

(Hyperinsulin Euglycemia Therapy, HIE)

อาจารย์นายแพทย์ฤทธิรักษ์ โอทอง

ภาควิชาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล

มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

อินซูลิน (insulin) เป็นฮอร์โมนชนิดหนึ่งที่มีมนุษย์ผลิตขึ้นเองได้ในตับอ่อน หน้าที่ของอินซูลินคือการรักษาสมดุลของระดับน้ำตาลในเลือดโดยทำให้ระดับน้ำตาลต่ำลง ภาวะใดก็ตามที่กระตุ้นระบบประสาทชนิด sympathetic เช่น hypoxia, hypoglycemia, exercise, surgery, burn จะทำให้เกิดการลดระดับของการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อนลง โดยผ่านการกระตุ้นของ alpha-2 adrenergic receptors ส่งผลให้ระดับน้ำตาลสูงขึ้น ในทางตรงข้ามเมื่อมีระดับของกลูโคสในเลือดสูงขึ้นจะมีการกระตุ้นการหลั่งของอินซูลินทำให้ระดับของน้ำตาลลดลงในเวลาต่อมา¹ อินซูลินจึงได้ถูกนำมาผลิตเป็นยาใช้ในการรักษาโรคเบาหวาน เพื่อคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่สามารถผลิตอินซูลินเองได้ อินซูลินในท้องตลาดมีหลายแบบ หากแบ่งตามระยะเวลาการออกฤทธิ์จะแบ่งได้เป็นชนิดที่ออกฤทธิ์เร็ว/สั้น (rapid/short) ออกฤทธิ์เร็วปานกลาง (intermediate) และออกฤทธิ์ช้า (slow)¹ แต่ในทางเวชพิชวิทยาจะกล่าวถึงเฉพาะอินซูลินที่ออกฤทธิ์สั้นชนิด regular human insulin เท่านั้น ส่วนการนำมาใช้ก็จะเป็นการบริหารยาด้วยวิธีการฉีดเข้าหลอดเลือดดำเท่านั้น (intravenous administration)

โดยทั่วไปบุคลากรทางการแพทย์ส่วนใหญ่จะคุ้นเคยกับการให้ regular human insulin ในขนาด 0.1 ยูนิต/กิโลกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous bolus) ตามด้วย 0.05 ยูนิต/กิโลกรัม/ชั่วโมง หยดช้าๆ ทางหลอดเลือดดำ (intravenous infusion) ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้ในการรักษาภาวะเร่งด่วนจากการที่มีน้ำตาลสูง ร่วมกับมีความเป็นกรดจากคีโตน (diabetic ketoacidosis)² แต่ในทางเวชพิชวิทยาจะใช้ขนาดยาที่สูงกว่ามากซึ่งมีชื่อเรียกว่า Hyperinsulin Euglycemia Therapy (HIE) เพื่อใช้เป็นยาด้านพิษ ดังรายละเอียดที่จะกล่าวต่อไป

เภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์

ในภาวะปกติเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจใช้ไขมันเป็นแหล่งของพลังงาน เพื่อให้หัวใจทำงานบีบตัวได้แต่ในภาวะตึงเครียดเช่น cardiogenic shock ที่เกิดภาวะพิษจากยาด้านเบต้า (beta channel blocker) และยาปิดกั้นแคลเซียม (calcium channel blocker) เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจะเปลี่ยนไปใช้คาร์โบไฮเดรต เป็นแหล่งพลังงานแทน ยิ่งความรุนแรงของภาวะช็อกมีมากเท่าใด หัวใจยิ่งต้องการคาร์โบไฮเดรตมากขึ้น^{3,4} โดยเฉพาะภาวะเป็นพิษจากยาปิดกั้นแคลเซียม ยากลุ่มนี้จะไปจับกับ calcium channel receptor ที่ตับอ่อน ทำให้เกิดการยับยั้งการหลั่ง

อินซูลินจากตับอ่อนจึงทำให้ผู้ป่วยเป็นพิษจากยาชนิดนี้มีความเข้มข้นของน้ำตาลในเลือดสูง³ อีกทั้งการพร่องของอินซูลินยังทำให้การนำน้ำตาลจากกระแสเลือดเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเป็นไปได้ยาก กลไกอีกอย่างของอินซูลินคือ อินซูลินมีฤทธิ์กระตุ้นการบีบตัวของหัวใจ (positive inotropic effect)^{3,4,5} ส่วนกลไกที่สามคือ อินซูลินไปเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ pyruvate dehydrogenase ซึ่งไปเพิ่มการ uptake ของ lactate ซึ่งเพิ่มปริมาณมากขึ้น เนื่องจากการซ็อก lactate ที่มีการ uptake เข้าไปในเซลล์เพิ่มขึ้นจะถูก เปลี่ยนไปเป็น pyruvate ด้วยเอนไซม์ pyruvate dehydrogenase ไปเป็น acetyl-Co A ซึ่งจะเข้าสู่ Kreb's cycle ในที่สุด ซึ่งทำให้ได้พลังงานมาเพิ่ม⁶ นอกจากนี้อินซูลินยังมีฤทธิ์ลด systemic vascular resistance (SVR) แต่ความดันโลหิตไม่ได้ตกลงเนื่องจาก cardiac contractility ที่เพิ่มขึ้นมีผลมากกว่า SVR ที่ลดลง ด้วยเหตุผลดังกล่าว ทำให้ฤทธิ์ของอินซูลินมีผลดีในขณะที่ผู้ป่วยมี cardiogenic shock จากความเป็นพิษจากยา⁵

