



การหน่วงค้ำของยาเม็ดชนิดรับประทานในทางเดินอาหาร

Retention of Oral Pharmaceutical Tablets in Gastrointestinal Tract

นฤปดี ผดุงสมบัติ

สาขาวิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

บทคัดย่อ

การรวบรวมกรณี (case) จากวารสารทางวิชาการที่นำเสนอข้อมูลของผู้ป่วยที่มีการหน่วงค้ำของยาเม็ดชนิดรับประทานในทางเดินอาหาร 3 รูปแบบ คือ 1) enteric coated tablets 2) extended release tablets และ 3) chewable tablets เพื่ออภิปรายและหาข้อสรุปถึงปัจจัยเสี่ยงเชิงเภสัชกรรมและผลกระทบที่จะเกิดขึ้นกับการใช้ยาของผู้ป่วย รวมทั้งนำเสนอแนวคิดในการแก้ปัญหาด้วยมุมมองทางเภสัชกรรม

คำสำคัญ (Key words) ของบทความ

ยาเม็ดชนิดรับประทาน การหน่วงค้ำ ทางเดินอาหาร pharmaco-bezoar

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เพื่อให้ผู้อ่านซึ่งเป็นเภสัชกร

1. เกิดแนวคิดรวบยอด (concept) เรื่องการหน่วงค้ำของยาเม็ดในทางเดินอาหาร
2. มีกรอบแนวคิดในการวิเคราะห์สาเหตุ ผลกระทบ และการจัดการปัญหาของการหน่วงค้ำของยาเม็ด 3 รูปแบบ ในทางเดินอาหาร คือ 1) enteric coated tablets 2) extended release tablets และ 3) chewable tablets

เนื้อหา

บทนำ

วัตถุที่หน่วงค้ำในทางเดินอาหารของมนุษย์หรือสัตว์ถูกเรียกชื่อโดยรวมว่า **bezoar** ซึ่ง Cambridge dictionary ได้ให้คำจำกัดความว่า “a solid mass of material that cannot be digested, that remains in the body in the digestive system” วัตถุเหล่านี้ถูกจำแนกเป็นชนิดต่าง ๆ ตามสิ่งที่กลืนหรือได้รับเข้าสู่ทางเดินอาหาร เช่น ถ้าเป็นชิ้นส่วนของพืชจะเรียกว่า phytobezoar ถ้าเป็นชิ้นส่วนของผมหรือขนจะเรียกว่า

trichobezoar หรือถ้าเป็นชิ้นส่วนของยารักษาโรคก็จะเรียกว่า pharmaco-bezoar อย่างไรก็ตามในบทความทางวิชาการอาจเรียกโดยรวมว่า **gastrointestinal bezoar** หรือ GIB ซึ่งเป็นกรณีที่พบและรายงานน้อยมากจนจัดเป็นกรณีหายาก โดยส่วนใหญ่วัตถุหน่วงค้ำนี้จะเกิดที่กระเพาะอาหารและอยู่กับที่หรือเคลื่อนไปยังลำไส้เล็ก จะมีการเกิดหรือก่อตัวในลำไส้เล็กน้อยกว่าที่กระเพาะอาหาร¹⁻³

ผู้ป่วยที่มี GIB อาจไม่แสดงอาการ หรืออาจมีอาการผิดปกติของทางเดินอาหารได้หลากหลาย เช่น ปวดท้อง อูจจาระเป็นเลือด ท้องอืดเฟ้อ กลืนลำบาก คลื่นไส้ อาเจียน อาเจียนเป็นเลือด เบื่ออาหาร และอาจมีความซับซ้อนอื่นเกิดตามมา เช่น ภาวะโลหิตจาง (anemia) เกิด esophageal reflux มีแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ และเกิดผลกระทบต่อการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร เช่น การเพิ่ม gastric emptying time การหยุดเคลื่อนไหวของลำไส้ (หรือ ileus) ซึ่งจะทำให้มีการอุดตันของทางเดินอาหารได้โดยเฉพาะลำไส้เล็ก การวินิจฉัย GIB โดยส่วนใหญ่จะใช้การส่องกล้องผ่านหลอดอาหาร และวิธี computed tomography^{2,3}

ปัจจัยภายในร่างกายที่มีผลต่อการหน่วงค้ำของวัตถุในทางเดินอาหาร คือ ความไม่ปกติของทางเดินอาหาร³ ซึ่งผู้ที่เคยผ่านการผ่าตัดจะเป็นปัจจัยที่เสี่ยงมากที่สุด โดยเฉพาะการผ่าตัดกระเพาะอาหารที่ส่งผลกระทบต่อสารคัดหลั่งที่เป็นองค์ประกอบของการย่อยอาหาร และการผ่าตัดที่ส่งผลกระทบต่อโครงสร้างทางออก (outlet) ของกระเพาะอาหาร ส่วนการเกิด bezoar ที่ลำไส้เล็กมักเกิดจากการมีพยาธิสภาพ เช่น การมีกระเปาะ (diverticula) การตีบแคบ (stricture) สำหรับปัจจัยภายนอก ร่างกายมักจะเกิดจากการใช้ยาที่มีผลต่อการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร เช่น การหน่วงเวลาที่ทำให้กระเพาะว่าง (gastric emptying time)

ตำรับยาเม็ดชนิดรับประทาน โดยทั่วไปเป็นวัตถุที่ตั้งใจให้มีการกลืน เพื่อให้เกิดการละลายหรือการผสมของตัวยาสำคัญกับของเหลวในทางเดินอาหาร ณ ตำแหน่งต่าง ๆ และถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ซึ่งตำรับยาเหล่านี้ควรมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างตามที่ยกแบบไว้ **ไม่ควรคงรูปและถูกหน่วงค้ำจนเกิดอาการไม่พึงประสงค์** ยกเว้นยาเม็ดบางประเภทที่ตั้งใจให้คงรูปในทางเดินอาหารตามตำแหน่งหรือเวลาที่กำหนดไว้ อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิด GIB จากการรับประทานตำรับยาต่าง ๆ เรื่อยมาจนถึงปัจจุบัน⁴⁻⁹ ซึ่งมีทั้งการเกิดเป็นวัตถุใหม่จากการเปลี่ยนแปลงของตำรับยารูปแบบต่าง ๆ หรือเกิดจากรูปแบบยาที่รับประทานเอง โดยสิ่งที่น่าสนใจของ GIB จากยารักษาโรค คือ การส่งผลกระทบที่มากกว่าการอุดตันของทางเดินอาหาร โดยเฉพาะการเกิดพิษและการลดลงของประสิทธิภาพในการรักษา บทความนี้จึงได้ทบทวนกรณีผู้ป่วยที่มี GIB ซึ่งเกิดขึ้นจากยาเม็ดชนิดรับประทาน 3 รูปแบบ คือ 1) enteric coated tablets 2) extended release tablets และ 3) chewable tablets เพื่ออภิปรายและหาข้อสรุปถึงปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับกลไกการทำงานในทางเดินอาหารของยาเม็ด ประเมินผลกระทบที่จะเกิดขึ้นกับการใช้ยาของผู้ป่วย และนำเสนอแนวคิดในการแก้ปัญหาด้วยมุมมองทางเภสัชกรรม

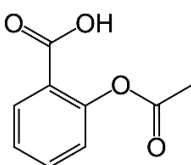
1. การหน่วงค้ำของ Enteric Coated Tablets ในทางเดินอาหาร

กรณี Aspirin Enteric Coated Tablet

Aspirin Enteric Coated Tablets (AECT) ถูกออกแบบมาให้แตกกระจายตัว ละลายและดูดซึมที่ลำไส้เล็กซึ่งมี pH ของของเหลวประมาณ 6-7 โดยการเคลือบผิวเม็ดยาด้วยสารเคมีที่ทนต่อกรดและสภาวะ

ของเหลวในกระเพาะอาหาร ดังนั้นถ้ามีปัจจัยที่ทำให้กระเพาะอาหารบีบไล่สิ่งที่มีอยู่ไปสู่ลำไส้เล็กส่วนต้นช้าลง เช่น การหน่วง gastric emptying time หรือมีความผิดปกติของทางเดินอาหาร เช่น หูรูดไม่ทำงาน หรือมีการตีบลงของท่อทางเดินอาหาร ก็จะทำให้ AECT ถูกหน่วงค้างไว้ในกระเพาะอาหารโดยยังไม่แตกกระจายตัว ซึ่งหากมีจำนวนเม็ดยาสะสมมากขึ้นก็มีโอกาสเกิดขวางทางเดินอาหาร และอาจทำให้เกิดอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน หรือรู้สึกไม่สบายท้อง ท้องอืดเพื่อ

