

ภาวะเออร์โกติสซิมจากยาเออร์โกตามีน (Ergotamine-induced ergotism)

รหัสกิจกรรม : 3003-1-000-004-12-2560
จำนวน : 3.00 หน่วยกิต
วันที่รับรอง : 25 ธันวาคม 2560
วันที่หมดอายุ : 24 ธันวาคม 2561
ผู้เรียบเรียง : ภก.กิตติศ ยศสมบัติ*, ภาญ.สิรินุช พละภิญโญ*,
ภก.ชัชชินทร์ อจลานนท์**
* คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
**โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เมื่อศึกษาบทความนี้จบแล้ว ผู้อ่านสามารถ

1. อธิบายเภสัชวิทยาคลินิกของ ergotamine ได้
2. อธิบายลักษณะทางคลินิกและพยาธิกำเนิดของภาวะ ergotism ได้
3. อธิบายแนวทางการรักษาภาวะ ergotamine-induced ergotism ได้
4. ยกตัวอย่างมาตรการเพื่อเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยา ergotamine ได้

บทนำ

Ergotism คือภาวะความเป็นพิษที่เกิดจากการได้รับสารกลุ่ม ergot alkaloid ในขนาดสูงหรืออย่างต่อเนื่องซึ่งมีชื่อเรียกแตกต่างกันไปหลายชื่อ เช่น ergototoxicosis, ergot poisoning, Holy Fire หรือ Saint Anthony's Fire (1) แม้ว่าภาวะนี้จะมีอุบัติการณ์ค่อนข้างต่ำคือพบได้ร้อยละ 0.001-0.002 ของผู้ป่วยที่ใช้ ergotamine สำหรับรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน และ รักษาภาวะตกเลือดหลังคลอด (2) แต่มีอันตรายต่อผู้ป่วยอย่างมากเนื่องจากส่งผลให้เกิดภาวะทุพพลภาพหรือมีอันตรายถึงแก่ชีวิตหากไม่ได้รับการรักษาแก้ไขที่มีประสิทธิภาพอย่างทันท่วงที ปัจจุบันยังพบการใช้ ergotamine อย่างแพร่หลายในเวชปฏิบัติทั่วไป และมีผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งที่สามารถเข้าถึงยาต้านจุลชีพกลุ่ม macrolide และ ยาต้านไวรัสกลุ่ม HIV protease inhibitor ซึ่งมีอันตรกิริยากับ ergotamine ได้มากขึ้น โอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ ergotamine-induced ergotism ในผู้ป่วยไทยจึงยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ (3-5) บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนข้อมูลวิชาการเกี่ยวกับยา ergotamine ภาวะ ergotism แนวทางการรักษา และ ตัวอย่างมาตรการที่อาจช่วยลดความเสี่ยงจากการเกิด ergotamine-induced ergotism

เภสัชวิทยาคลินิกของ ergotamine

Ergot alkaloid เป็นสารเคมีที่เชื้อรา *Claviceps purpurea* สังเคราะห์ขึ้น โดยมักพบเชื้อรา *C. purpurea* ในข้าวไรน์และธัญพืชบางชนิด ในอดีตจึงพบรายงานภาวะ ergotism จากการปนเปื้อนเชื้อราชนิดนี้ในอาหารเป็นส่วนใหญ่ แต่เนื่องจากปัจจุบันมีการใช้สารในกลุ่ม ergot alkaloid เช่น ergotamine, ergometrine, ergonovine, lysergic acid, bromocriptine และ methylsergide ในข้อบ่งใช้ทางการแพทย์ต่างๆ จึงพบรายงานภาวะ ergotism จากการใช้ยาเหล่านี้ได้มากขึ้น โดยเฉพาะ ergotamine ซึ่งถูกค้นพบและเริ่มมีการใช้ในทางการแพทย์ตั้งแต่ ค.ศ. 1918 ซึ่งเป็นระยะเวลาเกือบ 100 ปีแล้ว (6, 7)

Ergotamine จัดเป็นสารเคมีในกลุ่ม ergopeptine ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับ endogenous catecholamines คือ noradrenaline, adrenaline และ dopamine และ indolamines คือ serotonin ด้วยเหตุนี้จึงพบว่า ergotamine สามารถจับกับตัวรับของสารสื่อประสาทได้หลายชนิด และมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ซับซ้อนขึ้นกับความสามารถในการจับตัวรับประเภทย่อย (receptor subtype) และความหนาแน่นของตัวรับเหล่านั้นซึ่งแตกต่างกันไปตามเนื้อเยื่อต่างๆ ของระบบร่างกาย (6)