Regular human insulin ด้วยวิธีการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 6 นาที โดยจะมี peak effect ของยาที่ทำให้น้ำตาลต่ำสุดในเวลา 20-30 นาที มีค่าปริมาตรการกระจายตัวต่ำ (15.6+/-4.0 ลิตร) อินซูลินมากกว่าครึ่งหนึ่งถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ ส่วนน้อยที่ไต กล้ามเนื้อและไขมัน^{7,8}

ข้อบ่งใช้

จากข้อมูลการวิจัยในสัตว์ทดลอง และอนุกรมผู้ป่วย (case series) HIE มีข้อบ่งใช้ที่หนักแน่นที่สุดในเรื่องของ การเป็นพิษจากยาปิดกั้นแคลเซียม (class IIb; level of evidence B) รองลงมาคือ ยาต้านเบต้า (class IIb; level of evidence C)⁹

ข้อห้ามใช้

1. Hypersensitivity ต่ออินซูลิน
2. น้ำตาลในเลือดต่ำ

ข้อควรระวัง

ให้ระวังภาวะน้ำตาลต่ำ และเกลือโปแตสเซียมต่ำ ทั้งสองภาวะดังกล่าวเองอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ cardiac arrest ได้หากไม่มีการเฝ้าติดตาม (monitoring) ที่เหมาะสม

1. การเฝ้าติดตามระดับน้ำตาลในเลือด ควรมีการตรวจเลือดเพื่อเฝ้าติดตามระดับน้ำตาลในเลือดทุก 30 นาที จนกระทั่งได้ระดับน้ำตาลในเลือดที่คงที่ แล้วจึงลดความถี่ของการตรวจลงเป็นทุก 1-2 ชั่วโมง โดยให้ปรับอัตราการให้น้ำตาลทางหลอดเลือดดำ (glucose infusion) ให้คงระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ระหว่าง 100-250 มิลลิกรัม/เดซิลิตร⁹

2. การเฝ้าติดตามระดับเกลือโปแตสเซียมในเลือด อินซูลินขนาดสูงจะทำให้เกิดการเคลื่อน (shift) ของเกลือโปแตสเซียมจากในเลือดไปสู่เนื้อเยื่อต่างๆมากขึ้น จึงอาจทำให้เกิดภาวะเกลือโปแตสเซียมในเลือดต่ำมาก และทำให้เกิด cardiac arrhythmia, cardiac arrest หรือ generalized muscle weakness และทำให้เกิด respiratory failure ได้ ในทางตรงกันข้ามหากมีการแก้ไขระดับเกลือโปแตสเซียมเข้มงวดเกินไป คือพยายามจะให้ระดับเกลือโปแตสเซียมในเลือดค่อนข้างสูง เช่น 4.0–5.0 มิลลิอิควิวาเลนซ์/ลิตรเนื่องจากกลัวภาวะเกลือโปแตสเซียมต่ำ การทำเช่นนี้ กลับพบว่าก่อให้เกิดผลเสีย คือนำไปสู่ภาวะ cardiac arrest จากการที่มีเกลือโปแตสเซียมสูงมากเกินไปเมื่อต้องหยุดการทำ HIE เพราะเกลือโปแตสเซียมจะมีการ shift กลับมาในเลือดมากขึ้น ดังนั้นจึงมีคำแนะนำจาก American Heart Association (AHA) ให้พยายามคงระดับเกลือโปแตสเซียมในเลือดขณะทำ HIE ให้อยู่ในเกณฑ์ต่ำเล็กน้อยคือระหว่าง 2.5–2.8 มิลลิอิควิวาเลนซ์/ลิตร⁹

ภาวะอันไม่พึงประสงค์

1. น้ำตาลในเลือดต่ำ
2. เกลือโปแตสเซียมต่ำ¹¹

ปฏิกริยาต่อยาอื่น

1. หากให้ร่วมกับยาที่เพิ่มระดับอินซูลินในเลือดเช่นยากลุ่ม sulfonyl urea อาจทำให้ความรุนแรงของภาวะน้ำตาลต่ำเป็นมากขึ้นได้¹⁰
2. หากใช้ร่วมกับยาที่ทำให้เกลือโปแตสเซียมต่ำ ได้แก่ ยากลุ่มกระตุ้นตัวรับเบต้า2 (beta-2 agonist) เช่น salbutamol อาจทำให้ภาวะเกลือโปแตสเซียมต่ำรุนแรงมากขึ้น