Parker และคณะ⁸ ได้รายงานกรณีศึกษาการกินยาเพื่อฆ่าตัวตายในเด็กอายุ 15 ปี โดยผู้ป่วยใช้ AECT ขนาด 325 mg ไปประมาณ 25 เม็ด ร่วมกับ Ibuprofen ประมาณ 2 g (ไม่ระบุ dosage form) และ Bismuth subsalicylate หลังจากนั้น 2 ชั่วโมงในขณะที่อยู่ในโรงพยาบาลชุมชนก็มีอาการปวดท้อง แต่ยังไม่รู้สึกตัว หายใจปกติ อีก 2 ชั่วโมงถัดมาตรวจพบ salicylate ในซีรัม 325 mg ต่อลิตร จึงถูกส่งตัวไปโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ ซึ่งผู้ป่วยเริ่มมีอาการ คลื่นไส้ มีเสียงรบกวนในหู หายใจเร็ว มีระดับ salicylate ในซีรัม 407 mg ต่อลิตรเมื่อชั่วโมงที่ 6 หลังกินยา และคงอยู่จนถึงชั่วโมงที่ 11 เมื่อถึงชั่วโมงที่ 14 ระดับยาเพิ่มขึ้นเป็น 450 mg ต่อลิตร สำหรับการรักษาเบื้องต้น คือ ให้สารน้ำทาง iv และปรับสมดุลต่าง ส่วนการวินิจฉัยนั้นใช้ radiography 2 ครั้ง โดยครั้งแรกพบ bezoar ที่เป็นยาเม็ดจำนวนหนึ่งที่ตำแหน่ง gastric fundus และครั้งที่ 2 ทำเมื่อชั่วโมงที่ 19 ในขณะที่ระดับ salicylate ลดลงเหลือ 374 mg ต่อลิตร และพบว่า bezoar ที่เคยพบในครั้งแรกได้เคลื่อนไปจากกระเพาะอาหารแล้ว หลังจากนั้นอาการผู้ป่วยก็ดีขึ้นเรื่อย ๆ และกลับมาเป็นปกติ ซึ่งสำหรับกรณีนี้ได้สันนิษฐานว่าการเกิดพิษ Salicylate ที่เวลาประมาณ 6 จนถึง 11 ชั่วโมงนั้น เกิดจากการหน่วงค้างของ AECT ที่ไม่แตกตัวจำนวนมากในกระเพาะอาหารไว้เป็นเวลานานกว่าปกติ จากนั้นจึงเคลื่อนไปละลายที่ลำไส้เล็กซึ่งจะปลดปล่อย Aspirin ออกมาพร้อมกันในปริมาณมาก สำหรับการหน่วงค้างของ AECT เป็นเวลานานกว่าปกติในกรณีนี้สันนิษฐานว่าเกิดจากการหน่วงให้ gastric emptying time เพิ่มขึ้นจากการมีวัตถุของแข็งจำนวนมากในกระเพาะอาหาร



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ Aspirin

ที่มา <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aspirin-skeletal.svg#/media/File:Aspirin-skeletal.svg>

เหตุการณ์ในลักษณะข้างต้นเหมือนกับที่ Simpson รวบรวมไว้ก่อนหน้านี้⁹ กล่าวคือ เป็นข้อมูลกรณีการคงค้างของ AECT ในทางเดินอาหารจนเกิดพิษของ Salicylate ซึ่งผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่จะมีการอุดตันทางออกของกระเพาะอาหาร หรือ gastric outlet obstruction อยู่แล้ว ทั้งโดยรู้ตัวและไม่รู้ตัว เมื่อผู้ป่วยรับประทาน AECT ขนาดปกติทุกวันติดต่อกันเป็นเวลานาน และมีปัจจัยที่ทำให้กระเพาะอาหารเคลื่อนตัวช้าลง จึงทำให้ AECT ซึ่งจะไม่แตกตัวในกระเพาะอาหารเกิดสะสมจนมีปริมาณมาก จนกลับมาเป็นปัจจัยเสริมในการหน่วง gastric emptying time อีกชั้นหนึ่ง และเมื่อมีการเคลื่อนตัวของ AECT ที่สะสมไว้ไปที่ลำไส้เล็กส่วนต้น ซึ่งจะมีการละลายของสารเคลือบเม็ดยาได้ดี Aspirin ปริมาณมากจะละลายและถูกดูดซึมจนเกิดพิษ หรือใน

หลายกรณี AECT จะละลายในกระเพาะอาหารที่มี pH เพิ่มขึ้นจากปัจจัยภายนอกต่าง ๆ เช่น การใช้สารทึบรังสี barium sulphate ร่วมกับตำรับเสริมที่มีส่วนประกอบของ sodium bicarbonate ในการวินิจฉัยสิ่งแปลกปลอมในทางเดินอาหารด้วย radiography ซึ่งสารเหล่านี้จะทำให้ pH ของกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้นจนเปลือกหุ้มเม็ดยาละลาย แตกกระจายตัวและปลดปล่อยตัวยาสำคัญให้ละลายในกระเพาะอาหาร ถูกดูดซึมจนเกิดพิษ^{10,11} สำหรับการรักษาหรือการกำจัด AECT ที่คงค้างสะสมอย่างมีประสิทธิภาพ คือ การเติมสารละลายต่างอ่อนลงในกระเพาะอาหารและดูดสารละลายของยาเม็ดส่วนที่ละลายออกผ่าน nasogastric tube ซึ่งจะลดโอกาสของการดูดซึม Aspirin ผ่านทางเดินอาหารเข้าสู่ร่างกาย

กรณีตัวอย่างข้างต้นเป็นการคงรูปของเม็ดยาในกระเพาะอาหารจากการออกแบบสารเคลือบเม็ดยาให้ทนต่อกรด เมื่อมีเหตุที่ทำให้กระเพาะอาหารไม่สามารถขับดันเม็ดยาเหล่านั้นออกไปที่ลำไส้เล็ก หรือมีการใช้ยาจำนวนมากทั้งโดยตั้งใจและไม่ตั้งใจ เม็ดยาก็จะสะสมเพิ่มขึ้นและขัดขวางทางเดินอาหารโดยยังไม่แสดงอาการพิษหรืออาการไม่พึงประสงค์จากตัวยาสำคัญ จนกระทั่งมีการเคลื่อนของเม็ดยาจำนวนมากไปที่ลำไส้เล็กพร้อมกัน หรือมีการทำให้ pH ในกระเพาะอาหารสูงขึ้นมากจนสารเคลือบเม็ดยาละลาย ยาาก็จะแตกกระจายตัวและปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกมาในปริมาณมากจนเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น การระคายทางเดินอาหาร หรือเกิดพิษจากระดับยาในเลือดที่เพิ่มขึ้นได้

2. การห่อหุ้มของ Oral Extended Release Preparation ในทางเดินอาหาร

กรณี osmotic controlled release tablets: Nifedipine XL tablets (NXLT)

รายงานของการห่อหุ้มของ NXLT ในทางเดินอาหารจนเกิด bezoar มีมานานแล้ว โดยเมื่อปี ค.ศ. 1991 Prisant และคณะ¹² ได้รายงานการตกค้างของ NXLT ชนิด osmotic controlled release ขนาดยา 60 mg จำนวน 2 เม็ด ในกระเพาะอาหารของผู้ป่วยที่ลดขนาดกระเพาะอาหารด้วยการผ่าตัดเพราะเป็นโรคอ้วน ซึ่งผู้ป่วยรับประทานยาวันละ 1 เม็ดติดต่อกัน 2 วัน พร้อมกับยาอื่นที่ไม่ใช่ extended-release tablets แล้วเกิดอาการปวดแน่นท้องและอาเจียน จากนั้นก็มีรายงานการตกค้างของ NXLT ชนิดนี้ในทางเดินอาหารของผู้ป่วยเป็นระยะ ซึ่งเกือบทั้งหมดจะมีพยาธิสรีรวิทยาหรือความผิดปกติของทางเดินอาหารเป็นเบื้องต้นอยู่แล้ว เช่น การพบโครงหุ้มที่ภายในมีพอลิเมอร์ที่พองตัวภายหลังการปลดปล่อยยาของ NXLT ในกระเพาะอาหารของผู้ป่วยที่มีการผ่าตัดเชื่อมกระเพาะกับลำไส้แบบ gastro - jejunostomy (Billroth II)¹³ การพบเม็ดยา NXLT จำนวนมากในลำไส้เล็กของผู้ป่วยที่มีลำไส้เล็กตีบบางส่วนจากการผ่าตัดไต (nephrectomy)¹⁴ และการพบเม็ดยา NXLT ตกค้างในทางเดินอาหารของผู้ป่วยที่มีหลอดอาหารตีบ (peptic stricture) แต่หยุดใช้ยาไปแล้ว 1 ปี¹⁵ โดยกรณีข้างต้นผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ด้วยอาการปวดแน่นท้อง คลื่นไส้ อาเจียน หรือทานอาหารได้น้อยลง แต่จะไม่มีอาการเชื่อมโยงกับฤทธิ์หรือพิษของ Nifedipine ทั้งนี้ผู้ป่วยทุกรณีรับประทานยาในขนาดปกติเพื่อควบคุมความดันโลหิตร่วมกับยาขนานอื่น และได้รับการรักษาผลกระทบบจากการห่อหุ้มของยาจนปลอดภัย

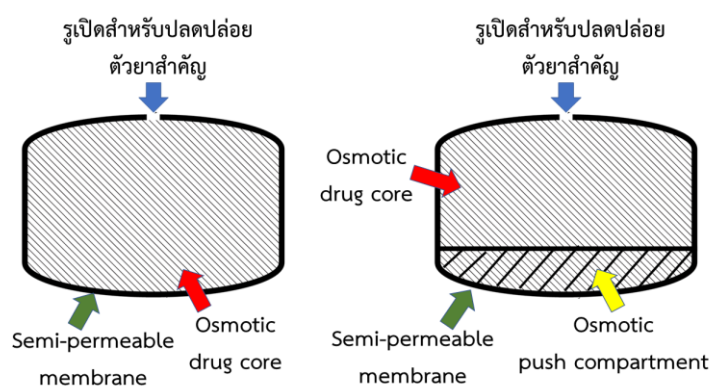
อย่างไรก็ตามในปี ค.ศ. 2006 มีรายงานของ Wells และคณะ¹⁶ กรณีผู้ป่วยหญิงอายุ 61 ปี ตั้งใจรับประทานยาเม็ด extended-release venlafaxine, extended-release nifedipine, sertraline และ atorvastatin จำนวนมาก เมื่อมาถึงโรงพยาบาลได้ใส่อุปกรณ์ช่วยหายใจและดูแลในหอผู้ป่วยวิกฤติ หรือ ICU