กลไกของ ergotamine ในการบรรเทาปวดศีรษะไมเกรนนั้น สันนิษฐานได้ว่าเกิดจากการออกฤทธิ์ที่ตัวรับ serotonin และ noradrenaline ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดในสมอง (cranial arteries) จากฤทธิ์ agonist ที่ตัวรับ serotonin subtype 1 และ subtype 2 และตัวรับ adrenergic alpha-1 และ alpha-2 นอกจากนี้ยังพบว่ายาสามารถหดหลอดเลือดในอวัยวะส่วนอื่นๆ ของร่างกายได้ โดยที่พบรายงานมากที่สุดคือหลอดเลือดแดงบริเวณแขน ข้อมือ ท่อนขาส่วนบน หลังข้อเข่า สะโพก หัวใจ ไต ลำไส้ ตา และลำคอ (8) สำหรับอาการคลื่นไส้จากยาซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย สันนิษฐานว่าเป็นผลจากการกระตุ้นตัวรับ dopamine ที่ศูนย์อาเจียน (vomiting center) ในสมอง (7) นอกจากนี้ตัวรับที่กล่าวไปข้างต้นนี้แล้ว ยังมีข้อสันนิษฐานเกี่ยวกับการกระตุ้นตัวรับอื่นๆ ที่ยังไม่เป็นที่ทราบบทบาทชัดเจนในปัจจุบัน เนื่องจากพบว่า ergotamine สามารถกระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบได้โดยตรง อย่างไรก็ตามฤทธิ์หดหลอดเลือดของ ergotamine เป็นคุณสมบัติหลักที่นำมาสู่การใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ โดยในระยะแรกนั้นมีการใช้ในทางสูติรีเวชวิทยาเพื่อช่วยลดภาวะตกเลือดหลังคลอด (post-partum hemorrhage) และต่อมามีการใช้ในอาการปวดศีรษะไมเกรน ซึ่งเป็นข้อบ่งใช้หลักของยานี้ในปัจจุบัน นอกจากฤทธิ์หดหลอดเลือดแล้ว ยังพบว่า ergotamine ปรับเปลี่ยนการทำงานของหลอดเลือดซึ่งควบคุมโดยเส้นประสาท trigeminal และลดความรุนแรงของการอักเสบของเนื้อเยื่อ dura ซึ่งเชื่อว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดพยาธิสภาพของไมเกรนเช่นกัน (7, 9)

แม้ว่าจะมีการใช้ ergotamine ในทางปฏิบัติมาอย่างยาวนานแต่พบว่าข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้นั้นมีอยู่ค่อนข้างจำกัด หลังจากการรับประทาน ergotamine พบว่ายามีชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) น้อยกว่าร้อยละ 1 (7) เนื่องจากยาที่รับประทานและดูดซึมได้ส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนแปลงจาก first-pass metabolism โดยเอนไซม์ในระบบ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) (10) แม้ว่าค่าครึ่งชีวิตของ ergotamine จะค่อนข้างสั้นคือนานเพียง 3 ถึง 4 ชั่วโมง แต่กลับพบว่ายามีช่วงเวลาออกฤทธิ์ (duration) ค่อนข้างยาว ซึ่งสันนิษฐานว่าเกิดจากยานี้สามารถจับกับตัวรับต่างๆ ได้อย่างมั่นคง (11) ในประเทศไทย ergotamine รูปแบบที่มีการใช้อย่างกว้างขวาง เป็นรูปแบบยาเม็ดสูตรผสมกับ caffeine เนื่องจาก caffeine

ช่วยเพิ่มการดูดซึม ergotamine ผ่านทางเดินอาหาร และ เสริมฤทธิ์บรรเทาปวดของยาแก้ปวดอื่นผ่านกลไกทางเภสัชวิทยาที่ยังไม่ทราบแน่ชัด (12, 13)

ปัจจุบัน แนวทางเวชปฏิบัติมาตรฐานในการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนทั้งระดับนานาชาติและระดับชาติไม่แนะนำให้ใช้ ergotamine เป็นการรักษาทางเลือกแรกเนื่องจากยาทางเลือกอื่นมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยดีกว่า (14-19) อย่างไรก็ตาม ยังพบการใช้ ergotamine สำหรับรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลันในเวชปฏิบัติทั่วไป โดยขนาดใช้ยาที่แนะนำในข้อบ่งใช้คือ ergotamine ขนาด 1 มิลลิกรัม รับประทานทันทีที่มีอาการปวด และใช้ซ้ำได้ครั้งละ 1 มิลลิกรัม ทุกๆ 30 นาที จนกว่าอาการปวดดีขึ้น โดยรับประทานได้สูงสุดไม่เกิน 6 มิลลิกรัมต่อการปวดศีรษะหนึ่งครั้ง และไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ (19, 20)

ลักษณะทางคลินิกและพยาธิกำเนิดของภาวะ ergotism

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ ergotism มักแสดงอาการผิดปกติของหลายระบบร่วมกัน อาการพิษทั่วไปที่พบได้คืออาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย ปวดศีรษะ ภาวะจิตเภท นอกจากนี้ยังพบอาการแสดงที่จำเพาะกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาที่เป็นสาเหตุ ซึ่งแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ การชัก (convulsive ergotism) และการขาดเลือดของเนื้อเยื่อ (gangrenous ergotism) (4)

