ดิจิทาลิส แฟบ แฟรคเมนท์

(Digitalis Fab Fragment)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สัมมน โฉมฉาย
ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

Digitalis Fab Fragment (DSFab) เป็นยาที่มีองค์ประกอบหลักเป็นส่วนของสารภูมิต้านทาน (antibody) ที่มีประโยชน์ในการรักษาภาวะพิษจากสารกลุ่มคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ (cardiac glycoside) อันได้แก่ ยาดิจอกซิน (digoxin) ยาดิจิทอกซิน (digitoxin) และสารพิษอื่นๆที่มีคุณสมบัติคล้ายคลึงกัน ซึ่งภาวะพิษชนิดนี้อาจทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้ ยา DSFab ได้มาจากการฉีดยาดิจอกซิน (digoxin-dicarboxymethoxylamine hapten) ในตัวแกะเพื่อให้สร้างสารภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อดิจอกซิน เมื่อสกัดสารภูมิคุ้มกันจากตัวแกะแล้วสารนี้จะผ่านกระบวนการย่อยและแยกส่วนจนได้ส่วน Fab ซึ่งเป็นส่วนย่อยของสารภูมิคุ้มกันที่จับกับดิจอกซินได้แต่มีคุณสมบัติเป็นสารก่อภูมิต้านทาน (antigen) น้อยกว่า มีการกระจายตัวและกำจัดจากร่างกายมนุษย์ได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับสารก่อภูมิคุ้มกันเต็มโมเลกุล DSFab มีความสามารถในการจับกับดิจอกซินอย่างจำเพาะซึ่งความสามารถนี้อาจน้อยลงในการจับกับสารกลุ่มคาร์ดิแอกไกลโคไซด์อื่นๆ

เนื้อหาในบทนี้เป็นข้อมูลที่จำเพาะกับยา DigiFab® เท่านั้น สำหรับข้อมูลผลิตภัณฑ์ DSFab อื่นๆ อาจมีข้อแตกต่างที่ปลีกย่อย

เภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์

ยา DSFab เป็นยาที่ใช้บริหารทางหลอดเลือดดำเท่านั้น โดยยานี้จะกระจายตัวในช่องว่างระหว่างเซลล์โดยมีปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) ประมาณ 0.3-0.4 ลิตรต่อกิโลกรัม ไม่มีหลักฐานว่ายานี้ซึมผ่านเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง ผ่านรกไปยังทารกในครรภ์ หรือ ผ่านในนมแม่หรือไม่

กลไกการออกฤทธิ์ ยาจะออกฤทธิ์โดยการจับกับดิจอกซินด้วยความสามารถในการจับที่สามารถดึงดิจอกซินออกจากตัวรับ (receptor) ที่หัวใจและกล้ามเนื้อได้ และกลายเป็น digoxin-Fab complex (DFC) ทำให้อนุภาคของดิจอกซินนั้นไม่ออกฤทธิ์อีกต่อไป อัตราส่วนในการจับของยาต่อสารพิษคือ DSFab (DigiFab®) 40 มิลลิกรัมต่อดิจอกซิน 0.5 มิลลิกรัม ซึ่ง DFC จะถูกกำจัดออกทางไตโดยมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 15-18 ชั่วโมงในผู้ที่ไตทำงานปกติ ส่วนภาวะไตวายนั้นแม้ปริมาตรการกระจายจะไม่เปลี่ยนแปลง แต่ค่าครึ่งชีวิตอาจยาวขึ้นได้มากถึงสิบเท่าของค่าปกติ ร่างกายจะกำจัด DFC ด้วยระบบ reticuloendothelial

เมื่อ DSFab จับกับดิจอกซินแล้วอาการของผู้ป่วยอาจเริ่มดีขึ้นในระยะเวลาประมาณ 20 นาทีหลังการบริหารยาเสร็จ และระดับยาดิจอกซินรวมในซีรั่ม (total serum digoxin) อาจสูงขึ้นมากกว่าระดับก่อนการรักษาถึงสิบเท่าภายใน 1-2 ชั่วโมงแรก ในขณะเดียวกันระดับยาดิจอกซินอิสระในซีรั่ม (free serum digoxin)

อาจลดลงจนไม่สามารถวัดได้ด้วยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ มีการศึกษาในผู้ป่วย 150 รายพบว่าระยะเวลาตั้งแต่การบริหารยาหมดจนถึงการออกฤทธิ์จนเต็มที่อาจใช้เวลาตั้งแต่ 0.5 ถึง 6 ชั่วโมง โดยระยะเวลาเฉลี่ยเท่ากับ 88 นาที

