

อาจารย์นายแพทย์กิตติศักดิ์ แสนประเสริฐ

กองอุบัติเหตุและเวชกรรมฉุกเฉิน

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ในปัจจุบันการให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ (Intravenous Fat Emulsion, IFE) ถือว่าเป็นวิธีใหม่ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจหยุดเต้นจากยาชาเฉพาะที่ (local anesthetic induced cardiac arrest) และจัดเป็นยาอันดับแรกในการเลือกใช้¹ โดยการใช้ IFE ในการรักษานั้นเริ่มมีการศึกษามาตั้งแต่ในปีค.ศ. 1962² จนกระทั่งในปีค.ศ.1998 Weinberg และคณะได้รายงานถึงประสิทธิภาพในการใช้ IFE ในการรักษาภาวะ local anesthetic systemic toxicity ในสัตว์ทดลอง³ และในปัจจุบันได้มีการศึกษาถึงการนำ IFE ไปใช้รักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษจากยาที่มีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมันของร่างกาย (lipophilic drugs) เช่น ยาด้านเศร้า amitriptyline, ยาด้านเบต้า (beta channel blocker), ยาปิดกั้นแคลเซียม (calcium channel blocker) และสารกำจัดแมลงกลุ่มออร์กาโนฟอสฟอรัส (organophosphorus insecticide) เป็นต้น⁴⁻⁷ จาก ACLS guideline 2010 แนะนำให้ใช้ IFE ในการรักษาภาวะหัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest) จากภาวะพิษที่เกิดจากยาด้านเบต้าและยาปิดกั้นแคลเซียมโดยเฉพาะในกรณีที่ให้การรักษาแบบปกติไม่ได้ผล⁸

เภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์

IFE ประกอบด้วยไขมัน 2 ชนิดคือ triglycerides และ phospholipids โดยที่ triglycerides ส่วนใหญ่เป็น linoleic (54.5%), oleic (22.4%), palmitic (10.5%), linolenic acid (8.3%) และ stearic (4.2%) ซึ่งสกัดมาจากพืชเป็นหลัก ในส่วนของ phospholipids จะประกอบด้วย 2 fatty acids ที่รวมตัวกับ glycerol และมีคุณสมบัติที่เป็นได้ทั้ง hydrophobic และ hydrophilic ซึ่งสกัดมาจากไข่แดง โดยขนาดของ fat particles จะอยู่ที่ประมาณ 0.4 ไมโครเมตร pH ประมาณ 8.4 (6 – 9) และ osmolarity อยู่ที่ 260 – 310 มิลลิออสโมล/ลิตร โดยมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) อยู่ประมาณ 30 – 60 นาที

Particle ของ fat emulsion มีโครงสร้างคล้าย chylomicron ที่ร่างกายสร้างคือ ประกอบไปด้วย core ซึ่งเป็น triglycerides เป็นหลัก โดยส่วนรอบนอกจะถูกหุ้มด้วย phospholipids ซึ่งอาจมี cholesterol และ phytosterol อีสารจับอยู่ด้วย แต่จะแตกต่างจาก chylomicrons คือ particle ของ fat emulsion จะไม่มี apoprotein และ fat emulsion จะมี phospholipids อยู่ในปริมาณที่มากกว่าของ chylomicrons (phospholipid rich particle) โดยร่างกายจะสามารถขจัด IFE ออกจากกระแสเลือดผ่านทางหลอดเลือดฝอยที่กล้ามเนื้อ เนื้อเยื่อไขมันและในตับ เช่นเดียวกับ chylomicrons โดยถูก hydrolyzes ด้วย lipoprotein lipase ที่ capillary endothelial ให้ได้เป็น fatty acids และนำไปสร้างเป็นพลังงานต่อไป โดยทั่วไปการ clearance ของ intravenous lipid อยู่ที่ประมาณ 2-4 กรัม/กิโลกรัม/วัน ในผู้ใหญ่ และ อาจได้ถึง 6 กรัม/กิโลกรัม/วัน ในเด็กเล็ก

กลไกการออกฤทธิ์

Lipid sink phenomenon : จากการศึกษาการใช้ IFE ในการรักษา local anesthetic systemic toxicity ของ Weinberg ในปี 1998³ พบว่ากลไกในการรักษาคือ lipid sink phenomenon เนื่องจาก IFE เป็นทั้ง hydrophilic และ lipophilic เมื่อให้ IFE แก่ผู้ป่วย IFE จะละลายอยู่ใน plasma และสร้างเป็นชั้นไขมันใน plasma ของผู้ป่วย สารพิษที่มีความเป็น lipophilic มากในเนื้อเยื่อจะถูกดูดกลับเข้ามาอยู่ในชั้นของไขมันของ IFE และจากงานวิจัยในปี 2006⁹ พบว่าการให้ IFE ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของการขจัดยา local anesthetic จาก myocardial tissue ได้

Alternate mechanism : ในภาวะที่ผิดปกติ fatty acid มักจะเป็นสารตั้งต้นที่ myocyte นำมาใช้ในการสร้างเป็นพลังงานถึง 80-90%¹⁰ การให้ IFE จะทำให้ myocyte สามารถสร้างพลังงานได้มากขึ้นและกลับมาทำงานได้ดีขึ้น และพบว่า IFE ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ intramyocyte calcium¹¹ ซึ่งมีผลทำให้หัวใจมีการบีบตัวที่ดีขึ้น

ข้อบ่งใช้

ใช้ในการรักษาภาวะพิษจาก

1. ยาชาเฉพาะที่ (local anesthetic)
2. ยาด้านเศร้ากลุ่ม tricyclic antidepressant
3. ยาด้านเบต้า (beta channel blocker)
4. ยาปิดกั้นแคลเซียม (calcium channel blocker)