ในผู้ป่วยที่เกิด convulsive ergotism มักมีอาการกล้ามเนื้อเกร็งบิดและกระตุก ร่วมกับมีสติสัมปชัญญะเปลี่ยนแปลง ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการหลอน (hallucination) เหงื่อออกมาก และมีไข้ โดยอาจเป็นอยู่นานหลายสัปดาห์ ซึ่งสันนิษฐานว่าเป็นผลจากการกระตุ้นระบบประสาท serotonin ที่มากผิดปกติ (21) สำหรับ gangrenous ergotism จะพบว่าหลอดเลือดมีการหดตัวอย่างรุนแรง ทำให้ระบบไหลเวียนเลือดบริเวณปลายมือและปลายเท้าลดลง นอกจากนี้ ergotamine ยังทำให้เกิดการทำลาย vascular endothelium และเหนี่ยวนำให้เกิดลิ้มเลือดภายใน tunica media ทำให้เกิดอาการปวด แสบร้อนที่ปลายมือปลายเท้า หากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันที่ จะนำไปสู่การตายของเนื้อเยื่อทำให้เกิดความพิการหรืออันตรายแทรกซ้อนถึงแก่ชีวิต (22, 23) การหดตัวของหลอดเลือดที่พบในภาวะ ergotism นอกจากทำให้เกิดภาวะเนื้อตายดังกล่าวข้างต้นแล้ว ยังพบการหดตัวของหลอดเลือดหัวใจ ทำให้ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหัวใจเกิดอาการปวดเค้นอก หรือ มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดฉับพลันกำเริบขึ้นได้ (24, 25)

ภาวะ ergotism มักพบในผู้ป่วยที่ใช้ยาขนาดสูงหรือใช้ยาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันกลับพบรายงานผู้ป่วยที่เกิดภาวะนี้แม้จะได้รับยาในขนาดปกติหรือขนาดต่ำกว่าที่แนะนำ โดยส่วนใหญ่เป็นผลจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง ergotamine กับยาอื่นที่มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในระบบ CYP3A4 (CYP3A4 inhibitor) ซึ่งส่งผลให้ความเข้มข้นของ ergotamine ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นและคงอยู่ในร่างกายยาวนานขึ้น (23) ปัจจัยอื่นที่สามารถส่งเสริมให้เกิดภาวะ ergotism ได้มากขึ้น ได้แก่ การติดเชื้อในกระแสเลือด ภาวะไข้สูง ภาวะขาดสารอาหาร ผู้ที่มีประวัติของโรคหัวใจและหลอดเลือด ผู้ที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่อง ภาวะต่อมไทรอยด์เป็นพิษ ความดันโลหิตสูง ตั้งครรภ์ และการสูบบุหรี่ (26, 27)

อันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ ergotamine

อันตรกิริยาระหว่าง ergotamine กับยาที่ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 เป็นสถานการณ์ที่มีโอกาสพบได้บ่อยเนื่องจากยาส่วนใหญ่ที่ใช้ในปัจจุบันถูกเปลี่ยนแปลงโดยระบบเอนไซม์เดียวกันนี้ กลุ่มยาที่สามารถยับยั้ง CYP3A4 ได้อย่างแรง (strong CYP inhibitors) เช่น ยาต้านจุลชีพกลุ่ม macrolide, ยาต้านเชื้อรากลุ่ม azole, ยาต้านไวรัสกลุ่ม HIV protease inhibitor, ciclosporine, verapamil, diltiazem, nifedipine และ nefazodone การใช้ยา ergotamine แม้ในขนาดปกติหรือขนาดต่ำร่วมกับยาเหล่านี้อาจพบความเป็นพิษและเกิดอันตรายแก่ผู้ป่วยได้ (23)

Ergotamine กับยาต้านจุลชีพกลุ่ม macrolide

ในสภาวะปกตินั้น ergotamine มีชีวปริมาณออกฤทธิ์ต่ำเนื่องจากมี first-pass metabolism สูง การได้รับ ergotamine ร่วมกับยาต้านจุลชีพกลุ่ม macrolide เช่น erythromycin, troleandomycin, clarithromycin และ josamycin ซึ่งยับยั้ง CYP3A4 อย่างแรง จะส่งผลให้มีปริมาณยา ergotamine ที่ดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดเพิ่มขึ้น และ ขจัดออกจากร่างกายได้ช้าลง ซึ่งผลที่ตามมาคือความเข้มข้นของ ergotamine ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นและคงอยู่นานขึ้น จนเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น การไหลเวียนเลือดส่วนปลายลดลง เกิด gangrenous ergotism หรือ ลิ้นขาดเลือด (lingual ischemia) ได้ ดังนั้นจึงห้ามใช้ ergotamine ร่วมกับยาต้านจุลชีพกลุ่ม macrolide (9, 28, 29) แม้ว่าจะไม่พบรายงานผู้ป่วยที่เกิดอันตรกิริยาระหว่าง ergotamine กับ azithromycin แต่ก็ควรหลีกเลี่ยงไปใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่นหากเป็นไปได้ ในกรณีที่ต้องมีการใช้ ergotamine ร่วมกับ azithromycin ควรมีการติดตามเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด (30)