ขนาดและวิธีใช้

การให้อินซูลินขนาดสูง แนะนำให้เริ่มต้นด้วยการฉีดอินซูลิน ขนาด 1 ยูนิต/กิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำตามด้วย 0.5 ยูนิต/กิโลกรัม/ชั่วโมง หยดช้าๆทางหลอดเลือดดำ และให้ปรับ (titrate) ปริมาณของอินซูลินได้จนถึง 2.5 ยูนิต/กิโลกรัม/ชั่วโมง¹¹ บางอนุกรมรายงานผู้ป่วยมีการให้อินซูลินขนาดที่สูงมากคือถึง 14 ยูนิต/กิโลกรัม/ชั่วโมง โดยมีภาวะเกลือโปแตสเซียมและน้ำตาลต่ำเล็กน้อยที่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิต ทั้งนี้สามารถปรับอัตราการให้อินซูลินขึ้นได้ 1-2 ยูนิต/กิโลกรัม/ชั่วโมง ทุก 10-15 นาที ตามการตอบสนองด้าน hemodynamic ของผู้ป่วย¹²

การให้น้ำตาลขณะให้อินซูลินขนาดสูง ก่อนเริ่มให้อินซูลินขนาดสูง ควรตรวจระดับน้ำตาลในเลือดก่อน หากน้อยกว่า 200 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ให้ฉีด 50% glucose 50 มิลลิลิตร (0.5 กรัม/กิโลกรัมในเด็ก) ทางหลอดเลือดดำแล้วตามด้วยการให้ 10% glucose 100 มิลลิลิตร/ชั่วโมง ทางหลอดเลือดดำและปรับปริมาณของการให้

น้ำตาลตามระดับน้ำตาลในเลือดที่ตรวจได้เป็นระยะๆ¹² แต่ถ้าน้ำตาลในเลือดสูงกว่า 400 มิลลิกรัม/เดซิลิตรตั้งแต่แรก ไม่จำเป็นต้องฉีด 50% glucose แต่สามารถเริ่มต้นให้อินซูลินขนาดสูงได้เลย¹¹ หากเป็นกรณีที่น้ำตาลในเลือดอยู่ระหว่าง 200-400 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ผู้นิพนธ์คิดว่า การให้น้ำตาลก็ยังคงมีความจำเป็นและแนะนำว่าให้ฉีด 50% glucose 50 มิลลิลิตร เช่นเดียวกัน

รูปแบบของยา

ใช้ regular human insulin ซึ่งเป็นอินซูลินที่ออกฤทธิ์สั้นเป็นของเหลวใส โดย 1 หลอดมี 10 มิลลิลิตร (100 ยูนิต/มิลลิลิตร)

เอกสารอ้างอิง

1. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton L, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008:1039-1060. doi:10.1016/0163-7258(81)90090-5.
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. 2009;32(7):1335-43. doi:10.2337/dc09-9032.
3. Kline J a, Leonova E, Raymond RM. Beneficial myocardial metabolic effects of insulin during verapamil toxicity in the anesthetized canine. Crit Care Med. 1995;23(7):1251-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7600835>.
4. Rasmussen L, Husted SE, Johnsen SP. Severe intoxication after an intentional overdose of amlodipine. Acta Anaesthesiol Scand. 2003;47(8):1038-40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12904199>.
5. Cole JB, Stellpug SJ, Ellsworth H, et al. A blinded, randomized, controlled trial of three doses of high-dose insulin in poison-induced cardiogenic shock. Clin Toxicol (Phila). 2013;51(4):201-7. doi:10.3109/15563650.2013.770152.
6. Kline JA, Raymond RM, Leonova ED, Williams TC, Watts JA. Insulin improves heart function and metabolism during non-ischemic cardiogenic shock in awake canines. 1997:289-298.
7. Waldhkiusl K, Bratusch-marrain PR, Vierhapper H. Insulin Pharmacokinetics Following Continuous Infusion and Bolus Injection of Regular Porcine and Human Insulin in Healthy Man. 1983;32(4).
8. Hipszer B, Joseph J, Kam M. Symposium Paper. 2005;7(1).

9. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, et al. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S829-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971069.
10. Medscape. Insulin regular human (OTC) -. 2014. Available at: <http://reference.medscape.com/drug/humulin-r-novolin-r-insulin-regular-human-999007#5>. Accessed October 6, 2014.
11. Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Antidotes in depth A(18): insulin-euglycemia therapy. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies 9th Edition.; 2010.
12. Holger JS, Stellpug SJ, Cole JB, Harris CR, Engebretsen KM. High-dose insulin: a consecutive case series in toxin-induced cardiogenic shock. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(7):653-8. doi:10.3109/15563650.2011.593522.