ข้อบ่งใช้

ข้อบ่งใช้ของ DSFab ได้แก่ ภาวะพิษจากสารกลุ่มคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ทั้งเฉียบพลันและเรื้อรัง โดยการพิจารณารักษาควรทำในผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงทางคลินิกของภาวะพิษที่รุนแรง และ/หรือมีระดับความเข้มข้นในสภาวะคงที่ (steady state concentration) ของดิจอกซินที่เป็นอันตรายต่อชีวิต (การเจาะเลือดเพื่อประเมินระดับดิจอกซินควรทำอย่างน้อย 8-10 ชั่วโมงหลังการบริหารดิจอกซินครั้งสุดท้าย)

ภาวะพิษจากสารกลุ่มคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ที่สามารถรักษาได้ด้วย DSFab ได้แก่ ภาวะพิษจากยาดิจิทอกซิน พิษจากยี่โถ (oleander) และคางคก รายละเอียดข้อบ่งใช้มีดังนี้

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เป็นอันตรายเช่น ภาวะ ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, cardiac arrest และภาวะ symptomatic bradyarrhythmia และ heart block ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย atropine หรือมีแนวโน้มในทางที่เลวลง
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงกว่า 5.5 มิลลิอิควิวาเลนซ์ต่อลิตร
3. ผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นดิจอกซินในเลือดสูงกว่า 10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรในภาวะพิษเฉียบพลัน
4. ผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นดิจอกซินในเลือดสูงกว่า 6 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรในภาวะพิษเรื้อรัง

ข้อห้ามใช้

ไม่มีข้อห้ามใช้แต่ควรใช้อย่างระมัดระวังในกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ผลิตภัณฑ์โปรตีนจากแกะ เอนไซม์ปาเปอิน มะละกอ หรือแมนนิทอล

อาการไม่พึงประสงค์

DSFab เป็นยาที่มีผลอันไม่พึงประสงค์ไม่รุนแรงและค่อนข้างปลอดภัย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อเทียบกับอันตรายที่เกิดจากพิษของคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานได้แก่ (ตัวเลขร้อยละในวงเล็บได้มาจากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้จำนวน 150 ราย)

1. ภาวะโพแทสเซียมในซีรั่มต่ำ (hypokalemia) (ร้อยละ 4) ซึ่งผู้ป่วยบางรายที่มีระดับโพแทสเซียมในซีรัมต่ำมาก (น้อยกว่า 2.5 มิลลิอิควิวาเลนซ์ต่อลิตร) ต้องได้รับการบริหารโพแทสเซียมเพื่อทดแทน
2. ภาวะหัวใจวายหรือ rapid ventricular responseในผู้ป่วยภาวะ atrial fibrillation อันเกิดจากการถอนฤทธิ์ยาดิจอกซินในผู้ป่วยโรคหัวใจที่ได้ประโยชน์จากฤทธิ์ยาดิจอกซินอยู่บ้าง (ร้อยละ 3)
3. ภาวะผื่นแพ้ที่ผิวหนัง (ร้อยละ 1)
4. เป็นยาที่อยู่ใน FDA pregnancy category C ซึ่งหมายความว่า การทดลองพบความเสี่ยงที่จะเกิดอันตรายต่อตัวอ่อนในครรภ์ของสัตว์ทดลอง แต่ยังไม่มีการศึกษาในสตรีมีครรภ์ หรือยังไม่มีการศึกษาทดลองในมนุษย์และสัตว์ทดลอง จึงต้องชั่งน้ำหนักระหว่างประโยชน์ในการรักษาภาวะพิษจากคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น

ปฏิกิริยาต่อยาอื่น

1. DSFab ไม่ทำปฏิกิริยากับยาอื่นนอกจากดิจอกซิน ซึ่งอาจทำให้การรักษาด้วยดิจอกซินไม่ได้ผลจนกว่า DSFab จะหมดจากร่างกายซึ่งใช้เวลาประมาณ 2-3 วันในคนปกติและอาจนานถึง 7-10 วันในผู้ที่มีไตวาย