Ergotamine กับยาต้านไวรัสกลุ่ม HIV protease inhibitor

ยาต้านไวรัสกลุ่ม HIV protease inhibitors ที่พบการรายงานการเกิดภาวะ ergotism เมื่อใช้คู่กับยา ergotamine มากที่สุดคือ indinavir และ ritonavir โดยมีกลไกเช่นเดียวกับการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง ergotamine กับยาต้านจุลชีพกลุ่ม macrolide (9) ซึ่งอันตรกิริยาระหว่าง HIV protease inhibitors กับ ergotamine นั้น พบรายงานกรณีผู้ป่วย (case report) ในประเทศไทยได้บ่อยกว่าอันตรกิริยาระหว่าง ergotamine กับยากกลุ่มอื่น ซึ่งอาจเป็นเพราะในปัจจุบันมีจำนวนผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทยเพิ่มมากขึ้น และผู้ป่วยเหล่านี้สามารถเข้าถึงยาต้านไวรัสได้มากขึ้น โอกาสใช้ยาต้านไวรัสจึงเพิ่มขึ้น ในทางกลับกัน ผู้ป่วยเอดส์อาจไม่เปิดเผยประวัติการใช้ยาต้านไวรัสเมื่อเข้ารับบริการในคลินิก ร้านยา หรือ สถานพยาบาลอื่น ทำให้มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาได้ง่าย (1, 3, 23) จากรายงานรวบรวมกรณีผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่มียากกลุ่ม HIV protease inhibitor และเกิดภาวะ ergotism จากโรงพยาบาลศูนย์ในประเทศไทย 5 แห่ง ระหว่างปี พ.ศ. 2547 ถึง 2554 จำนวนทั้งหมด 22 ราย พบว่าผู้ป่วยจำนวน 12 รายเกิดภาวะ ergotism ตั้งแต่วันแรกที่รับประทานยา ergotamine ในขณะที่ผู้ป่วยอีก 10 รายนั้นเกิดภาวะ ergotism ภายในไม่เกิน 2 สัปดาห์หลังเริ่มรับประทานยา ergotamine ผู้ป่วยทั้ง 22 รายในรายงานนี้ได้รับการรักษาโดยการหยุดยา ergotamine ร่วมกับให้ยาขยายหลอดเลือด และ/หรือ ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ซึ่งพบว่ามีผู้ป่วย 18 ราย สามารถหายเป็นปกติได้ ในขณะที่ผู้ป่วย 4 ราย ต้องถูกตัดอวัยวะในส่วนที่เกิดภาวะเนื้อตาย และมีผู้เสียชีวิต 1 ราย ปัจจัย

ซึ่งอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษา ได้แก่ การใช้ยาชนิดอื่นร่วมด้วย สมรรถภาพการทำงานของตับและไต อาการเริ่มต้นที่นำผู้ป่วยมาโรงพยาบาล ขนาดและวิธีการให้ยาขยายหลอดเลือด ยาต้านการแข็งตัวของเลือด และ สารน้ำที่ใช้ในการรักษา (3)

Ergotamine กับ ciclosporin และ tacrolimus

Ciclosporin และ tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันซึ่งสามารถยับยั้ง CYP3A4 ได้อย่างแรง จึงมีความเป็นไปได้เชิงทฤษฎีที่จะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาทั้งสองกลุ่มเมื่อใช้ร่วมกันได้ เพื่อความปลอดภัยจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา ergotamine ร่วมกับ ciclosporin หรือ tacrolimus (9)

อันตรกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์ของ ergotamine

Ergotamine กับยาในกลุ่ม triptan

ทั้ง ergotamine และยาในกลุ่ม triptan สามารถกระตุ้นให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดหัวใจได้ทั้งในสถานะทดลองและการใช้ในผู้ป่วยจริง และพบว่าการใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันอาจเสริมฤทธิ์หดหลอดเลือดได้ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาสองกลุ่มนี้ร่วมกัน (31) แม้ว่าบางการศึกษาไม่พบความผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิตจากการใช้ zolmitriptan หรือ rizatriptan ร่วมกับ ergotamine ในขนาดรักษาปกติก็ตาม (31, 32) สำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่ม triptan ร่วมกับ ergotamine ควรเว้นระยะเวลาระหว่างการรับประทานยาทั้งสองชนิด โดยรับประทาน ergotamine หลังจากรับประทานยาในกลุ่ม triptan แล้วอย่างน้อย 6 ชั่วโมง หรือ อย่างน้อยเป็นเวลา 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา triptan สำหรับการรับประทานยา triptan ภายหลังจากรับประทาน ergotamine ควรเว้นช่วงห่างอย่างน้อย 24 ชั่วโมง (7)

Ergotamine กับ methysergide

Methysergide เป็นยาที่ใช้ในการป้องกันการปวดศีรษะไมเกรน ซึ่งการใช้ยา methysergide ร่วมกับ ergotamine มีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดภาวะ ergotism ได้เนื่องจากยาทั้งสองชนิดมีคุณสมบัติกระตุ้นตัวรับ serotonin ชนิด 5-HT₁ จึงเป็นผลในการเพิ่มฤทธิ์ทางเภสัชพลศาสตร์ของ ergotamine ได้ (9)