เป็นเวลา 36 ชั่วโมงจนอาการปกติจึงได้ส่งกลับไปหผู้ป่วย แต่หลังจากนั้นกลับมีอาการความดันโลหิตตกอีก โดยมี systolic blood pressures ที่ 40-70 mm Hg และมี diastolic blood pressures ที่ 0-40 mm Hg เมื่อทำ CT scan และ esophagogastroduodenoscopy (EGD) พบยาตกค้างจำนวนมากในกระเพาะอาหาร และถูกนำออกมา ซึ่งถูกพิสูจน์ว่าเป็น extended-release nifedipine จำนวนมากกว่า 100 เม็ด และแกรนูลจำนวนเล็กน้อยของ extended release venlafaxine แต่ผู้ป่วยนี้ก็เสียชีวิตในอีก 3 วันต่อมา ซึ่งแพทย์วินิจฉัยว่าเกิดจากการทำงานของอวัยวะล้มเหลวจากการได้รับยาเกินขนาด อนึ่ง จากการทดสอบในหลอดทดลองพบว่า NXLT จากทุกบริษัทผู้ผลิตจะค่อย ๆ ปลดปล่อยตัวยาออกมาจนเกือบหมดภายในเวลา 24 ชั่วโมง ในตัวกลาง pH 1.2, 4.5 หรือ 6.8¹⁷ ดังนั้นในกรณีนี้เป็นไปได้ที่ NXLT จะปลดปล่อยยาออกมาในปริมาณมาก และมีการดูดซึมเข้ากระแสเลือดอย่างต่อเนื่อง จนทำให้ยาเกินขนาดและเป็นอันตรายถึงชีวิต

สำหรับ NXLT ที่พบในกรณีข้างต้นนั้นเป็น extended-release tablets ซึ่งใช้แรงดันออสโมติก หรือ osmotic pressure ภายในโครงเม็ดยาที่คงรูปเพื่อควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ¹⁸ โดยเมื่อน้ำถูกดูดซึมผ่านฟิล์มเคลือบที่มีคุณสมบัติเป็น semi-permeable membrane จะเข้าไปผสมกับองค์ประกอบที่เป็นสารก่อแรงดันออสโมติก หรือ osmotic agent ซึ่งจะอยู่ในชั้นยา หรือ drug layer ทำให้เกิดแรงดันผลักดันตัวยาสำคัญออกไปทางช่องเปิดที่ละน้อย (รูปที่ 2 ล่างซ้าย) สำหรับตัวยาสำคัญที่ละลายน้ำได้น้อย เช่น Nifedipine นั้นจะเพิ่มสารกลุ่มพอลิเมอร์ที่พองตัวกับน้ำซึ่งอยู่ในชั้นผลักยา หรือ push layer เพื่อช่วยผลักดันตัวยาสำคัญอีกส่วนหนึ่งด้วย (รูปที่ 2 ล่างขวา)



เส้นผ่านศูนย์กลาง 10.00 mm



รูปที่ 2 บน ตัวอย่างเม็ดยา

ที่มา <https://www.drugs.com/imprints/procardia-xl-60-947.html>

ล่าง โครงสร้างของ Osmotic controlled release tablets

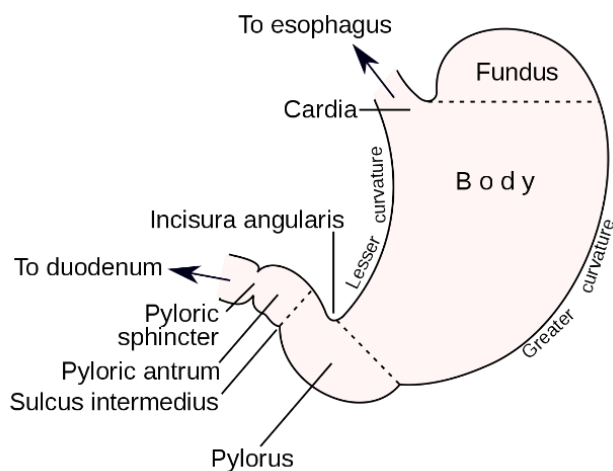
ซ้าย แบบ single layer ขวา แบบ multi-layer

ดัดแปลงจาก https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Elementary_Osmotic_Pump_diagram.png#/media/File:Elementary_Osmotic_Pump_diagram.png

มีความเป็นไปได้ที่เม็ดยาในลักษณะนี้จะคงโครงสร้างอยู่ในตลอดทางเดินอาหารจนกระทั่งขับออกพร้อมอุจจาระ^{19,20} (ในทางวิชาการเรียกยาเม็ดที่พบในอุจจาระว่า **ghost tablets** หรือ **ghost pills**) ซึ่งในกรณีที่ทางเดินอาหารตีบแคบหรือเคลื่อนไหวน้อย การใช้ยาเม็ดลักษณะนี้ในขนาดปกติอย่างต่อเนื่องก็มีโอกาสสะสมอยู่และขัดขวางทางเดินอาหารได้โดยที่ไม่พบอาการผิดปกติของความดันโลหิต ทั้งนี้เพราะตัวยาสำคัญจะถูกปลดปล่อยและดูดซึมไปตามปกติเหลือทิ้งไว้แต่โครงของเม็ดยา แต่ในกรณีที่มีการใช้ยาพร้อมกันจำนวนมากนั้น นอกจากจะเกิดการขัดขวางในทางเดินอาหารแล้ว การปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกมาพร้อมกันปริมาณมากก็จะทำให้เกิดอาการพิษด้วย และจากการที่เม็ดยายังคงรูปอยู่จึงอาจต้องใช้การผ่าตัดเพื่อนำออกมาให้ทันท่วงทีมากกว่าการล้างท้อง อนึ่ง ยาเม็ดในกลุ่มนี้มีขนาดค่อนข้างใหญ่ อาจมีความยาวได้ตั้งแต่ 1 cm ขึ้นไปจนเกือบถึง 2 cm (รูปที่ 2 บน) ซึ่งเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่ทำให้เกิดการคงค้างในทางเดินอาหารได้

กรณียาเม็ดที่ใช้ระบบนำส่งยาแบบ matrix tablets

Rauber-LÜthy และคณะ²¹ ศึกษาและรายงานกรณีผู้ป่วย 9 รายที่ถูกวินิจฉัยว่าได้รับ Quetiapine extended-release tablets เกินขนาด โดยส่วนใหญ่อยู่ที่ประมาณ 50 ถึง 60 เม็ด ซึ่งมีผู้ป่วย 6 รายที่พบการตกค้างของเม็ดยาในกระเพาะอาหารในรูปของเม็ดยาที่พองเหนียวติดกันจำนวนมาก ผู้ป่วยทั้งหมดมีอาการพิษของ quetiapine แพทย์จึงต้องรีบนำเม็ดยาที่ตกค้างออกมาผ่านหลอดอาหารด้วยเครื่องมือต่าง ๆ ให้เร็วที่สุด แต่การเกิดพอลิเมอร์ที่พองเหนียวที่ผิวเม็ดยาและติดกันเป็นแพทำให้การกำจัดทำได้ค่อนข้างยาก อย่างไรก็ตามในท้ายที่สุดผู้ป่วยทั้งหมดปลอดภัย โดยความเห็นของคณะผู้รายงานกรณีศึกษานี้ได้วิเคราะห์องค์ประกอบในการเกิดการตกค้างของ extended-release tablets ไว้ 3 ประการหลัก คือ 1) เม็ดยาที่มีจำนวนมาก 2) ขนาดเม็ดยาที่ใหญ่ (ยาวเกือบ 2 cm) และ 3) องค์ประกอบส่วนหนึ่งของยาเม็ดที่เป็นพอลิเมอร์ซึ่งพองตัวเกิดเป็นเจลเหนียวได้ คือ hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) ซึ่งสารในกลุ่มนี้เมื่อพองตัวสามารถเกาะกับเยื่อเมือกของผนังกระเพาะอาหาร (bio-adhesion) หรือลอยตัวในของเหลวของกระเพาะอาหาร (floating) เรียกว่าเป็น gastro-retentive polymer



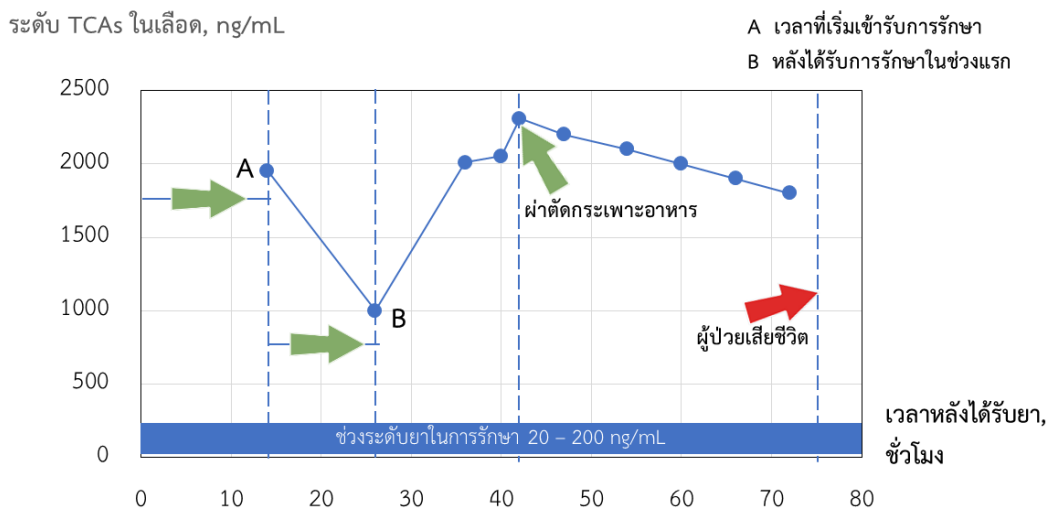
รูปที่ 3 ตำแหน่งต่าง ๆ ของกระเพาะอาหาร

ที่มา <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray1046.svg#/media/File:Gray1046.svg>