2. การรักษาด้วย DSFab ทำให้เกิด digoxin-Fab complex ซึ่งรบกวนการตรวจวัดระดับดิจอกซินรวมในซีรั่มจากการตรวจด้วยวิธี immunoassay ซึ่งใช้ในห้องปฏิบัติการทางคลินิก ดังนั้นการประเมินระดับดิจอกซินรวมในซีรั่มจึงควรทำการตรวจด้วยวิธีตรวจวัดระดับดิจอกซินอิสระในซีรัมเท่านั้น

ขนาดและวิธีใช้

การคำนวณขนาด DSFab มี 4 วิธี ซึ่งแต่ละวิธีขึ้นกับความเหมาะสมตามสถานการณ์และข้อจำกัดนั้นๆ ดังสรุปในตาราง

วิธีที่	สถานการณ์	วิธีที่ใช้	รายละเอียด	ข้อจำกัด
1	ทราบขนาดยาดิจอกซินที่กิน (ตัวอย่างที่ 1)	คำนวนขนาด DSFab จากขนาดดิจอกซิน	- ชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ของดิจอกซินเท่ากับร้อยละ 80 - DSFab 1 ขวดเล็กสำหรับดิจอกซิน 0.5 มิลลิกรัม	ขนาดยาดิจอกซินอาจคลาดเคลื่อน
2	ทราบระดับดิจอกซินในซีรั่ม (ตัวอย่างที่ 2)	คำนวนขนาด DSFab จากข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์	ปริมาตรการกระจายของดิจอกซิน 5 ลิตรต่อกิโลกรัม (บางรายงานมีค่า 8 ลิตรต่อกิโลกรัม)	ความคลาดเคลื่อนของปริมาตรการกระจายที่ใช้
3	ไม่ทราบขนาดยาและระดับดิจอกซิน	รักษาด้วย DSFab จากข้อมูลเชิงประสบการณ์	<u>ภาวะพิษเฉียบพลัน</u> : 10-20 ขวดเล็ก <u>ภาวะพิษเรื้อรัง</u> : ผู้ใหญ่ 3-6 ขวดเล็ก เด็ก 1-2 ขวดเล็ก	ขนาด DSFab อาจไม่เพียงพอ หรือมากเกินไป
4	ผู้ป่วยที่อาจได้ประโยชน์จากยาดิจอกซินเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น หัวใจวาย	การให้ยาทีละน้อยเพื่อให้ผู้ป่วยพ้นจากภาวะพิษ แต่ยังได้ประโยชน์จากฤทธิ์ของยาดิจอกซิน	บริหาร DSFab ครั้งละ 1-3 ขวดเล็ก ประเมินผล 1 ชั่วโมง หลังการบริหาร และบริหารซ้ำหากยังไม่ได้ผลที่ต้องการ	ทำได้เฉพาะผู้ที่มีระดับสัญญานชีพปกติและไม่มีภาวะฉุกเฉิน

ตัวอย่างที่ 1 ผู้ป่วยให้ประวัติว่ากินดิจอกซินขนาด 0.25 มิลลิกรัมต่อเม็ด จำนวน 30 เม็ด
ปริมาณยาดิจอกซินที่ผู้ป่วยได้รับ คือ 0.25 มิลลิกรัม x 30 เม็ด เท่ากับ 7.5 มิลลิกรัม
เนื่องจากยา 1 ขวดเล็ก (vial) มี DSFab 40 มิลลิกรัมซึ่งสามารถจับดิจอกซินได้ 0.5 มิลลิกรัม
ดังนั้น ต้องใช้ DSFab จำนวนทั้งสิ้น

= ปริมาณยาดิจอกซินที่ผู้ป่วยได้รับ (7.5 มิลลิกรัม) / ปริมาณดิจอกซินที่ DSFab จับ (0.5 มิลลิกรัม)

= 15 ขวดเล็ก

ตัวอย่างที่ 2 ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัว 60 กิโลกรัม มีระดับดิจอกซินในซีรัม 10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ปริมาตรการกระจายของดิจอกซิน (Vd) 5 ลิตรต่อกิโลกรัม

สูตร

จำนวน DSFab ที่ต้องใช้ (ขวดเล็ก)

= ปริมาณดิจอกซินในร่างกาย (มิลลิกรัม) / ปริมาณดิจอกซินที่ DSFab จับ (0.5 มิลลิกรัม)

= [ระดับดิจอกซิน (นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) x Vd x น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)] / [1000 x 0.5 มิลลิกรัมต่อขวดเล็ก]

= [10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร x 5 ลิตรต่อกิโลกรัม x 60 กิโลกรัม] / [1000 x 0.5 มิลลิกรัมต่อขวดเล็ก]

