

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สัมพันธ์ ใจมฉาย

ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

กลูคากอนเป็น polypeptide hormone ที่ถูกผลิตจาก alpha cell ของตับอ่อน และจัดเป็นยาสำคัญที่ใช้ในการรักษาภาวะพิษจากยา beta-adrenergic antagonist และ calcium channel blocker เกินขนาด

เภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์

กลูคากอน สามารถออกฤทธิ์ที่กล้ามเนื้อหัวใจโดยจับกับ glucagon receptor และส่งสัญญาณผ่าน Gs protein ส่งผลให้มีการสร้าง cyclic adenosine monophosphate (cAMP) มากขึ้น ซึ่ง cAMP ที่เพิ่มขึ้นจะส่งผลให้กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวดีขึ้นดังแสดงในรูปที่ 4 การที่กลูคากอนออกฤทธิ์เพิ่ม cAMP นี้มีความคล้ายคลึงมากกับการกระตุ้นที่ beta 1-adrenergic receptor เพียงแต่แตกต่างกันที่ยา beta-adrenergic antagonist ไม่สามารถยับยั้งการทำงานของกลูคากอนได้ ดังนั้น การรักษาด้วยกลูคากอนในกรณีภาวะพิษของ beta-adrenergic antagonist และ calcium channel blocker จึงเท่ากับการพยายามกระตุ้นให้กล้ามเนื้อหัวใจทำหน้าที่ดีขึ้นโดยไม่ใช้ receptor ที่ถูกยับยั้งอยู่

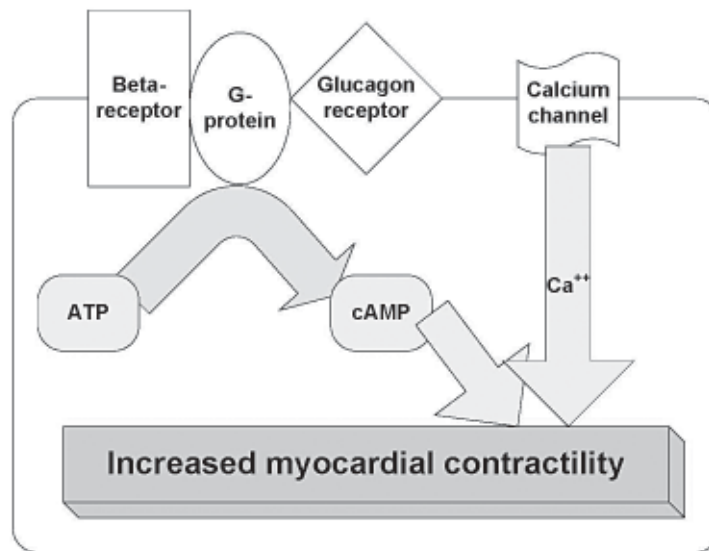
จากการศึกษาผลของกลูคากอนต่อหัวใจในสัตว์ทดลองพบว่ามี การเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ และเพิ่มการนำไฟฟ้าของกล้ามเนื้อหัวใจ นอกจากฤทธิ์ที่หัวใจ กลูคากอนยังออกฤทธิ์ที่

1. ตับที่ทำให้เกิดกระบวนการ gluconeogenesis และ glycogenolysis เพิ่มขึ้น ซึ่งทำให้เกิดระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นได้
2. กล้ามเนื้อลายของหลอดเลือด ทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดได้

จากการศึกษาในคนปกติ กลูคากอนจะถึงระดับสูงสุดในพลาสมาภายในเวลา 1, 12 และ 20 นาที หลังการบริหารทางหลอดเลือดดำ ทางกล้ามเนื้อ และ ทาง subcutaneous ตามลำดับ ค่าปริมาตรการกระจาย (volume of distribution, Vd) เท่ากับ 0.20 ถึง 0.25 ลิตร/กิโลกรัม และถูกกำจัดโดยเมตาบอลิซึมในกระแสเลือด ตับ และไตโดยมีครึ่งชีวิต (half-life) เท่ากับ 8 ถึง 18 นาที ผลของกลูคากอนต่อหัวใจเริ่มภายใน 1 ถึง 3 นาที หลังการบริหารทางหลอดเลือดดำ ถึงจุดสูงสุดใน 5 ถึง 7 นาที และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ 10 ถึง 15 นาที สำหรับการบริหารทางกล้ามเนื้อและ subcutaneous จะเริ่มออกฤทธิ์ที่เวลาประมาณ 10 นาที และมีฤทธิ์สูงสุดที่เวลา 30 นาที

หลังจากการรักษาด้วยกลูคากอนอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 1-2 ชั่วโมง อาจเกิดปรากฏการณ์ tachyphylaxis ขึ้นโดยผลต่อหัวใจของกลูคากอนจะลดลงแม้ว่ายังคงบริหารกลูคากอนในขนาดเดิมทำให้จำเป็นต้องปรับเพิ่มขนาดหรืออัตราการบริหารกลูคากอน

