่งกลุ่มย่อยตามค่าการ ทำงานของไต (creatinine clearance; CrCL) โดยใช้สมการของ Cockcroft and Gault แบ่งได้ เป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ CrCL มากกว่า 80 มิลลิลิตรต่อ นาที, CrCL 50-80 มิลลิลิตรต่อนาที, CrCL 30-50 มิลลิลิตรต่อนาที และ CrCL น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร ต่อนาที ผลการศึกษาพบว่า ระดับความเข้มข้น

สูงสุดของยาในเลือด (C_{max}) ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม แต่พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดและเวลา (area under the curve; AUC) และค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (half life; $T_{1/2}$) เพิ่มขึ้น และการกำจัดยา (clearance) ลดลงตามระดับความรุนแรงของโรคไตเรื้อรัง นอกจากนี้พบว่า ควรลดขนาดยา Baclofen ลงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยค่าเฉลี่ยของขนาดยาที่ควรลดลงเท่ากับ หนึ่งในสาม หนึ่งในสอง และ สองในสามของขนาดยาปกติ ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อย ปานกลาง และรุนแรง ตามลำดับร่วมกับควรยืดความถี่ของการให้ยาร่วมด้วย (prolong dosing interval) แต่การศึกษาไม่มียุทธศาสตร์ของยาลำดับสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด

อย่างไรก็ตาม รายงานกรณีศึกษาของ Bassilios และคณะ พ.ศ. 2543¹² พบการเกิดพิษจากยา Baclofen ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด หลังจากได้รับยา Baclofen เพื่อรักษาอาการสะอึก โดยเริ่มต้นด้วยขนาดยาที่ต่ำเพียง 5 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 4 วัน ผู้ป่วยเริ่มมีอาการสับสน กระสับกระส่าย เมื่อตัดสาเหตุอื่นที่น่าจะเป็นไปได้ ออกแล้ว จึงคิดถึงอาการพิษจากยา Baclofen มากที่สุด ซึ่งอาการดังกล่าวกลับมาเป็นปกติหลังจากหยุดยาและได้รับการรักษาด้วยการ ฟอกเลือด จากการศึกษาจะเห็นว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด แม้ว่าจะได้รับยาในขนาดต่ำ และระยะเวลาเพียงสั้นๆ ก็สามารถทำให้เกิดพิษจากยาได้

สรุปได้ว่า การใช้ยา Baclofen ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แนะนำให้เริ่มที่ขนาดยาที่ต่ำกว่าก่อน ยืดความถี่ของการให้ยา และจึงค่อยๆ เพิ่มขนาดยาจนเห็นผลของการรักษา รวมทั้งจะต้องตรวจติดตามอาการและอาการแสดงของการเกิดพิษอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา baclofen และพิจารณาเลือกใช้ยากลุ่มอื่นแทน ซึ่งในข้อมูลจากเอกสารกำกับยาของยา Baclofen ไม่ได้มีขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องที่ได้รับการฟอกเลือด

แนวทางการรักษา¹⁴

แนวทางปฏิบัติเมื่อสงสัยภาวะพิษจากยา Baclofen ให้พิจารณาการทำงานของไตของผู้ป่วยเป็นอันดับแรก หากผู้ป่วยมีค่าการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อย หรือปานกลาง ให้ทำการรักษาแบบประคับประคอง และติดตามอาการอย่างใกล้ชิด แต่ในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง ได้แก่ ไตวายเฉียบพลันรุนแรง โรคไตเรื้อรังรุนแรง และโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีอาการแสดงให้เห็นถึงภาวะการเปลี่ยนแปลงทางระบบประสาท หรือ อาการอื่นๆ ที่เกิดขึ้นภายในระยะเวลาอันสั้นหลังจากได้รับยา การฟอกเลือด เป็นวิธีการรักษาที่รวดเร็วและมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพื่อที่จะกำจัดยาออกจากร่างกาย เนื่องจากยา Baclofen มีขนาดโมเลกุลต่ำ ดังนั้นจึงสามารถผ่านเยื่อไตอะไลซิซออกไปได้ ทั้งในการฟอกเลือดแบบช่วง (intermittent hemodialysis; IHD)