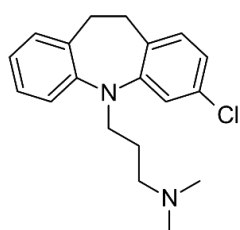
เหตุการณ์ในลักษณะข้างต้นถูกพบในผู้ป่วยอีก 1 ราย²² ที่ใช้ Venlafaxine sustained release tablets (Effexor®XR) ประมาณ 15 g ถูกนำส่งโรงพยาบาลด้วยอาการง่วงซึม และเปลี่ยนเป็น respiratory arrest ในเวลาต่อมา เมื่อตรวจกระเพาะอาหารก็พบวัตถุที่มีลักษณะเป็นเจลเกาะติดกันที่ตำแหน่ง greater curvature (รูปที่ 3) ซึ่งสุดท้ายถูกนำออกมาด้วยวิธีการทางการแพทย์ อย่างไรก็ตามหลังจากนั้นผู้ป่วยรายนี้ก็กลายเป็นเจ้าหญิงนิทราด้วยพิษของยาเกินขนาดและญาติขอให้ยุติการรักษา

Höjer และ Personne²³ ได้รายงานกรณีผู้ป่วยหญิงอายุ 40 ปี พยายามฆ่าตัวตายด้วยการกินยา 3 ขนาน ดังนี้ คือ Anafranil®SR (Clomipramine) 75 mg จำนวนประมาณ 115 เม็ด Temesta® 2.5 mg หรือ Lorazepam tablets จำนวนประมาณ 50 เม็ด และ Domperidone tablets อีกประมาณ 16 เม็ด ผู้ป่วยมีอาการพิษจาก tricyclic antidepressants (TCAs) เมื่อแรกเริ่ม และได้รับการรักษาด้วยวิธีการต่าง ๆ รวมทั้งการกำจัด bezoar ที่เกิดจากยาจำนวนมากนั้นด้วยวิธีการที่รอบคอบ ซึ่งเป็นข้อดีต่อผู้ป่วยที่ผู้รักษาให้ความสำคัญกับรายละเอียดของยาที่ได้รับรวมทั้งเข้าใจกระบวนการที่จะเกิดขึ้นกับยาเหล่านั้น โดยเฉพาะรูปแบบ sustained release tablets ที่มีองค์ประกอบซึ่งจะเกิดเป็นเจลเมื่อสัมผัสของเหลวในทางเดินอาหาร และเกาะติดกันเป็นวัตถุขนาดใหญ่เหมือนกรณีก่อนหน้านี้ ซึ่งในกรณีนี้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ TCAs คือ anticholinergic effect ยิ่งทำให้ทางเดินอาหารเคลื่อนไหวน้อยลง มีโอกาสเป็นปัจจัยเสริมให้เกิดการหน่วงค้ำของ bezoar

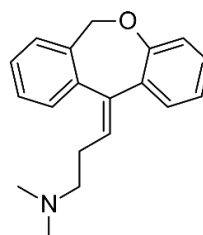
อย่างไรก็ตามในบางกรณีการรักษาก็ไม่ทันต่อเวลา เช่น กรณีของผู้ป่วยหญิง อายุ 42 ปี มีประวัติป่วยซึมเศร้า (depression) มา 2 ปี²⁴ ถูกส่งมาที่หน่วยพิษวิทยาเพราะพบการใช้ TCAs เพื่อการฆ่าตัวตาย โดยพบหลักฐานว่าเมื่อ 14 ชั่วโมงก่อนผู้ป่วยได้กินยา Anafranil SR (75 mg clomipramine ต่อ tablet) จำนวน 60 เม็ด พร้อมกับ doxepin (25 mg doxepin ต่อ capsule) จำนวน 30 เม็ด อาการแรกเริ่ม คือ ไม้รู้สึกตัว มี Glasgow Coma Scale score (GCS) เท่ากับ 5 และมีอาการพิษจากยา antidepressant เมื่อตรวจระดับ TCAs ในเลือดพบว่ามีค่าสูงถึง 1955 ng/mL (ระดับยาในการรักษาอยู่ที่ 20 ถึง 200 ng/mL) แต่จากการล้างท้องไม่พบเม็ดยา (จุด A ในรูปที่ 4) ต่อจากนั้นแพทย์ได้ให้การรักษาอย่างเต็มที่จนอาการต่าง ๆ ดีขึ้นใน 12 ชั่วโมงถัดมา โดยระดับยาในเลือดลดลงเหลือ 999 ng/mL (จุด B ในรูปที่ 4) แต่ต่อมาผู้ป่วยกลับมีอาการแยลง ความดันตก แพทย์ได้ล้างท้องซ้ำแต่ก็ไม่ดีขึ้น จึงตัดสินใจใช้รังสีวินิจฉัย พบ bezoar ขนาดประมาณ 5-6 cm ในกระเพาะอาหาร และได้ผ่าตัดนำออกมาซึ่งเป็นเวลาที่ 42 ชั่วโมงหลังจากแรกเริ่มรักษา หลังจากนั้นแม้ว่าระดับยา TCAs ในเลือดจะลดลงแล้วก็ตาม ผู้ป่วยเกิดไตและตับวายจากพิษของ TCAs ที่มีระดับสูงมาก จนเสียชีวิตในเวลาอีก 32 ชั่วโมงถัดมา หลังจากเสียชีวิตได้มีการชันสูตรและตรวจระดับยาในร่างกาย พบ clomipramine และ nor-clomipramine ในเลือด 1730 และ 430 ng/mL และใน eye vitreous 1000 และ 3110 ng/mL ตามลำดับ แต่ไม่พบ doxepin ในเลือด



รูปที่ 4 ระดับ TCAs ในเลือดของผู้ป่วยในกรณีศึกษาของ Magdalan และคณะ
ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 24



Clomipramine



Doxepin

รูปที่ 5 โครงสร้างทางเคมีของ Clomipramine และ Doxepin

ที่มา <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Clomipramine2DACS.svg#/media/File:Clomipramine2DACS.svg>

<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Doxepin2DACS.svg#/media/File:Doxepin2DACS.svg>

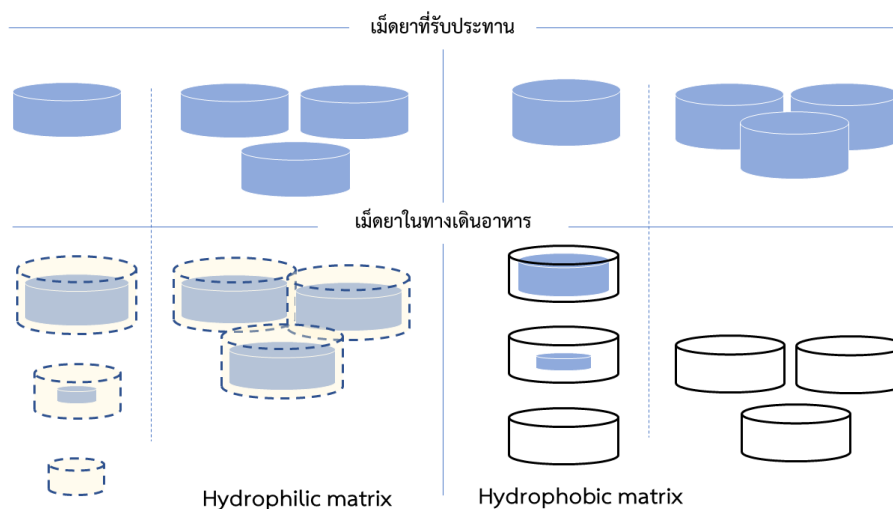
อนึ่ง การตรวจระดับยา TCAs ในเลือดผู้ป่วยนั้นใช้ชุดตรวจแบบ semi-quantitative analysis เป็นการตรวจโดยรวมสำหรับยาในกลุ่มนี้ ดังนั้นระดับยาที่รายงานเมื่อแรกรับเข้ารักษา หรือในช่วงต้นของการรักษา น่าจะเกิดจากการดูดซึมยาทั้งสองชนิด ซึ่งตามหลักการแล้ว doxepin ซึ่งเป็น immediate release tablets ควรแตกกระจายตัวและละลายในทางเดินอาหารได้ ส่วน Anafranil®SR tablets นั้น ในช่วงแรกน่าจะเกิดการบวมของ matrix ที่เป็นองค์ประกอบของเม็ดยาและปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกมาได้เรื่อย ๆ โดยไม่แตกกระจายตัวและเม็ดยาจำนวนมากจะเกาะติดกัน ทำให้เมื่อล้างท้อง เฉพาะตัวยาที่ละลายในของเหลวของกระเพาะอาหารจะถูกนำออกมาเท่านั้น ระดับยา TCAs ในเลือดจึงลดลงเหลือครึ่งหนึ่งในเวลา 12 ชั่วโมงถัดมา สาเหตุของการเพิ่มขึ้นของระดับ TCAs ในช่วงหลังนั้นอาจเกิดจากการปลดปล่อย Clomipramine จากแพคเกจยาเม็ดที่คงค้างอยู่ ประกอบกับทางเดินอาหารเคลื่อนไหวช้าจากฤทธิ์ anti-cholinergic ของ TCAs เอง การดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือดจึงเกิดได้ดีจนกระทั่งถึงเวลาที่แพทย์ผ่าตัดนำออกมา สำหรับระดับ TCAs หลังการผ่าตัดที่ลดลงค่อนข้างช้าอาจเกิดจากตับและไตของผู้ป่วยเริ่มทำงานได้น้อยลง หรืออาจเกิดการอิ่มตัวของเอนไซม์หรือตัวรับ (receptor) ที่ใช้ในกระบวนการแปรสภาพและกำจัดยา