รูปที่ 4 ภาพจำลองเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและกลไกการออกฤทธิ์ของกลูคากอนที่กล้ามเนื้อหัวใจ



ข้อบ่งใช้

1. ภาวะพิษจาก beta-adrenergic antagonist: ใช้ในการรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำที่เกิดร่วมกับภาวะหัวใจเต้นช้า โดยให้ควบคู่กับการรักษาด้วยสารน้ำและยาเพิ่มความดันโลหิต
2. ภาวะพิษจาก calcium channel blocker: ใช้ในการรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำที่เกิดร่วมกับภาวะหัวใจเต้นช้า โดยให้ควบคู่กับการรักษาด้วยสารน้ำ ยาเพิ่มความดันโลหิต การรักษาด้วยกลูคากอนควรเริ่มเมื่อได้ให้การรักษาด้วยแคลเซียม (calcium gluconate และ calcium chloride) ทางหลอดเลือดดำอย่างเต็มที่แล้ว

ข้อห้ามใช้

ผู้ที่มีประวัติแพ้ยากลูคากอน

อาการไม่พึงประสงค์

1. อาการคลื่นไส้ และอาเจียน
2. ภาวะ hypokalemia
3. ภาวะ hyperglycemia หรือ hypoglycemia ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเกิดภาวะ hyperglycemia ที่มักไม่รุนแรงและไม่ต้องการการรักษาเพิ่มเติม ในผู้ที่มีโรคตับเรื้อรังอาจเกิดภาวะ hypoglycemia ได้

ปฏิกิริยาต่อยาอื่น

กลูคากอนอาจทำให้เกิดการเสริมฤทธิ์ของวอร์ฟาริน (warfarin) ในผู้ป่วยที่ได้รับวอร์ฟารินอยู่ และทำให้เกิด hypoprothrombinemia และค่า prothrombin time และ international normalized ratio (INR) ที่สูงมากขึ้น

ขนาดและวิธีใช้

1. ขนาดที่ใช้ในผู้ใหญ่เริ่มที่ 3 ถึง 5 มิลลิกรัม (50 ไมโครกรัม/กิโลกรัมในเด็ก) ต่อครั้ง และอาจเพิ่มเป็น 5-10 มิลลิกรัมต่อครั้งทางหลอดเลือดดำ
2. หากผู้ป่วยไม่มีการตอบสนองในทางที่ดีขึ้นภายใน 3 ถึง 5 นาที อาจเพิ่มขนาดและบริหารซ้ำจนดีขึ้น
3. เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว ควรบริหารยาต่อโดยการหยดทางหลอดเลือดดำในอัตรา 2 ถึง 10 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ในทางปฏิบัติมักให้หยุดต่อในอัตราต่อชั่วโมงเท่ากับขนาดยาที่ทำให้อาการผู้ป่วยดีขึ้น
4. ระยะเวลาในการรักษาด้วยกลูคากอนมักใช้เวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมงแล้วทดลองลดขนาดยา โดยดูอาการและสัญญาณชีพของผู้ป่วยเป็นหลัก
5. ในระยะแรกของการรักษาด้วยกลูคากอน ควรมีการติดตามระดับน้ำตาลและไปแตสเซียมในเลือดอย่างใกล้ชิด เช่น ตรวจทุก 1-2 ชั่วโมงในช่วง 2-4 ชั่วโมงแรกเพื่อเฝ้าระวังภาวะน้ำตาลผิดปกติและภาวะ hypokalemia

รูปแบบของยา

เป็นยาไกลูคากอน ที่ได้จากกระบวนการสังเคราะห์จาก recombinant DNA โดยมีตัวทำละลายที่มีส่วนผสมของ glycerin และ hydrochloric acid ขนาดละ 1 มิลลิกรัม

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. J Toxicol Clin Toxicol. 2003;41(5):595-602.
2. DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. Toxicol Rev. 2004;23(4):223-38.
3. Shepherd G. Treatment of poisoning caused by beta-adrenergic and calcium-channel blockers. Am J Health Syst Pharm. 2006 Oct 1;63(19):1828-35.
4. Gilman AG. Nobel Lecture. G proteins and regulation of adenylyl cyclase. Biosci Rep. 1995 Apr;15(2):65-97.
5. Levey GS, Epstein SE. Activation of adenylyl cyclase by glucagon in cat and human heart. Circ Res. 1969 Feb;24(2):151-6.
6. Murad F, Vaughan M. Effect of glucagon on rat heart adenylyl cyclase. Biochem Pharmacol. 1969 May;18(5):1053-9.
7. Chernish SM, Maglinte DD. Glucagon: common untoward reactions--review and recommendations. Radiology. 1990 Oct;177(1):145-6.
8. Koch-Weser J. Potentiation by glucagon of the hypoprothrombinemic action of warfarin. Ann Intern Med. 1970 Mar;72(3):331-5.