Ergotamine กับ propranolol

Propranolol เป็นยากกลุ่ม beta-adrenergic blocker ที่มีการใช้เป็นยาป้องกันการปวดศีรษะไมเกรนอย่างแพร่หลาย และพบรายงานการเกิดภาวะหลอดเลือดส่วนปลายหดตัวเมื่อใช้ร่วมกับ ergotamine ได้ ซึ่งกลไกการเกิดภาวะหลอดเลือดหดตัวที่กล่าวมานี้สันนิษฐานว่าเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ของยาทั้งสองซึ่งเสริมฤทธิ์กัน นอกจากนี้ยังพบรายงานภาวะหลอดเลือดหดตัวในผู้ป่วยที่ใช้ยาอื่นในกลุ่ม beta-adrenergic blocker เช่น oxprenolol ร่วมกับ ergotamine ได้เช่นกัน (9) อย่างไรก็ตาม การใช้ยากกลุ่ม beta-adrenergic blocker สามารถช่วยลดความถี่ในการกำเริบของไมเกรนได้อย่างมีนัยสำคัญ ผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบในขณะที่ใช้ยากกลุ่ม beta-adrenergic blocker อยู่ควรใช้ยาบรรเทาปวดกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ ergotamine เป็นลำดับแรก หากจำเป็นต้องใช้ ergotamine ร่วมด้วย ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง และ ติดตามอาการทางคลินิกอย่างใกล้ชิด

การรักษาภาวะ ergotism

ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางเวชปฏิบัติมาตรฐานในการรักษาภาวะ ergotism เผยแพร่แต่อย่างใด ซึ่งอาจเป็นเพราะภาวะ ergotism มีอุบัติการณ์ต่ำ และ ส่วนใหญ่เป็นรายงานกรณีผู้ป่วยจึงไม่สามารถที่จะประเมินเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาภาวะ ergotism โดยวิธีต่างๆ เพื่อสรุปเป็นคำแนะนำอย่างชัดเจนได้ (8, 33)

แนวทางการรักษาภาวะ ergotism ในรายงานกรณีผู้ป่วย (1, 5, 22, 27, 33-36) อาจสรุปเป็นลำดับขั้น ดังนี้

1. หยุดยา ergotamine ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และยาอื่นที่มีฤทธิ์ลดหลอดเลือดทุกชนิด
2. ให้สารน้ำทางหลอดเลือด โดยอาจเป็นชนิด crystalloid หรือ colloid
3. ให้ยา heparin เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในตำแหน่งที่มีภาวะหลอดเลือดหดตัวอย่างรุนแรง โดยให้มี partial prothrombin time (PTT) เป้าหมายที่ 2-3 เท่าของค่าปกติ และอาจพิจารณาให้ยาต้านเกล็ดเลือด เช่น aspirin ร่วมด้วย เนื่องจากผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการอุดตันในหลอดเลือดเพิ่มขึ้นจากการทำลายของผนังหลอดเลือด (vascular endothelial injury)
4. ให้ยาบรรเทาปวด
5. ให้ยาขยายหลอดเลือด โดยอาจให้ยาร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด เพื่อเสริมฤทธิ์การรักษา ตัวอย่างรายการยาและขนาดที่ใช้ในรายงานผู้ป่วย ดังแสดงในตารางที่ 1
6. หลังจากผู้ป่วยอาการดีขึ้นแล้ว ควรให้ยาขยายหลอดเลือดชนิดรับประทานต่อเนื่องอีกระยะหนึ่ง เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าหลังจากหยุดการใช้ยา ergotamine แล้ว ยังคงปรากฏฤทธิ์ในการหดหลอดเลือดอยู่เป็นระยะเวลากว่า 7 วัน

นอกจากการรักษาด้วยยาที่กล่าวไปข้างต้นแล้ว ยังมีรายงานการรักษาด้วยการสวนหลอดเลือดแดง ร่วมกับการให้ยา หรือการขยายหลอดเลือดด้วยบอลูนซึ่งมีประสิทธิภาพแตกต่างกันไป การพิจารณาใช้จึงขึ้นกับความพร้อมของสถานพยาบาลและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยเป็นสำคัญ (8)

ตารางที่ 1 ยาที่มีรายงานการใช้ในการรักษาภาวะ ergotism

กลุ่มยา	รายการยา	ขนาดและวิธีให้ยา
Calcium channel blockers	Nifedipine	5 มิลลิกรัม รับประทาน 3 เวลา (1)
Alpha-adrenergic blockers	Prazosin	1 มิลลิกรัม รับประทาน 3 เวลา (34)
Organonitrates	Nitroglycerine	0.25-0.5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที ทางหลอดเลือด (35)
	Sodium nitroprusside	0.5-5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที ทางหลอดเลือด โดยให้ระดับความดันโลหิตมากกว่า 100 มิลลิเมตรปรอท (1)

มาตรการเพื่อเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยา ergotamine

ปัจจุบัน แนวทางเวชปฏิบัติมาตรฐานในการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนทั้งระดับนานาชาติและระดับชาติไม่แนะนำให้ใช้ ergotamine เป็นการรักษาทางเลือกแรกเนื่องจากยาทางเลือกอื่นมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยดีกว่า (14-19) อย่างไรก็ตาม ยังพบการใช้ ergotamine สำหรับรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลันอย่างแพร่หลาย เพราะเป็นยาที่มีการใช้มายาวนาน สามารถหาซื้อได้โดยสะดวก และมีราคาต่ำกว่ายาทางเลือกอื่นๆ แพทย์ เภสัชกร และ บุคลากรสาธารณสุขผู้สั่งใช้ยาจึงควรตระหนักถึงความสำคัญของปัญหาและพยายามจำกัดการใช้ยากลุ่มนี้เพื่อลดความเสี่ยงของผู้ป่วยให้อยู่ในระดับต่ำที่สุด นอกจากนี้ยังควรมีมาตรการคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด ergotism ทุกครั้งก่อนการสั่งใช้หรือจ่ายยา โดยพิจารณารายการยาและโรคประจำตัวของผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องใช้ ergotamine เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดอันตรกริยาที่อาจนำไปสู่ภาวะ ergotism ได้