หรือการฟอกเลือดแบบต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy; CRRT) ซึ่งการฟอกเลือดแบบช่วงแนะนำให้ใช้เยื่อไตอะไลซิสชนิดประสิทธิภาพสูง และฟอกเลือดนานประมาณ 4-5 ชั่วโมง วันละ 1 ครั้ง จนกระทั่งอาการผู้ป่วยดีขึ้นและกลับมาเป็นปกติ

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 75 ปี ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร สิทธิการรักษา ข้าราชการ

อาการสำคัญที่นำผู้ป่วยมาโรงพยาบาล: เจ็บหน้าอก จุกแน่นลิ้นปี่ 6 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติการเจ็บป่วยปัจจุบัน: 6 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยไปพบแพทย์ตามนัดเพื่อได้รับการฟอกเลือดตามปกติ 30 นาที ต่อมามีอาการเจ็บหน้าอก จุกแน่นลิ้นปี่ ราวไปที่ข้อศอก 2 ข้าง แพทย์คิดถึงภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน จึงส่งตัวผู้ป่วยเข้ารับการรักษาต่อที่ห้องฉุกเฉิน และได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด ST elevation (STEMI) วางแผนการรักษาด้วยการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery bypass graft; CABG) ในวันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564

ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต: ผู้ป่วยมีโรคประจำตัว ดังนี้

1. โรคตับแข็ง ได้รับการปลูกถ่ายตับในปี พ.ศ. 2555 ปัจจุบันรับประทานยากดภูมิคุ้มกัน คือ tacrolimus 1 มิลลิกรัม รับประทาน 3 เม็ด เวลา 7.00 น. และ 19.00 น.

2. โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 3 ครั้งต่อสัปดาห์

3. โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี โดยมีประวัติเจ็บป่วยด้วยอาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิด non-ST elevation เมื่อปี พ.ศ. 2560

4. โรคประจำตัวอื่นๆ ได้แก่ โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคความดันโลหิตสูง และโรคไขมันในเลือดสูง

ยาที่ได้รับในปัจจุบัน: ยาเดิมที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

1. Vitamin b complex รับประทาน ครั้งละ 1 เม็ด หลังอาหารเช้า และเย็น

2. Insulin 70/30 ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 30 ยูนิต เช้า และ 14 ยูนิต เย็น (ก่อนอาหาร)

3. Doxazosin 2 มิลลิกรัม รับประทาน ครั้งละ 1 เม็ด หลังอาหารเย็น

4. Gabapentin 100 มิลลิกรัม รับประทาน ครั้งละ 1 เม็ด ก่อนนอน

5. Lercanidipine 20 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด ก่อนอาหารเช้า

6. Sennosides รับประทานครั้งละ 2 เม็ด ก่อนนอน

7. Tacrolimus 1 มิลลิกรัม รับประทาน ครั้งละ 3 เม็ด เวลา 7.00 น. และ 19.00 น.

8. Simvastatin 20 มิลลิกรัม รับประทาน ครั้งละ 1 เม็ด ก่อนนอน

9. Folic acid รับประทานครั้งละ 1 เม็ด หลังอาหารเช้า

10. Omeprazole 20 มิลลิกรัม รับประทาน ครั้งละ 1 เม็ด ก่อนอาหารเช้า 30 นาที

11. Metoprolol 100 มิลลิกรัม รับประทาน
ครึ่งละ ครั้ง หนึ่ง เม็ด หลังอาหารเช้า และเย็น

12. Aspirin 81 มิลลิกรัม รับประทาน
ครึ่งละ 1 เม็ด หลังอาหารเช้าทันที

13. Calcium carbonate 600 มิลลิกรัม
รับประทานครึ่งละ 1 เม็ด พร้อมอาหารเช้า กลางวัน
และเย็น

ระหว่างรักษาตัวในโรงพยาบาล เพื่อรอ
ทำการผ่าตัด ผู้ป่วยมีอาการปกติ ไม่มีเจ็บแน่น
หน้าอกอีก ได้รับการฟอกเลือดอย่างสม่ำเสมอ