เพื่อสร้างความเข้าใจต่อการจัดการเชิงพิษวิทยาของการใช้ยา sustained release tablets ขนาดใหญ่ พร้อมกันจำนวนมาก Hoegberg และคณะ²⁵ จึงได้จำลองสภาวะการมีเม็ดยาขนาดใหญ่ที่มีกลไกควบคุมการปลดปล่อยตัวยาแบบต่าง ๆ ในกระเพาะอาหาร เพื่อประเมินว่าจะใช้ท่อสวนผ่านหลอดอาหาร ขนาด 30F (30 F orogastric lavage tube) ในการกำจัดยาตกค้างได้หรือไม่ โดยตัวอย่างที่ใช้เป็นตัวแทนของ 3 ระบบกลไก คือ 1) **mono-depot extended release tablets** 3 ตำรับ คือ quetiapine/Seroquel[®]XR 50 mg, paracetamol/Pinex[®]Retard 500 mg, verapamil/Isoptin[®]Retard 240 mg ซึ่งทุกตำรับนั้นตัวยาสำคัญจะถูกผสมกับ tablet matrix ที่เป็น hydrophilic polymer และตอกเป็นเม็ด 2) **poly-depot extended release tablet** 1 ตำรับ คือ carbamazepine/Tegretol[®]Retard 200 mg ซึ่งจะผสมตัวยาสำคัญกับ tablet matrix และเตรียมเป็นหน่วยเล็ก ๆ เช่น microparticles หรือ pellet ก่อนและนำมาเตรียมต่อไปเพื่อตอกเป็นเม็ด และ 3) **immediate-release tablet** 1 ตำรับ คือ paracetamol/Panodil[®] 500mg ตำรับยาแต่ละตำรับจะถูกบรรจุไว้ในถุงตาข่าย polyamide 3 ลักษณะ คือ 1) บรรจุยา 30 เม็ดโดยแยกยาแต่ละเม็ดไม่ให้สัมผัสกันโดยตรง 2) บรรจุยา 30 เม็ดโดยให้เม็ดยาสัมผัสกัน และ 3) บรรจุยาเพียง 2 เม็ดให้สัมผัสกัน จากนั้นนำถุงตาข่ายที่บรรจุยาแต่ละลักษณะไปแช่ใน simulated gastric fluid ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมง ประเมินการแตกตัวและปลดปล่อยยาตัวยาดังแต่เวลา 30 นาทีแรกจนถึง 48 ชั่วโมง

การประเมินทางกายภาพด้วยสายตาพบว่า Seroquel[®]XR, Pinex[®]Retard, และ Isoptin[®]Retard ซึ่งเป็น mono-depot extended release tablets ที่สัมผัสกันโดยตรง 30 เม็ดจะจับตัวกันเป็นวัตถุที่มีขนาดใหญ่ขึ้นเมื่อตรวจสอบที่เวลา 4 ชั่วโมง และปรากฏส่วนที่ไม่แตกตัวหลงเหลืออยู่ได้นานมากกว่า 24 ชั่วโมง ยกเว้นตำรับแรกที่แตกกระจายตัวหมดก่อนเวลา 48 ชั่วโมง เมื่อตรวจสอบด้วยกล้องจุลทรรศน์พบว่าสองตำรับแรกที่เม็ดยาซึ่งติดกันจะมีลักษณะ diffusion-controlled swelled gel-layer ในขณะที่ตำรับสุดท้ายเม็ดยาจะแตกฝางบางส่วนและค่อนข้างคงรูป ส่วนการปลดปล่อยยาจะลดลงร้อยละ 53, 40 และ 31 เมื่อเทียบกับเม็ดยาที่ถูกแยกไม่ให้สัมผัสกันโดยตรงตามลำดับ สำหรับตำรับ poly-depot extended release tablets จะแตกตัวออกเป็น microsphere หรือหน่วยเล็ก ๆ ภายในเวลา 30 นาที และตำรับ immediate release tablets จะแตกตัวภายในเวลา 30 นาทีเช่นกัน จึงไม่พบการก่อตัวเป็นวัตถุขนาดใหญ่ขึ้นในสองกรณีหลัง ซึ่งจากการศึกษานี้สรุปว่าเฉพาะชิ้นส่วนของยาเม็ดใน media จากสองตำรับหลังที่สามารถใช้ท่อสวนผ่านหลอดอาหาร ขนาด 30F ดูดออกมาได้

กรณีที่เม็ดยาเกาะติดกันทั้งในกระเพาะอาหารและหลอดทดลองนั้นเกิดจากองค์ประกอบของยาเม็ดที่เป็นพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ หรือ hydrophilic polymer ที่ดึงน้ำเข้ามาเพื่อพองตัว (swelling) เหมือนเจล ทำหน้าที่ควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสำคัญด้วยการแพร่ของยา (diffusion) ภายหลังการละลาย หรือการกร่อนออกไป (erosion) จากเม็ดยาของพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำ การพองตัวนี้จะเกิดขึ้นที่ชั้นนอกไล่เข้าไปยังชั้นในของเม็ด ทำให้เม็ดยาที่มาสัมผัสกันเกาะติดกันเป็นวัตถุขนาดใหญ่ แต่ก็เป็นกรลดพื้นที่ผิวโดยรวมในการปลดปล่อยยา ซึ่งลักษณะการเกาะติดหรือการบวมพองจะแตกต่างกันไปตามชนิดของ hydrophilic polymer ที่ใช้ เช่น HPMC จะบวมพองเป็นเจลเหนียวได้ในทุก pH ในขณะที่ sodium alginate จะไม่พองตัวเป็นเจลใน pH ต่ำ ๆ ของกระเพาะอาหารแต่จะพองตัวขึ้นเล็กน้อยแบบคงรูปเดิม อนึ่ง sustained release tablets แบบ matrix

tablets อีกกลุ่มหนึ่งจะใช้ hydrophobic materials ในการทำเป็น matrix เพื่อควบคุมการปลดปล่อยยา ซึ่งยาเม็ดในลักษณะนี้ยังคงรูปอยู่เมื่อปล่อยยาออกไปหมดแล้ว ดังนั้นถึงแม้จะไม่มีเกาะติดกัน²⁶ (รูปที่ 7) แต่การเม็ดยาที่คงรูปจำนวนมากสะสมอยู่ที่อาจขัดขวางทางเดินอาหารได้เช่นกัน



รูปที่ 6 ภาพจำลองของการเปลี่ยนแปลงเมื่อมีการปลดปล่อยยาจาก matrix tablets

สิ่งสำคัญที่ได้เรียนรู้จากกรณีข้างต้น คือ เมื่อ sustained release tablets ในลักษณะข้างต้นเข้าสู่กระเพาะอาหาร ในช่วงแรกจะ**ไม่มีการแตกกระจายตัว** ยกเว้นตำรับที่ออกแบบให้มีหน่วยย่อยหลายหน่วยอยู่ใน 1 เม็ด (poly-depot) ดังนั้นการรับประทานยาเม็ด sustained release ขนาดใหญ่จำนวนมาก ไม่ว่าจะเป็น matrix แบบใด จะเป็นปัจจัยเสี่ยงประการสำคัญ เพราะมีโอกาสที่เม็ดยาจะเกาะติดกันหรือคงรูปขัดขวางทางเดินอาหาร โดยเฉพาะทางออกของกระเพาะอาหารสู่ลำไส้เล็กส่วนต้น และหากมีปัจจัยเสริมอื่น เช่น การเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารที่ช้าลงจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาหรือยาที่ใช้ร่วมหรือจากสาเหตุอื่น หรือการตีบแคบของทางเดินอาหาร ก็จะทำให้ยาเม็ดจำนวนมากที่ถูกกักไว้ปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกมาจนดูดซึมเข้าสู่ร่างกายและเกิดอาการพิษ

จะเห็นได้ว่าความรู้หรือข้อมูลเชิงเภสัชกรรมของ sustained release tablets ดังที่อภิปรายข้างต้นจะเป็นกุญแจสำคัญในการตัดสินใจช่วยเหลือผู้ป่วยด้วยวิธีการที่เหมาะสม เช่น ถ้าไม่สามารถทำให้เม็ดยาแตกเป็นชิ้นเล็กและล้างท้องด้วยท่อสวนผ่านหลอดอาหารได้ ก็อาจต้องพิจารณาผ่าตัดทางเดินอาหารเพื่อนำออกมาให้ทันต่อเวลา

3. การคงค้ำของ Chewable tablets ในทางเดินอาหาร

กรณี *Lanthanum carbonate* chewable tablets

Black และคณะ²⁷ ได้รายงานกรณีผู้ป่วยชาย อายุ 77 ปี ซึ่งมีภาวะ Chronic kidney disease (CKD) มีอาการไอ หายใจติดขัดเป็นระยะและมีเลือดออกที่ทวารหนัก ซึ่งก่อนหน้านี้ผู้ป่วยมีอาการท้องผูก ปวดทวารหนัก มีเลือดออก เมื่อผู้รักษาตรวจวินิจฉัยด้วยรังสี พบวัตถุแปลกปลอมที่กั้นหลอดลมปอด และที่ลำไส้ใหญ่

บริเวณทวารหนัก เมื่อผ่าสำรวจหลอดลม (bronchoscopy) ก็พบเม็ดยา chewable lanthanum carbonate จำนวนมาก ส่วนบริเวณทวารหนักนั้นแพทย์ใช้อุปกรณ์ทำให้ยาเม็ดที่รวมกลุ่มแตกออกเป็นชิ้นเล็ก ๆ ก่อนนำออกมา ผู้รายงานกรณีนี้ได้อภิปรายว่ายาที่พบนั้นเป็นยาจับฟอสเฟตที่ต้องเคี้ยวก่อนกลืน แต่ผู้ป่วยไม่ได้ปฏิบัติ จึงทำให้ยาไม่แตกตัวในทางเดินอาหาร รวมทั้งอาจสำลักเข้าไปยังทางเดินหายใจด้วย