ในสถานการณ์ปัจจุบันที่ผู้ป่วยมักมีพฤติกรรมพบแพทย์หลายแห่ง รับประทานยาที่ และแบ่งปันยาให้แกกันโดยรู้เท่าไม่ถึงการณ์ การประสานรายการยา (medication reconciliation) ระหว่างหน่วยให้บริการต่างสถานที่หรือต่างระดับ จึงเป็นมาตรการขั้นต้นที่ควรสนับสนุนให้มีการดำเนินงานอย่างมีประสิทธิภาพในสถานพยาบาลทุกระดับ ตารางที่ 2 เป็นตัวอย่างมาตรการเพื่อเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยา ergotamine เมื่อพิจารณาตามกระบวนการใช้ยา (drug utilization process) ในสถานพยาบาล

ตารางที่ 2 ตัวอย่างมาตรการเพื่อเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยา ergotamine ในสถานพยาบาล

กระบวนการใช้ยา	มาตรการเพื่อเพิ่มความปลอดภัย
การคัดเลือกรายการยา เข้าสถานพยาบาล	<ol style="list-style-type: none">1. พิจารณาทบทวนความจำเป็นในการมียา ergotamine อยู่ในรายการยาของโรงพยาบาล หากพิจารณาแล้วพบว่ามียาทางเลือกอื่นที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ ergotamine ในข้อบ่งใช้เดียวกันอยู่แล้วในรายการยาของโรงพยาบาลอาจตัดยานี้ออกจากรายการยาของโรงพยาบาล2. พิจารณาเลือกยาชนิดบรรจุเสร็จมากกว่ายาชนิดนับเม็ด เพื่อลดโอกาสเกิดความคลาดเคลื่อนในการจัดยาหรือการบริหารยาให้กับผู้ป่วย3. จำกัดจำนวนรายการยาที่มี ergotamine เป็นตัวยาสัญญาคัญให้มีน้อยที่สุด และควรมีรูปแบบเภสัชภัณฑ์/ความแรงเดียวเท่านั้น โดยพิจารณาเลือกผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะบรรจุภัณฑ์และลักษณะเม็ดยาเป็นเอกลักษณ์แตกต่างชัดเจนจากรายการอื่นของโรงพยาบาล เพื่อลดโอกาสเกิดความคลาดเคลื่อนในการจัดยาหรือการบริหารยาให้กับผู้ป่วย4. คณะกรรมการยาและการบำบัดควรพิจารณากำหนดแนวทางการสั่งใช้ยา ergotamine เช่น ข้อบ่งใช้และจำนวนสูงสุดที่สั่งใช้ได้แต่ละครั้ง เพื่อเป็นมาตรการความปลอดภัยจากการใช้ยาภายในโรงพยาบาล
การจัดซื้อจัดหา	<ol style="list-style-type: none">1. พิจารณาสั่งซื้อยาของบริษัทที่มี patient information leaflet

กระบวนการใช้ยา	มาตรการเพื่อเพิ่มความปลอดภัย
	2. หากมีการเปลี่ยนบริษัท ต้องมีการทำเอกสารหรือข้อความประชาสัมพันธ์ให้บุคลากรทุกคนทราบอย่างทั่วถึง
การสั่งใช้ยา	1. ไม่สั่งจ่ายยาด้วยวาจาถ้าไม่ใช่ในกรณีเร่งด่วน และหากจำเป็นต้องสั่งด้วยวาจา ผู้สั่งและผู้รับคำสั่งต้องปฏิบัติตามกฎระเบียบที่วางไว้อย่างเคร่งครัด 2. มีการระบุตัวผู้ป่วยอย่างถูกต้องก่อนเขียนใบสั่งยา 3. ทราบรายการยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่ โดยครอบคลุมทั้งยาที่ได้รับจากโรงพยาบาล คลินิก ร้านยา สถานพยาบาลประเภทอื่น ยาที่ผู้ป่วยได้รับจากช่องทางอื่น สมุนไพร ยาแผนโบราณ ยาบำรุง และ ผลิตภัณฑ์สุขภาพต่างๆ และพิจารณาผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญ เช่น ค่าแสดงการทำงานของตับ เพื่อประเมินความปลอดภัยก่อนการสั่งใช้ยา 4. พิจารณาการรักษาทางเลือกอื่นเสมอ ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการใช้ยา ergotamine 5. มีข้อมูลครบถ้วนในคำสั่งใช้ยา ergotamine ได้แก่ 1) จำนวนเม็ดที่ให้ผู้ป่วยรับประทานต่อครั้ง 2) ระยะห่างของแต่ละมื้อ 3) จำนวนสูงสุดต่อวัน และ 4) จำนวนวันที่ผู้ป่วยสามารถรับประทานต่อเนื่องได้ หากเป็นผู้ป่วยใน คำสั่งใช้ยาควรเป็นแบบ order for one day 6. ตั้งระบบในคอมพิวเตอร์ไม่ให้สั่งจ่ายยาที่มีอันตรกิริยาร่วมในผู้ป่วยรายเดียวกัน รวมถึงกำหนดระยะเวลาในการใช้ยา หรือจำกัดจำนวนยาในการสั่งจ่ายแต่ละครั้ง
การจัด/จ่ายยา	1. เมื่อได้รับใบสั่งจ่ายยา ergotamine เภสัชกรต้องตรวจสอบชื่อนามสกุลผู้ป่วย ชื่อยา ขนาดยา โอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาหรือผลิตภัณฑ์สุขภาพอื่นๆ และ ผู้ป่วยต้องไม่มีข้อห้ามใช้ยา ergotamine 2. ตรวจสอบความถูกต้องก่อนการจ่ายยาทุกครั้ง โดยเภสัชกรท่านอื่น (cross-checking) 3. เภสัชกรต้องให้ความรู้ในการใช้ยาและการสังเกตผลข้างเคียงของยาให้ผู้ป่วยทราบ และมอบเอกสารให้ความรู้กับผู้ป่วยนำกลับไปอ่านทำความเข้าใจเพิ่มเติม 4. กรณีผู้ป่วยนอกหรือกลับบ้าน ควรมี patient information leaflet (PIL) หรือฉลากช่วยมอบให้ผู้ป่วย เพื่อเตือนความจำและป้องกันผู้ป่วยบริหารยาผิด รายละเอียดใน PIL หรือฉลากช่วย ควรมีการปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมกับบริบทของผู้ป่วยแต่ละราย (individualized information)