ต่อมาผู้ป่วยมีอาการสะอึก โดยไม่ทราบ
สาเหตุ แพทย์ให้การรักษาด้วยยา ดังต่อไปนี้

วันที่ 16 มกราคม 2564 เวลา 10.30 น.
ผู้ป่วยได้รับยา Metoclopramide 10 มิลลิกรัม
ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทันที และ ฉีดซ้ำทุก 8 ชั่วโมง
เวลามีอาการสะอึก ต่อมา เวลา 20.00 น. ได้รับยา
Chlorpromazine 50 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ
ทันที แต่อาการสะอึกยังไม่ทุเลา จึงได้รับยาฉีด
Chlorpromazine อีก 25 มิลลิกรัม หลังจากนั้น
อาการสะอึกของผู้ป่วยบรรเทา และหายสนิท
ภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา

3 วันต่อมา ในวันที่ 20 มกราคม พ.ศ. 2564
ผู้ป่วยมีอาการสะอึกกำเริบอีกครั้ง แพทย์ให้การ
รักษาด้วยยา Metoclopramide 5 มิลลิกรัม ฉีด
เข้าหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมง และ ยา Baclofen
10 มิลลิกรัม รับประทาน 1 เม็ด หลังอาหาร เช้า
กลางวัน และเย็น แต่ยังคงไม่สามารถบรรเทา
อาการสะอึกได้ จึงได้รับยา Baclofen 10 มิลลิกรัม
รับประทาน 1 เม็ด หลังอาหาร เช้า กลางวัน และ
เย็น อีกครั้งในวันที่ 21 มกราคม พ.ศ. 2564

หลังได้รับยา Baclofen มื้อล่าสุด (วันที่
21 มกราคม พ.ศ.2564 เวลา 17.00 น.) อาการ
สะอึกดีขึ้น หลังจากนั้นประมาณ 16 ชั่วโมง พบว่า
ผู้ป่วยมีอาการซึมลง ไม่สามารถรับประทานยา
เข้าได้ตามปกติ มีแขนขาเกร็งกระตุก

ผลตรวจร่างกาย:

ผู้ป่วยซึม ไม่รู้สึกตัว เรียกไม่ตอบสนอง
มีค่าความดันโลหิต 137/59 มิลลิเมตรปรอท,
อุณหภูมิร่างกาย 36.5 องศาเซลเซียส, อัตราการ
หายใจ 18 ครั้งต่อนาที และอัตราการเต้นของหัวใจ
60 ครั้งต่อนาที

Neurological exam: E2V2M4, hypotonia,
disorientation to time, place, person, cortical
myoclonus, motor power grade III+ all

CT brain non contrast: no intracranial
lesion

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ: ผลตรวจค่า
อิเล็กโทรไลต์ ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ระดับ
น้ำตาลในเลือด และค่าการทำงานของตับอยู่ใน
เกณฑ์ปกติ

วินิจฉัยและการดูแลผู้ป่วยระหว่าง อยู่โรงพยาบาล

ผู้ป่วยรายนี้ มีอาการสะอึกโดยไม่ทราบ
สาเหตุ ได้รับการรักษาด้วยยา Baclofen หลังจาก
ที่ได้รับยากลุ่มอื่นแล้วยังไม่สามารถยับยั้งอาการ
สะอึกได้ เมื่อได้รับยา Baclofen ไปรวม 40
มิลลิกรัม ในเวลาประมาณ 48 ชั่วโมง ผู้ป่วยมี
อาการซึมลง ไม่ทำตามสั่ง ผลตรวจเอกซเรย์
คอมพิวเตอร์สมอง รวมถึงผลตรวจทางห้องปฏิบัติ

การที่เกี่ยวข้องไม่พบความผิดปกติ แพทย์ตรวจร่างกายพบภาวะความตึงตัวของกล้ามเนื้อลดลง และภาวะเกร็งกระตุกที่แขนขวา