= 6 ขวดเล็ก

ดังนั้นผู้ป่วยรายนี้ควรได้รับการรักษาด้วยยา DSFab จำนวน 6 ขวดเล็ก

หมายเหตุ : 1. หากคำนวณได้จำนวนขวดเป็นทศนิยม ควรปัดขึ้นเป็นจำนวนเต็ม

2. ระดับยาที่ใช้ประกอบการคำนวณ ต้องเป็นระดับยาในสภาวะคงที่ ซึ่งหมายถึงระดับยาที่เจาะเลือดตรวจอย่างน้อย 8-10 ชั่วโมงหลังการกินดิจอกซินครั้งสุดท้ายเสมอ

3. เนื่องจากปริมาตรการกระจายของดิจอกซินอาจมีความหลากหลาย หากผู้ป่วยไม่ดีขึ้นด้วยขนาดที่ได้จากการคำนวนด้วยปริมาตรการกระจาย 5 ลิตรต่อกิโลกรัม ภายใน 1 ชั่วโมงหลังการบริหารยาเสร็จ อาจพิจารณาให้ DSFab ซ้ำในขนาดเดิมอีกครั้งหนึ่ง

การรักษาภาวะพิษจากสารกลุ่มคาร์ดิแอกไกลโคไซด์เช่น ภาวะพิษจากยาดิจิทอกซิน ยี่โถ (oleander) และคางคกด้วยยา DSFab ควรพิจารณาใช้ขนาดยาแบบการรักษาดิจอกซินเชิงประสบการณ์และอาจพิจารณาให้ยา DSFab ซ้ำตามความจำเป็น

การผสมยาควรปฏิบัติตามเอกสารกำกับยาหรืออาจปฏิบัติโดยผสมยา 1 ขวดเล็ก (vial) ในน้ำกลั่นปลอดเชื้อ 4 มิลลิลิตร ซึ่งจะทำให้ได้ยาเป็นของเหลวใส ไม่มีสี ที่มีความเข้มข้นประมาณ 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร หลังจากนั้นอาจผสมในน้ำเกลือเพื่อการบริหารทางหลอดเลือดดำตามความต้องการ เมื่อผสมยาแล้วยังไม่ได้ใช้ อาจเก็บยาในตู้แช่ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส เป็นเวลาไม่เกิน 4 ชั่วโมง การบริหารยาควรหยดทางหลอดเลือดดำผ่านตัวกรองขนาด 0.22 ไมครอน โดยบริหารในระยะเวลา 30 นาที หากผู้ป่วยมีภาวะหัวใจหยุดเต้นอาจฉีดยาให้หมดในครั้งเดียวได้

รูปแบบของยา

ยา DSFab (DigiFab®) อยู่ในรูปผงแห้ง (lyophilized form) บรรจุ 40 มิลลิกรัมต่อขวดเล็ก

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Ujhelyi MR, Robert S. Pharmacokinetic aspects of digoxin-specific Fab therapy in the management of digitalis toxicity. Clin Pharmacokinet. 1995 Jun;28(6):483-93.
2. Schmidt TA, Kjeldsen K. Enhanced clearance of specifically bound digoxin from human myocardial and skeletal muscle samples by specific digoxin antibody fragments: subsequent complete digitalis glycoside receptor (Na,K-ATPase) quantification. J Cardiovasc Pharmacol. 1991 Apr;17(4):670-7.
3. Ward SB, Sjostrom L, Ujhelyi MR. Comparison of the pharmacokinetics and in vivo bioaffinity of DigiTAb versus Digibind. Ther Drug Monit. 2000 Oct;22(5):599-607.
4. Antman EM, Wenger TL, Butler VP, Jr., Haber E, Smith TW. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. Circulation. 1990 Jun;81(6):1744-52.
5. Marchlinski FE, Hook BG, Callans DJ. Which cardiac disturbances should be treated with digoxin immune Fab (ovine) antibody? Am J Emerg Med. 1991 Mar;9(2 Suppl 1):24-8; discussion 33-4.
6. Howland MA. Digoxin-Specific Antibody Fragments (Fab). In: Nelson L, Lewin N, Howland MA, Hoffman R, Goldfrank L, Flomenbaum N, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. New York: McGraw-Hill Professional Publishing; 2010.
7. Kearney TE. Digoxin-Specific Antibodies. In: Olson K, editor. Poisoning and Drug Overdose. New York: McGraw-Hill Professional; 2011.