ข้อห้ามใช้

ในผู้ป่วยที่แพ้ไข่และถั่ว เนื่องจาก IFE สกัดมาจากไข่ และถั่วเป็นหลัก และในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ fat metabolism และในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ

ข้อควรระวัง

ผู้ป่วยที่มีโรคต่างๆ ดังนี้ atherosclerotic disease, coagulation defect, acute pancreatitis, acute respiratory distress syndrome และ thrombocytopenia

ภาวะอันไม่พึงประสงค์

พบว่ามีการรายงานการเกิด pulmonary toxicity จากการได้รับ IFE เป็น parenteral nutrition ในผู้ป่วย ARDS¹³ โดยภาวะ pulmonary toxicity เกิดขึ้นได้จากการเกิด micro fat emboli ไปอุดตันเส้นเลือดในปอด หรือ linoleic acid ใน IFE นั้นเพิ่มการสร้างของ prostaglandins ทำให้หลอดเลือดมีการหดตัวมากขึ้นและในผู้ป่วยที่ได้รับ IFE อาจทำให้เกิดภาวะ fat overload syndrome เกิดขึ้นได้ โดยพบในผู้ที่ได้รับ IFE เป็นปริมาณมาก หรือได้ในระยะเวลาอันรวดเร็ว โดยที่ผู้ป่วยจะมีอาการดังต่อไปนี้ เช่น hyperlipidemia, fever, fat infiltration, jaundice, hepatosplenomegaly, anemia, coagulopathy, seizure, coma และ multiple end-organ dysfunction โดยพบได้ในผู้ที่ได้รับ IFE มากกว่า 4 กรัม/กิโลกรัม/วัน โดยที่อาการข้างเคียงที่พบได้ในขณะให้ IFE คือ ไข้ หนาวสั่น อาเจียน แน่นหน้าอก หรือมีผื่นขึ้นได้

ขนาดและวิธีใช้

ขนาดของยาที่แนะนำในการใช้รักษาภาวะพิษจากการใช้ยาชาเฉพาะที่ คือ 20% IFE 1.5 มิลลิลิตร/กิโลกรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (intravenous bolus) ตามด้วย 0.25 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/นาที่ หรือ 15 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมง สามารถฉีดซ้ำได้ในกรณีที่หัวใจยังหยุดเต้นอยู่ สำหรับในความเป็นพิษจากยาตัวอื่น เช่น ยาด้านเศร้ากลุ่ม tricyclic antidepressant, ยาด้านเบต้า, ยาปิดกั้นแคลเซียม หลักฐานจากการทดลองพบว่า IFE มีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นพิษจากยาในกลุ่มนี้ แต่อาจจะจำเป็นต้องทำการศึกษาต่อไปถึงข้อบ่งชี้ในการใช้และขนาดของยาที่จะให้ต่อไปและนอกจากนั้นแล้วในการใช้ IFE ในการรักษายังอาจจำเป็นต้องประเมินถึงสัมประสิทธิ์การกระจาย (partition constant) และปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) ของสารนั้นๆก่อนที่จะให้ IFE อีกด้วย¹²

รูปแบบของยา

ในการรักษาภาวะเป็นพิษจะใช้ในรูปแบบของ 20% IFE เท่านั้น ให้ทางหลอดเลือดดำ

เอกสารอ้างอิง

1. Harrop Griffiths W, Picard J, Weinberg G. Guidelines for the Management of Severe Local-Anaesthetic Toxicity: The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. [Cited 25 Jan 2009.] Available from URL:<http://www.aagbi.org/publications/guidelines/docs/latotoxicity07.pdf>
2. Russell R, Westfall B. Alleviation of barbiturate depression by fat emulsion. Anesth Analg 1962;41: 582-5.
3. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ: Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the doseresponse to bupivacaine-induced asystole in rats. Anesthesiology 1998;88:1071-1075.
4. Bania T, Chu J. Hemodynamic effect of intralipid in amitriptyline toxicity. Acad Emerg Med 2006;13 (S1): 117.

5. Harvey M, Cave G. Lipid emulsion may augment early blood pressure recovery in a rabbit model of atenolol toxicity. *J Med Toxicol* 2009; 5: 50–1.
6. Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, Cave G. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Acad Emerg Med*. 2006; 13: 134–9.
7. Bania T, Chu J, Stolbach A. The effect of Intralipid on organophosphate toxicity in mice. *Acad Emerg Med* 2005;12 (S1):11.
8. Vanden Hoel TL, Morrison LJ, Shuster M. Cardiac arrest in special situations. *Circulation* 2010; 122: S829–61.
9. Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, Edelman LB, Hoffman W, Strichartz G, Feinstein DL: Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med* 2006, 31:296-303.
10. Collins-Nakai RL, Noseworthy D, Lopaschuk GD: Epinephrine increases ATP production in hearts by preferentially increasing glucose metabolism. *Am J Physiol* 1994, 267:H1862-1871.
11. Huang JM, Xian H, Bacaner M: Long-chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89:6452-6456.
12. French D, Smollin C, Ruan W, Wong A, Drasner K, Wu AH. Partition constant and volume of distribution as predictors of clinical efficacy of lipid rescue for toxicological emergencies. *Clin Toxicol (Phila)* 2011 Nov;49(9):801-9.
13. Venus B, Smith RA: Hemodynamic and gas exchange alteration during intralipid infusion in patients with adult respiratory syndrome. *Chest* 1989;95:1278-1281.