อีกกรณีหนึ่งนั้น Galo และคณะ²⁸ ได้รายงานการรบกวนของวัตถุที่บรัสที่รบกวนการวินิจฉัยผู้ป่วยชายอายุ 21 ปีที่เคยรับการปลูกถ่ายไตมา 5 ปี แต่ร่างกายกลับมาปฏิเสธ (T-cell and antibody-mediated rejection) จนเกิดภาวะไตเสื่อมเฉียบพลัน เมื่อตรวจสอบวัตถุที่พบว่าเป็นยาเม็ด Lanthanum carbonate ที่ผู้ป่วยได้รับเพื่อลดปริมาณฟอสเฟตในซีรัมที่สูงขึ้น ซึ่งยาเม็ดที่แตกตัวไม่สมบูรณ์นี้กระจายตลอดทางเดินอาหาร ผู้รักษาจึงได้สั่งหยุดยาดังกล่าว ซึ่งการวินิจฉัยหลังจากนั้นก็พบวัตถุที่บรัสนี้อีก โดยในกรณีนี้ผู้รายงานกรณีศึกษาได้อภิปรายถึงการไม่ได้เคี้ยวยาเม็ด Lanthanum carbonate และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร และแนะนำว่าควรทบทวนภาวะผิดปกติของทางเดินอาหารก่อนให้ยานี้กับผู้ป่วย

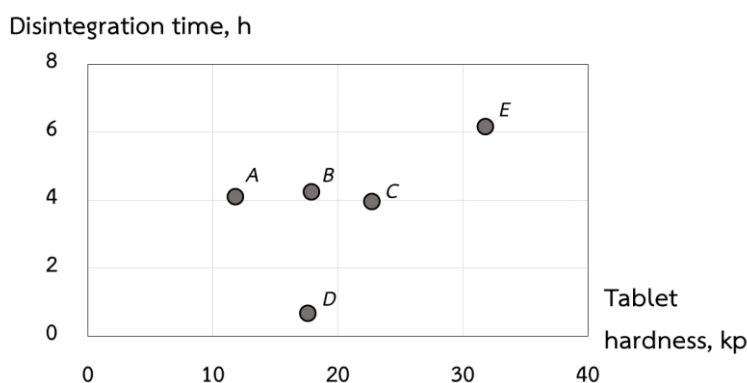
ผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย หรือ end stage renal disease (ESRD) มีความจำเป็นต้องควบคุมปริมาณเกลือฟอสเฟตเพื่อไม่ให้เกิดระดับฟอสเฟตในซีรัมเกิน วิธีเชิงเภสัชบำบัดที่ใช้ร่วมกับการควบคุมชนิดของอาหาร และการฟอกไตหรือไดอะไลซิส คือ การใช้ยาจับฟอสเฟตจากทางเดินอาหาร ซึ่งปัจจุบันนิยมใช้ยาชนิดที่ปราศจากอลูมิเนียมและแคลเซียมไอออน (aluminum free and calcium free phosphate binding agents) เช่น lanthanum carbonate (LC) ที่ปลอดภัยจากพิษของอะลูมิเนียมและภาวะแคลเซียมเกินในร่างกายจากการใช้สารจับฟอสเฟตในขนาดสูงและต่อเนื่องเป็นเวลานาน²⁹⁻³¹

Lanthanum carbonate ($\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$) เป็นสารประกอบที่ไม่ละลายน้ำ แต่ละลายได้ดีในสารละลายที่เป็นกรด และการละลายจะลดลงเมื่อ pH เพิ่มขึ้น ซึ่ง LC จะแตกตัวได้ในช่วง pH 3 ถึง 7 เป็น lanthanum ion ที่มีประจุบวก 3 ตำแหน่ง เกิดแรงจับกับโมเลกุลที่มีและเป็นตัวให้อะตอมออกซิเจน (oxygen donor) โดยเฉพาะไอออนของฟอสเฟตในทางเดินอาหาร เกิดเป็นสารเชิงซ้อนของ lanthanum - phosphate ที่ไม่ละลายน้ำและไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายจากทางเดินอาหาร ซึ่งสุดท้ายก็จะถูกขับออกทางอุจจาระ ในเชิงเภสัชจลนพลศาสตร์นั้นการละลายของ LC ในทางเดินอาหารจะสัมพันธ์กับฤทธิ์การจับกับฟอสเฟตไอออน ยิ่งการละลายดีก็จะยิ่งจับฟอสเฟตไอออนได้ดี และบ่งเป็นนัยถึงการออกฤทธิ์ได้ดีที่สุดในกระเพาะอาหาร³¹

ตำรับยา LC ที่ได้รับประทานจะออกฤทธิ์เฉพาะที่ในทางเดินอาหาร โดยเฉพาะในส่วนกระเพาะที่ LC จะละลายได้ดีที่สุด ดังนั้นตำรับยา LC ควรต้องแตกกระจายตัว ปลดปล่อยตัวยาคัญให้ละลายออกมาได้อย่างรวดเร็วต่อเนื่อง และสมบูรณ์ ซึ่งตำรับยาที่มีในปัจจุบันจะเป็นยาผง (powder หรือ Sachet) และยาเม็ดที่เคี้ยวได้ (chewable tablets) สำหรับยาผงนั้นจะไม่มีปัญหาของการแตกกระจายตัว และสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการละลายด้วยการทำให้อนุภาคของตัวยาคัญมีขนาดเล็กลงในลักษณะ micronized ได้³² ส่วนตำรับยาเม็ดที่เคี้ยวได้นั้นโดยปกติจะมีคำแนะนำให้เคี้ยวก่อนกลืน หรือมีคำเตือนว่าอย่ากลืนทั้งเม็ดโดยไม่เคี้ยว ซึ่งมีโอกาสที่ผู้ป่วยจะรับประทานยาโดยไม่เคี้ยวด้วยเหตุปัจจัยหลายประการ เช่น ขาดข้อมูลคำสั่ง ลืม หรือเม็ดยาแข็งเกินไป ถ้ายาที่กลืนทั้งเม็ดไม่แตกกระจายตัวในกระเพาะอาหารก็จะไม่แสดงฤทธิ์ และเมื่อยาผ่านเข้าสู่ลำไส้

ก็จะยิ่งแตกกระจายตัวและละลายได้ยากขึ้นอีกด้วยคุณสมบัติของ LC เอง สุดท้ายจะกลายเป็น bezoar ที่อาจอุดกั้นหรือรบกวนการทำงานของทางเดินอาหารต่อไป

กรณียาเม็ด LC นี้ การเคี้ยวเม็ดยาจะมีผลต่อการปล่อยตัวยาสำคัญให้ละลายและการแสดงฤทธิ์ โดย Yang และคณะ³¹ ได้ศึกษาฤทธิ์การจับฟอสเฟตในเชิงจลนศาสตร์ของตำรับยาเม็ด LC ที่เคี้ยวได้ ขนาด 1000 mg จำนวน 3 ตำรับ ในหลอดทดลองที่ pH 1, 3 และ 4.5 รวมทั้งที่ระดับความเข้มข้นของฟอสเฟตต่าง ๆ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยเปรียบเทียบการบดเม็ดยาให้เป็นชิ้นเล็ก ๆ (แต่ไม่ถึงกับป่นเป็นผง) กับการใช้ยาทั้งเม็ด พบว่าการทำให้เม็ดยาแตกเป็นชิ้นเล็กจะทำให้แสดงฤทธิ์จับฟอสเฟตได้เร็วและมากกว่า ในขณะที่การศึกษาอีกชิ้นหนึ่งของ Yang และคณะ³³ ซึ่งทดสอบการละลายของยาเม็ด LC ที่เคี้ยวได้ จากผู้ผลิต 5 รายในตัวอย่างที่มี pH 1, 3 และ 4.5 ทั้งแบบเต็มเม็ดและบดเป็นชิ้นเล็ก พบว่ายาเต็มเม็ดจะละลายได้ช้ากว่า และใช้เวลานานมากกว่าในการปลดปล่อยยาออกมาอย่างสมบูรณ์ ในทุกสภาวะที่ใช้ทดสอบ ยกเว้น 1 ตำรับที่ไม่แตกต่างกัน ซึ่งเวลาที่ใช้ในการทดสอบการแตกกระจายตัวของตำรับนี้น้อยกว่า 1 ชั่วโมง (ตำรับ D ใน รูปที่ 8) ในขณะที่อีก 4 ตำรับใช้เวลาตั้งแต่ประมาณ 4 ชั่วโมงขึ้นไป แสดงว่ายาเม็ดตำรับนี้มีโอกาสแตกตัวได้เองในทางเดินอาหารถ้ากลืนโดยไม่เคี้ยว อนึ่ง การทดสอบนี้ได้วัดความแข็ง (hardness) ของเม็ดยาด้วย พบว่าค่าที่น้อยที่สุด คือ ประมาณ 12 kp และค่าที่มากที่สุด คือ ประมาณ 32 kp ซึ่งค่าความแข็งนี้บ่งถึงความยากง่ายในการเคี้ยวเม็ดยาเบื้องต้นได้ อย่างไรก็ตามค่าความแข็งที่วัดได้ในกรณีนี้ไม่สัมพันธ์กับเวลาในการแตกกระจายตัว (รูปที่ 8) เพราะสูตรตำรับอาจแตกต่างกันได้โดยเฉพาะการใช้สารช่วยแตกกระจายตัว แต่ก็มีโอกาสที่เม็ดยาที่มีความแข็งมากเกินไปจะแตกกระจายตัวได้ช้า ซึ่งการแก้ปัญหาเพื่อให้ได้ตำรับยา LC ที่พึงประสงค์ต้องแยกพิจารณาระหว่างประเด็นความแข็งของเม็ดยาที่จะส่งผลต่อความร่วมมือในการเคี้ยวของผู้ป่วยกับการประกันความเสี่ยงต่อการไม่เคี้ยวเม็ดยาด้วยการทำให้เม็ดยาแตกกระจายตัวได้ดีในทางเดินอาหาร