หลังจากที่แพทย์ได้ตัดสาเหตุอื่นที่น่าจะเป็นไปได้ เช่น โรคทางระบบประสาทส่วนกลาง การติดเชื้อ รวมถึงความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ ออกไปแล้ว พบว่า สาเหตุที่เหลืออยู่และอาจเป็นไปได้ก็คือ นึกถึงจากยามากที่สุด ซึ่งส่วนใหญ่เป็นยาเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้รับประทานอยู่เดิมก่อนที่จะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล จึงทบทวนประวัติยาทั้งหมดที่ได้รับ ณ ปัจจุบันอีกครั้งร่วมกับเภสัชกรประจำหอผู้ป่วย และพบรายงานกรณีศึกษาที่กล่าวถึงภาวะพิษจากยา Baclofen ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือด^{4, 5, 11-13} ดังนั้น จึงวินิจฉัยได้ว่า อาการของผู้ป่วยเข้าได้กับภาวะเป็นพิษจากยา Baclofen มากที่สุด ซึ่งสามารถให้การรักษาด้วยการฟอกเลือด

เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดอยู่แล้ว จึงให้ผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดฉุกเฉินทันที เพื่อแก้ไขภาวะพิษจากยา Baclofen โดยใช้เวลาในการฟอกเลือดนาน 4 ชั่วโมงตามปกติที่ผู้ป่วยเคยได้รับ ภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับการฟอกเลือด 1 ครั้ง ผู้ป่วยกลับมามีความรู้สึกตัวปกติ สามารถพูดคุยถามตอบ ทำตามสั่งได้ ความตึงตัวของกล้ามเนื้อกลับมาเป็นปกติ ไม่มีอาการกระตุก และสะอึกอีก และผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจตามแผนการรักษาเดิมในที่สุด

อภิปราย

จากการศึกษาข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา Baclofen พบว่า ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาจะเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง¹³ นำไปสู่การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์เชิงคลินิกของยา Baclofen เพื่อกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนเกี่ยวกับการปรับขนาดยาในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือด

ผู้ป่วยรายนี้เป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือด และได้รับยา Baclofen เพื่อรักษาอาการสะอึก หลังจากที่ได้รับยา Baclofen รวมขนาดยาสะสมเท่ากับ 40 มิลลิกรัมใน 48 ชั่วโมง ผู้ป่วยเริ่มมีอาการแสดงที่ผิดปกติเกี่ยวกับระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ ซึมลง ปลูกไม่ตื่น สับสน ความตึงตัวของกล้ามเนื้อลดลง หลังจากได้ทบทวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ รวมถึงพิจารณาตัดสาเหตุอื่นๆ ออกแล้ว แพทย์ให้การวินิจฉัยว่าคิดถึงภาวะพิษจากยา Baclofen มากที่สุด และทำการรักษาด้วยการฟอกเลือดฉุกเฉิน ซึ่งเป็นวิธีการรักษาที่เหมาะสมในการลดอาการพิษและช่วยให้ผู้ป่วยอาการกลับมาเป็นปกติได้เร็วขึ้น¹²

ปัจจุบัน ยังไม่พบกรณีศึกษาในประเทศไทย ที่รายงานการเกิดภาวะพิษจากยา Baclofen ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แต่เมื่อสืบค้นการศึกษาในต่างประเทศ พบว่า มีรายงานการเกิดภาวะดังกล่าวหลายกรณีศึกษา เช่น การศึกษาของ Brvar และคณะ พ.ศ. 2550¹³ พบการเกิดพิษของ

ยา Baclofen ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน ที่ได้รับยา Baclofen ขนาด 25 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ซึ่งได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือด และอาการกลับมาเป็นปกติหลังจากการฟอกเลือดเพียง 1 ครั้ง นอกจากนี้การศึกษาดังกล่าวได้ทำการศึกษากลัซจลนศาสตร์ของยา Baclofen เพิ่มเติม พบว่าค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาในผู้ป่วยรายนี้เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าเมื่อเทียบกับคนปกติ