กระบวนการใช้ยา	มาตรการเพื่อเพิ่มความปลอดภัย
	เช่น หากผู้ป่วยมีการทำงานของตับบกพร่อง จำนวนเม็ดยาสูงสุดที่สามารถรับประทานได้ ควรน้อยกว่าคำแนะนำสำหรับผู้ป่วยทั่วไป
การบริหารยา	<ol style="list-style-type: none"> 1. ผู้ทำการบริหารยาต้องทำการตรวจสอบชื่อ นามสกุล ชื่อยา ขนาดยา และวิธีการใช้ยาอย่างถูกต้องก่อนให้ยาทุกครั้ง 2. บันทึกข้อมูลการใช้ยาอย่างชัดเจนตามความเป็นจริง 3. ไม่ให้ยาที่กว่าหรือบ่อยกว่าคำสั่งใช้ยา หากไม่ปรากฏจำนวนสูงสุดต่อวันในคำสั่งใช้ยาให้ใช้ ergotamine ได้ไม่เกิน 6 เม็ดภายใน 24 ชั่วโมง และไม่เกิน 10 เม็ด ใน 1 สัปดาห์ 4. กำหนดการบริหารยาเป็นแบบ unit dose ทีละ 1 ครั้งตามอาการที่เป็น 5. กรณีผู้ป่วยใน ไม่ควรอนุญาตให้ผู้ป่วยเป็นผู้บริหารยาเองโดยเด็ดขาด
การติดตามผู้ป่วย/ การประเมินการใช้ยา	<ol style="list-style-type: none"> 1. ติดตามอาการไม่พึงประสงค์หลังจากเริ่มใช้ยา ergotamine ตั้งแต่ครั้งแรกอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอันตรายจากยา 2. หากพบอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นต้องแจ้งแพทย์เจ้าของไข้ให้ทราบทันที 3. หากผู้ป่วยใช้ยาจนครบจำนวนที่จำกัดแล้วอาการไม่ดีขึ้น ต้องทำการทบทวนการรักษาและพิจารณาการรักษาอื่นๆ ที่เหมาะสม 4. หากผู้ป่วยได้รับยา ergotamine เป็นครั้งแรก ควรให้ข้อมูลเรื่องโรคและการเลือกยาที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการเกิดปัญหาทางยา

นอกจากการเฝ้าระวังในสถานพยาบาล ดังที่ยกตัวอย่างข้างต้นแล้ว การให้ข้อมูลความรู้แก่ผู้ป่วยที่ใช้ ergotamine เพื่อให้ตระหนักถึงอันตราย เข้าใจวิธีใช้และข้อควรระวังต่างๆ เป็นมาตรการที่มีความสำคัญอย่างมาก โดยเฉพาะในสถานการณ์ที่บุคลากรสาธารณสุขผู้สั่งใช้ยาไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลการใช้ยาทั้งหมดของผู้ป่วยได้ เช่น ในกรณีที่ผู้ป่วยมารับบริการที่คลินิกหรือร้านยา ซึ่งพบว่าผู้ป่วยบางรายปฏิเสธที่จะให้ข้อมูล หรือไม่สามารถให้ข้อมูลรายละเอียดได้ครบว่าตนมีโรคประจำตัวหรือใช้ยารายการใดอยู่บ้าง ดังนั้น การสร้างความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องและเพียงพอ อาจช่วยให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือมากขึ้นในการให้ข้อมูล หรือ เพิ่มความระมัดระวังในการใช้ยา ergotamine ซึ่งช่วยลดความเสี่ยงจากการใช้ยานี้ได้อีกประการหนึ่ง (33)