รูปที่ 7 ความสัมพันธ์ที่ไม่แน่นอนของเวลาในการแตกตัว (disintegration time) กับความแข็งของเม็ดยา LC ที่เคี้ยวได้ จำนวน 5 ตำรับ (A-E)

ที่มา เอกสารอ้างอิงหมายเลข 33

กรณีการคงค้างของยาเม็ด LC ที่เคี้ยวได้ในทางเดินอาหารในกรณีตัวอย่างข้างต้น อาจวิเคราะห์เหตุปัจจัยต่าง ๆ ได้ดังนี้

1. ปัจจัยเชิงเภสัชกรรม คือ การไม่บริหารจัดการความเสี่ยงต่อการไม่แตกกระจายตัวของยาเม็ดในทางเดินอาหารเมื่อผู้ป่วยไม่ได้เคี้ยวยาก่อนกลืน ทั้งจากการกำหนดคุณลักษณะทางเภสัชกรรม การประเมินการแตกกระจายตัวหรือการละลาย และความแข็งของเม็ดยาที่มีผลต่อการเคี้ยว

2. ปัจจัยจากผู้ใช้ยาที่ไม่ได้เคี้ยวเม็ดยา ซึ่งจัดเป็น patient non-compliance ทั้งนี้อาจเกิดมาจากผู้ป่วยเอง เช่น หลงลืม หรือมียาจำนวนมากที่ต้องรับประทานจนสับสนต่อวิธีใช้ ผู้ป่วยสูงอายุที่การบดเคี้ยวด้วยประสิทธิภาพ หรือเกิดจากการไม่ได้รับคำแนะนำที่เพียงพอ หรือเกิดจากคุณลักษณะทางเภสัชกรรม เช่น เม็ดยาแข็งจนเคี้ยวไม่ได้ โดยปัจจัยหลังสุดนี้จะสัมพันธ์กับการประเมินคุณลักษณะของยาเม็ดที่เคี้ยวได้

3. ปัจจัยทางสรีรวิทยาของผู้ป่วยที่ใช้ยา ซึ่งผู้ป่วยโรคไตเสื่อมจะมีการเปลี่ยนแปลงสภาวะทางเดินอาหารที่อาจทำให้ยาที่ไม่แตกกระจายตัวไม่เคลื่อนที่เพื่อกำจัดออกไปตามปกติ โดยมีข้อสังเกตจากกรณีศึกษาข้างต้นว่าการคงค้างจะเกิดที่ลำไส้เล็กส่วนปลาย สอดคล้องกับรายงานการศึกษาวิจัยทั้งในสัตว์ทดลองและในผู้ป่วยว่าภาวะไตเสื่อมจะทำให้ลำไส้เคลื่อนไหวได้น้อยลง³⁴⁻³⁸

การลดความเสี่ยงต่อการไม่เคี้ยวเม็ดยาที่ระบุให้เคี้ยวก่อนกลืน

การห้วงค่างของยาเม็ดที่เคี้ยวได้ในลักษณะเดียวกับ LC tablets ที่มีรายงานมาเป็นเวลานานแล้ว คือ ยาเม็ดลดกรด (Antacid tablets) ซึ่งการประเมินคุณลักษณะที่เกี่ยวข้องกับความยากง่ายในการเคี้ยวและการแตกกระจายตัวในทางเดินอาหารยังไม่ครอบคลุม แม้กระทั่งในตำราของสหรัฐอเมริกา (ฉบับที่ 41)³⁹ ที่ไม่ปรากฏการทดสอบการแตกกระจายตัว (disintegration test) ในโมโนกราฟของยาเม็ดลดกรดที่ฉลากระบุให้เคี้ยวหรือซื้อตำรับระบุว่า เป็น chewable tablets อาจเพราะการอนุมานว่าผู้ใช้ยาจะเคี้ยวก่อนกลืนตามคำสั่งเสมอ ดังนั้นถ้าเม็ดยาดังกล่าวไม่แตกกระจายตัวในกระเพาะอาหารและสะสมไว้ก็อาจทำให้เกิด bezoar ได้ ซึ่งกรณีนี้มีโอกาสเกิดขึ้นได้แม้ในปัจจุบัน เช่น รายงานที่ Nyamweya และคณะ⁴⁰ ศึกษาไว้ โดยพบว่ายาเม็ดลดกรดที่ระบุว่าเคี้ยวได้จากหลายผู้ผลิตไม่แตกกระจายตัวในสารละลาย 0.1 N HCl ภายในเวลา 1 ชั่วโมง โดยไม่สัมพันธ์กับความแข็ง หรือ ค่า acid neutralization capacity (ANC)

จากประเด็นข้างต้น USFDA จึงได้ร่างเกณฑ์สำหรับการตรวจสอบคุณลักษณะเชิงเภสัชกรรมและการแสดงฤทธิ์จับฟอสเฟตของตำรับยา LC ที่เคี้ยวได้สำหรับการศึกษาชีวสมมูล โดยในวิธีการจะให้เปรียบเทียบผลทั้งจากยาเม็ดที่บดเป็นชิ้นเล็กและเต็มเม็ด (เริ่มเผยแพร่เมื่อ ค.ศ.2011 และมีการทบทวนจนถึง ค.ศ.2017 แต่ยังไม่ปรากฏฉบับที่ใช้งานจริง)⁴¹ อย่างไรก็ตาม USFDA ก็ได้จัดการความเสี่ยงต่อเรื่องการเคี้ยวเม็ดยาก่อนกลืน โดยรับรองการกำหนดข้อความบนฉลากและเอกสารกำกับยาเม็ด LC ที่เคี้ยวได้ ดังนี้ **“Tablets should be chewed completely before swallowing. Intact tablets should not be swallowed”** เพื่อให้ยาเกิดประสิทธิภาพเต็มที่และไม่เกิดอันตรายต่อการตกค้างของยาที่ไม่แตกตัวในทางเดินอาหาร⁴² นอกจากนี้ยังเผยแพร่เอกสาร medication guide ของตำรับยาซื้อการค้ำที่เป็นยาเม็ด LC ที่เคี้ยวได้ โดยเน้นถึงปัจจัยเสี่ยงที่อาจมีผลต่อการอุดตันทางเดินอาหารของยา ซึ่งข้อมูลดังกล่าวได้มาจาก post marketing report เช่น ภาวะวิภาคของทางเดินอาหารที่มีความเสี่ยง การเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารที่ผิดปกติ และที่น่าสนใจ คือ ปัจจัยความแข็งของเม็ดยาทำให้เคี้ยวยากหรือทำให้เกิดปัญหากับฟันของผู้ใช้ยาโดยเฉพาะผู้สูงอายุ⁴³ ส่วนมาตรการ

ในการประเมินคุณลักษณะ chewable tablets ที่สอดคล้องกับปัญหาที่เกิดขึ้นนั้น USFDA ได้ร่างแนวปฏิบัติในการทดสอบการเคี้ยวได้ (chewability) และเพิ่มการทดสอบการแตกกระจายตัว⁴⁴ เพื่อลดความเสี่ยงต่อปัญหาที่เกิดขึ้น นอกจากนี้ก็เริ่มมีผู้สนใจศึกษาการประเมิน chewability ของยาเม็ดที่เคี้ยวได้แล้ว⁴⁵ ซึ่งเป็นเรื่องที่ควรติดตามต่อไป

บทสรุป

การห้วงค้ำของยาเม็ดรับประทานทั้ง 3 ประเภทที่นำมาเป็นตัวอย่างเกิดจากปัจจัยดังต่อไปนี้

1. การคงรูปของเม็ดยาในทางเดินอาหาร ซึ่งเป็นไปตามการออกแบบการแตกกระจายตัว การปลดปล่อยตัวยาสำคัญ หรือองค์ประกอบของเม็ดยา โดยทั้งหมดนี้เป็นองค์ความรู้พื้นฐานด้านเภสัชกรรมและการพัฒนาเภสัชภัณฑ์ที่เปลี่ยนไปตามยุคสมัย
2. การเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารและการขับเคลื่อนเม็ดยาตลอดทางเดินอาหาร ซึ่งจะมีปัจจัยควบคุมทั้งภายในและภายนอกร่างกาย เช่น กายวิภาค สรีรวิทยา พยาธิสรีรวิทยา การใช้ยาที่มีผลต่อทางเดินอาหารทั้งทางตรงและทางอ้อม
3. จำนวนของเม็ดยาที่ได้รับ ซึ่งเกิดได้จากการสะสมหรือการได้รับพร้อมกันคราวเดียว
4. การจัดการเชิงเทคนิคเภสัชกรรม โดยเฉพาะการบริหารยาสู่ทางเดินอาหารตรงตามวัตถุประสงค์ เช่น การเคี้ยวเม็ดยา

นอกจากใช้ข้อมูลข้างต้นเป็นแนวทางสำหรับจัดการแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้นจากการห้วงค้ำของเม็ดยารับประทานในทางเดินอาหารแล้ว การประเมินองค์ประกอบต่าง ๆ เหล่านี้จะช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดเหตุไม่พึงประสงค์ได้ เช่น ปรับวิธีการให้ยาหรือเลี่ยงไปใช้ตำรับยาในรูปแบบอื่นที่มีความเสี่ยงน้อยกว่า