การศึกษาของ Wu และคณะ พ.ศ.2550¹⁵ พบการเกิดพิษของยา Baclofen ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด ได้รับยา Baclofen รวมขนาดยาสะสมเท่ากับ 45 มิลลิกรัม ใน 72 ชั่วโมง และมาโรงพยาบาลด้วยอาการสับสน ได้รับการวินิจฉัยว่า เกิดภาวะพิษจากยา Baclofen จึงได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดฉุกเฉิน 1 ครั้ง และมีอาการกลับมาเป็นปกติภายใน 8 ชั่วโมง

การศึกษาของ Porter และคณะ พ.ศ. 2559⁵ ที่พบภาวะพิษของยา Baclofen ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือด และได้รับยา Baclofen 40 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลด้วยอาการซึม สับสน ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดภาวะพิษจากยา Baclofen และได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดฉุกเฉิน ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหลังจากสิ้นสุดการฟอกเลือดในครั้งแรก ผู้ป่วยยังคงได้รับการฟอกเลือดต่อเนื่อง จนอาการทางระบบประสาทกลับมาเป็นปกติหลังสิ้นสุดการฟอกเลือดครั้งที่ 3 นอกจากนี้ การศึกษานี้มีเจาะวัดระดับยา Baclofen ในเลือด โดยก่อนเริ่มการฟอกเลือดในครั้งแรก มีระดับยาอยู่ที่ 0.51 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (ระดับยาในช่วงการรักษาในผู้ป่วยทั่วไป

อยู่ระหว่าง 0.08 ถึง 0.40 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) และ หลังสิ้นสุดการฟอกเลือดครั้งแรกลดลงมาเหลือ 0.17 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

สำหรับรายงานกรณีศึกษา¹³ ผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษจากยา Baclofen มีอาการทางระบบประสาทกลับมาเป็นปกติหลังจากได้รับการฟอกเลือดเพียง 1 ครั้ง ซึ่งเหมือนกับการศึกษาก่อนหน้านี้^{13, 15} แต่ยังคงพบว่า มีบางการศึกษาที่ผู้ป่วยต้องได้รับการฟอกเลือดมากกว่า 1 ครั้ง⁵ นอกจากนี้ รายงานกรณีศึกษา¹³ ไม่สามารถเจาะวัดระดับยา Baclofen ในเลือดได้ ทำให้ไม่สามารถยืนยันการเกิดภาวะพิษจากยา Baclofen ได้ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยภาวะพิษจากยา Baclofen จากอาการแสดงทางคลินิกเป็นหลัก และผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหลังจากได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือด

บทบาทเภสัชกรในกรณีศึกษา

จากกรณีศึกษาข้างต้น สรุปได้ว่า ระหว่างนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยรายนี้ได้รับยา Baclofen เพื่อรักษาอาการสะอึก แต่เนื่องจากผู้ป่วยเป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ซึ่งมีโอกาสเกิดพิษจากยา Baclofen ได้ง่าย แม้ว่าจะได้รับยาในขนาดปกติที่ผู้รักษา หลังจากผู้ป่วยได้รับยา Baclofen และมีอาการแสดงของภาวะพิษจากยาดังกล่าว ในเบื้องต้นเภสัชกรได้ทำงานร่วมกับแพทย์และทีมสหสาขาวิชาชีพอื่นๆ ในการทบทวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับทั้งหมด โดยพิจารณาในแง่ของเภสัชวิทยาของยา การเกิดผลข้างเคียงจากยา ซึ่งอาจจะทำให้เกิดอาการแสดงดังกล่าว รวมถึงผู้ป่วยรายนี้ มีโรคร่วมอื่นๆ ร่วมด้วย ทำให้ต้องได้

รับยาหลายชนิดร่วมกัน เภสัชกรจึงต้องคำนึงถึง และประเมินโอกาสการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ที่ผู้ป่วยได้รับด้วย นอกเหนือจากการพิจารณาผลข้างเคียงทั่วไปของยา