เอกสารอ้างอิง

- [1] Eng K, Kay M. Gastrointestinal bezoars: history and current treatment paradigms. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012;8(11):776-778.
- [2] Iwamuro M, Okada H, Matsueda K, et al. Review of the diagnosis and management of gastrointestinal bezoars. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(4):336-345. doi:10.4253/wjge.v7.i4.336
- [3] Paschos KA, Chatzigeorgiadis A. Pathophysiological and clinical aspects of the diagnosis and treatment of bezoars. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(3):224-232. doi:10.20524/aog.2019.0370
- [4] Stack PE, Thomas E. Pharmacobezoar: an evolving new entity. *Dig Dis*. 1995;13(6):356-364. doi:10.1159/000171515
- [5] Jain SA, Agarwal L, Khyalia A, Chandolia P, Kaknale H. Pharmacobezoar-a rare case presented as gastric outlet obstruction. *J Surg Case Rep*. 2018;2018(5):rjy116. Published 2018 May 29. doi:10.1093/jscr/rjy116

- [6] Liaw GW, Chen CH, Tseng YJ, Zong HD. Pharmacobezoar of the esophagus. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(4):348-349. doi:10.3109/15563650.2011.565420
- [7] Erdemir A, Ağalar F, Çakmakçı M, Ramadan S, Baloğlu H. A rare cause of mechanical intestinal obstruction: Pharmacobezoar. *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 2015;31(2):92-93. doi: 10.5152/ucd.2014.2749
- [8] Parker V, Goldberg D, King MA. Case 1: Mysteriously Rising Salicylate Levels in a 15-year-old Girl. *Pediatr Rev*. 2017;38(6):280-281. doi: 10.1542/pir.2014-0129.
- [9] Simpson SE. Pharmacobezoars described and demystified. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(2):72-89. doi: 10.3109/15563650.2011.559472.
- [10] Dotevall G, Ekenved G. The absorption of acetylsalicylic acid from the stomach in relation to intragastric pH. *Scand J Gastroenterol*. 1976;11(8):801-805.
- [11] Nagelschmitz J, Blunck M, Kraetzschmar J, Ludwig M, Wensing G, Hohlfeld T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetylsalicylic acid after intravenous and oral administration to healthy volunteers. *Clin Pharmacol*. 2014;6:51-59. Published 2014 Mar 19. doi:10.2147/CPAA.S47895
- [12] Prisant LM, Carr AA, Bottini PB, Kaesemeyer WH. Nifedipine GITS (gastrointestinal therapeutic system) bezoar. *Arch Intern Med*. 1991;151(9):1868-1869.
- [13] Stack PE, Patel NR, Young MF, Ferslew KE, Thomas E. Pharmacobezoars--the irony of the antidote: first case report of nifedipine XL bezoar. *J Clin Gastroenterol*. 1994;19(3):264-265. doi:10.1097/00004836-199410000-00020
- [14] Kwon HY, Scott RL, Mulloy JP. Small bowel Procardia XL tablet bezoar mimicking cystic pneumatosis intestinalis. *Abdom Imaging*. 1996;21(2):142-144. doi:10.1007/s002619900029
- [15] Niezabitowski LM, Nguyen BN, Gums JG. Extended-release nifedipine bezoar identified one year after discontinuation. *Ann Pharmacother*. 2000;34(7-8):862-864. doi:10.1345/aph.19112
- [16] Wells CD, Luckritz TC, Rady MY, Zornik JM, Leighton JA, Patel BM. Bezoar formation requiring endoscopic removal after intentional overdose of extended-release nifedipine. *Pharmacotherapy*. 2006;26(12):1802-1805. doi:10.1592/phco.26.12.1802
- [17] Garbacz G, Golke B, Wedemeyer RS, et al. Comparison of dissolution profiles obtained from nifedipine extended release once a day products using different dissolution test apparatuses. *Eur J Pharm Sci*. 2009;38(2):147-155. doi:10.1016/j.ejps.2009.06.010
- [18] Keraliya RA, Patel C, Patel P, et al. Osmotic drug delivery system as a part of modified release dosage form. *ISRN Pharm*. 2012;2012:528079. doi:10.5402/2012/528079

- [19] Tungaraza TE, Talapan-Manikoth P, Jenkins R. Curse of the ghost pills: the role of oral controlled-release formulations in the passage of empty intact shells in faeces. Two case reports and a literature review relevant to psychiatry. *Ther Adv Drug Saf.* 2013;4(2):63-71. doi:10.1177/2042098612474681
- [20] Mir F, Achakzai I, Ibdah JA, Tahan V. Undigested Pills in Stool Mimicking Parasitic Infection. *Case Rep Gastrointest Med.* 2017;2017:3718954. doi:10.1155/2017/3718954
- [21] Rauber-LÜthy C, Hofer KE, Bodmer M, Kullak-Ublick GA, Kupferschmidt H, Ceschi A. Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51(10):937-940. doi:10.3109/15563650.2013.856442
- [22] Djogovic D, Hudson D, Jacka M. Gastric bezoar following venlafaxine overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45(6):735. doi:10.1080/15563650701517731
- [23] Höjer J, Personne M. Endoscopic removal of slow release clomipramine bezoars in two cases of acute poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2008;46(4):317-9.
- [24] Magdalan J, Zawadzki M, Słoka T, Sozański T. Suicidal overdose with relapsing clomipramine concentrations due to a large gastric pharmacobezoar. *Forensic Sci Int.* 2013;229(1-3):e19-e22. doi:10.1016/j.forsciint.2013.03.025
- [25] Hoegberg LCG, Refsgaard F, Pedersen SH, et al. Potential pharmacobezoar formation of large size extended-release tablets and their dissolution - an in vitro study. *Clin Toxicol (Phila).* 2019;57(4):271-281. doi:10.1080/15563650.2018.1513138
- [26] Nokhodchi A, Raja S, Patel P, Asare-Addo K. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. *Bioimpacts.* 2012;2(4):175-187. doi:10.5681/bi.2012.027
- [27] Black T, Philips G, Burbridge R. Pharmacobezoar in a patient on an oral phosphate binder. *Gastrointest Endosc.* 2013;77(3):511-512. doi:10.1016/j.gie.2012.11.002
- [28] Galo J, Madrid B, Kupin W. Lanthanum-Induced Radiopaque Intestinal Precipitates: A Potential Cause of Intestinal Foreign Bodies. *Case Rep Nephrol.* 2019:1298674. Published 2019 Sep 2. doi:10.1155/2019/1298674
- [29] Pennick M, Poole L, Dennis K, Smyth M. Lanthanum carbonate reduces urine phosphorus excretion: evidence of high-capacity phosphate binding. *Ren Fail.* 2012;34(3):263-270. doi:10.3109/0886022X.2011.649657
- [30] Jan Aaseth and Anne-Lise Bjorke-Monsen, Lanthanum Carbonate - A New Phosphate Binding Drug in Advanced Renal Failure. *Current Medicinal Chemistry.* 2018;25:113. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170509125840>

- [31] Yang Y, Bykadi S, Carlin AS, Shah RB, Yu LX, Khan MA. Comparative evaluation of the in vitro efficacy of lanthanum carbonate chewable tablets. *J Pharm Sci.* 2013;102(4):1370-1381. doi:10.1002/jps.23454
- [32] Pinarbaşı O, Sahin S, Eroğlu H, Öner L. Preparation and evaluation of phosphate binding capacity of micronized lanthanum carbonate formulation. *J Drug Delivery Science and Technology.* 2019;53:101183. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101183>
- [33] Yang Y, Shah RB, Yu LX, Khan MA. In vitro bioequivalence approach for a locally acting gastrointestinal drug: lanthanum carbonate. *Mol Pharm.* 2013;10(2):544-50. doi: 10.1021/mp300517p.
- [34] Fu RG, Wang Y, Yuan HZ, et al. Effects of chronic renal failure on gastrointestinal motility: a study on the changes of gastric emptying, small intestinal transit, interdigestive myoelectric complex, and fecal water content. *Ren Fail.* 2011;33(6):615-621. doi:10.3109/0886022X.2011.581404
- [35] Strid H, Simrén M, Stotzer PO, Ringström G, Abrahamsson H, Björnsson ES. Patients with chronic renal failure have abnormal small intestinal motility and a high prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Digestion.* 2003;67(3):129-137. doi:10.1159/000071292
- [36] Sumida K, Yamagata K, Kovesdy CP. Constipation in CKD. *Kidney Int Rep.* 2019;5(2):121-134. Published 2019 Nov 13. doi:10.1016/j.ekir.2019.11.002
- [37] Lefebvre HP, Ferré JP, Watson AD, et al. Small bowel motility and colonic transit are altered in dogs with moderate renal failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;281(1):R230-R238. doi:10.1152/ajpregu.2001.281.1.R230
- [38] Strid H, Simrén M, Stotzer PO, Ringström G, Abrahamsson H, Björnsson ES. Patients with chronic renal failure have abnormal small intestinal motility and a high prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Digestion.* 2003;67(3):129-137. doi:10.1159/000071292
- [39] United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 41-NF 36). United States Pharmacopeial Convention; 2016.
- [40] Nyamweya NN, Kimani SN, Abuga KO. Chewable Antacid Tablets: Are Disintegration Tests Relevant?. *AAPS PharmSciTech.* 2020;21(5):139. Published 2020 May 17. doi:10.1208/s12249-020-01696-y
- [41] URL; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Lanthanum%20Carbonate__draft__Oral%20tabs%20chewable__RLD%2021468__RC05-17.pdf Accessed March 31, 2021.
- [42] URL; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-468_Fosrenol__Prntlbl.pdf Accessed March 31, 2021.

[43] URL; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021468s016MedG.pdf
Accessed March 31, 2021.

[44] URL; <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Quality-Attribute-Considerations-for-Chewable-Tablets-Guidance-for-Industry.pdf> Accessed March 31, 2021.

[45] Lanz M, Baldischweiler J, Kriwet B, Schill J, Stafford J, Imanidis G. Chewability testing in the development of a chewable tablet for hyperphosphatemia. *Drug Dev Ind Pharm*. 2014;40(12):1623-1631. doi:10.3109/03639045.2013.838583