หลังจากพิจารณารายการยาที่ผู้ป่วยรายนี้ ได้รับทั้งหมดร่วมกับแพทย์แล้ว แพทย์ให้การวินิจฉัยว่า อาการที่เกิดขึ้นคิดถึงจากภาวะพิษจากยา Baclofen มากที่สุด และให้การรักษาผู้ป่วยด้วยการฟอกเลือดฉุกเฉิน เภสัชกรได้มีบทบาทร่วมในการให้ข้อมูลเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา เพื่อติดตามและประเมินผลการรักษา นอกจากนี้ หลังสิ้นสุดการรักษาและผู้ป่วยกลับมามีอาการปกติแล้ว เภสัชกรได้มีบทบาทในการแนะนำและให้ข้อมูลแก่แพทย์ในการพิจารณาปรับขนาดยา หรือเลือกใช้ยากลุ่มอื่นเพื่อรักษาอาการต่อไป

สรุป

การเกิดพิษจากยา Baclofen เป็นภาวะที่รุนแรงและอาจทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิต เนื่องจากยา Baclofen มีการกำจัดยาผ่านทางไตเป็นหลัก ทำให้ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดมีโอกาสเกิดพิษจากยาได้ ดังนั้นการใช้ยา Baclofen ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ควรมีการปรับลดขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตบกพร่อง และควรหลีกเลี่ยงในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด เนื่องจากภาวะพิษจากยา Baclofen ไม่มียาดำเนินพิษในการรักษา และจากข้อมูลของยาที่ยามีขนาดโมเลกุลต่ำ ทำให้สามารถผ่านเยื่อได้

อะไลซิสได้ ดังนั้น ฟอกเลือดจึงเป็นวิธีที่ดีที่สุด สำหรับการรักษามภาวะพิษจากยา Baclofen

เอกสารอ้างอิง

1. Stewart E, Tormoehlen L. Baclofen 2017;1119-31.
2. Vivisenco C, Ulmeanu C. Diagnostic and therapeutic approach in a case of severe acute baclofen poisoning. *Medicina Moderna-Modern Medicine* 2019;26:85-8.
3. Vlavanou R, Perreault MM, Barriere O, et al. Pharmacokinetic characterization of baclofen in patients with chronic kidney disease: dose adjustment recommendations. *J Clin Pharmacol* 2014;54:584-92.
4. Wolf E, Kothari NR, Roberts JK, Sparks MA. Baclofen Toxicity in Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2018;71:275-80.
5. Porter LM, Merrick SS, Katz KD. Baclofen toxicity in a patient with hemodialysis-dependent end-stage renal disease. *J Emerg Med* 2017;52: 99-100.
6. Lioresal [package insert]. Novartis Pharmaceutical UK Limited; 2019. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.1279.pdf>.

7. Pubchem Compound Summary for CID 228, Baclofen [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 17]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Baclofen#section=GC-MS>.
8. Chauvin KJ, Blake PG, Garg AX, Weir MA, Bathini L, Dixon SN, et al. Baclofen has a risk of encephalopathy in older adults receiving dialysis. *Kidney International* 2020;98:979-88.
9. ธีรภูธร สิบหมู่. เภสัชวิทยา: เนื้อหาสำคัญและแบบฝึกหัด. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: โฮลิสติกพับลิชชิ่ง; 2553.
10. Chen KS, Bullard MJ, Chien YY, Lee SY. Baclofen toxicity in patients with severely impaired renal function. *Ann Pharmacother* 1997;31:1315-20.
11. Ijaz M, Tariq H, Kashif M, Marquez JG. Encephalopathy and hypotonia due to baclofen toxicity in a patient with end-stage renal disease. *Am J Case Rep* 2015;16:232-5.
12. Bassilios N, Launay-Vacher V, Mercadal L, Deray G. Baclofen neurotoxicity [correction of unerotoxicity] in a chronic haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:715-6.
13. Brvar M, Vrtovec M, Kovac D, Kozelj G, Pezdir T, Bunc M. Haemodialysis clearance of baclofen. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:1143-6.
14. Roberts JK, Westphal S, Sparks MA. Iatrogenic Baclofen Neurotoxicity in ESRD: Recognition and Management. *Semin Dial* 2015;28:525-9.
15. Wu VC, Lin SL, Lin SM, Fang CC. Treatment of baclofen overdose by haemodialysis: a pharmacokinetic study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:441-3.