สรุป

Ergotism คือภาวะความเป็นพิษที่เกิดจากการได้รับสารกลุ่ม ergot alkaloid เช่นยา ergotamine ในขนาดสูงหรืออย่างต่อเนื่อง ซึ่งภาวะนี้จัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงจากยา เนื่องจากอาจทำให้เกิดภาวะทุพพลภาพ หรือ อันตรายถึงแก่ชีวิตได้ การเกิดภาวะ ergotamine-induced ergotism มักเป็นผลจากความคลาดเคลื่อนทางยา หรือ เกิดจากอันตรกิริยาระหว่างยา ergotamine กับยาอื่นที่ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 3A4 เช่น ยาด้านจุลชีพกลุ่ม macrolide และ ยาด้านไวรัสกลุ่ม HIV protease

inhibitor ซึ่งผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยากกลุ่มนี้ได้มากขึ้นในปัจจุบัน การรักษาภาวะ ergotamine-induced ergotism มีแนวทางหลากหลายเนื่องจากยังไม่มี การเผยแพร่แนวทาง การรักษามาตรฐาน การป้องกัน ความเสี่ยงในการใช้ยา ergotamine ในเวชปฏิบัติจึงเป็น บทบาทสำคัญของบุคลากรสาธารณสุขและผู้ป่วย เพื่อ ความปลอดภัยของตัวผู้ป่วยเอง

เอกสารอ้างอิง

1. Taksaudom N. Ergotism associated with minimal dose of ergotamine tartrate in HIV patient treated with antiviral protease inhibitor: case report. *Chiang Mai Medical Journal*. 2014;53(1):45-51.
2. Paraskevopoulos JA, Teasdale DE, Cuschieri RJ. Severe reversible arterial spasm with ergotamine. *Br J Clin Pract*. 1995;49(4):214.
3. Avihingsanon A, Ramautarsing RA, Suwanpimolkul G, Chetchotisakd P, Bowonwatanuwong C, Jirajariyavej S, et al. Ergotism in Thailand caused by increased access to antiretroviral drugs: a global warning. *Top Antivir Med*. 2014;21(5):165-8.
4. Ayarragaray JE. Ergotism: a change of perspective. *Ann Vasc Surg*. 2014;28(1):265-8.
5. Srisuma S, Lavonas EJ, Wananukul W. Ergotism and factitious hypotension associated with interaction of ergotamine with CYP3A4 inhibitors. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52(7):674-7.
6. Rostoff P, Gajos G, Latacz P, Wozniczko M, Matysek J, Piwowarska W. Ergotamine-induced cardiovascular toxicity: mechanisms and clinical significance. *Int J Cardiol*. 2010;141(1):111-4.
7. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlfö C, Pascual J, Láinez M, Henry P, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain*. 2000;123(1):9-18.
8. Zavaleta EG, Fernandez BB, Grove MK, Kaye MD. St. Anthony's fire (ergotamine induced leg ischemia)—a case report and review of the literature. *Angiology*. 2001;52(5):349-56.
9. Eadie MJ. Clinically significant drug interactions with agents specific for migraine attacks. *CNS Drugs*. 2001;15(2):105-18.
10. Delaforge M, Riviere R, Sartori E, Doignon JL, Grognat JM. Metabolism of dihydroergotamine by a cytochrome P-450 similar to that involved in the metabolism of macrolide antibiotics. *Xenobiotica*. 1989;19(11):1285-95.
11. Silberstein SD. The pharmacology of ergotamine and dihydroergotamine. *Headache*. 1997;37 Suppl 1:S15-25.

12. Anderson JR, Drehsen G, Pitman IH. Effect of caffeine on ergotamine absorption from rat small intestine. *J Pharm Sci.* 1981;70(6):651-7.
13. Lipton RB, Diener HC, Robbins MS, Garas SY, Patel K. Caffeine in the management of patients with headache. *J Headache Pain.* 2017;18(1):107.
14. Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol.* 2010;9(3):285-98.
15. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache.* 2015;55(1):3-20.
16. Weatherall MW. Drug therapy in headache. *Clin Med (Lond).* 2015;15(3):273-9.
17. Becker WJ. Acute Migraine Treatment in Adults. *Headache.* 2015;55(6):778-93.
18. Becker WJ, Findlay T, Moga C, Scott NA, Harstall C, Taenzer P. Guideline for primary care management of headache in adults. *Can Fam Physician.* 2015;61(8):670-9.
19. Baron EP, Tepper SJ. Revisiting the role of ergots in the treatment of migraine and headache. *Headache.* 2010;50(8):1353-61.
20. Machado-Alba JE, Morales-Plaza CD. Use of ergotamine: do physicians in Colombia know how to prescribe it? *Neurologia.* 2014;29(5):280-5.
21. Eadie MJ. Convulsive ergotism: epidemics of the serotonin syndrome? *Lancet Neurol.* 2003;2(7):429-34.
22. Souza EBd, Araújo MMGd. Oclusão arterial aguda por derivados da ergotamina. *Jornal Vascular Brasileiro.* 2009;8:281-4.
23. Baldwin ZK, Ceraldi CC. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. *J Vasc Surg.* 2003;37(3):676-8.
24. Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M. Acute myocardial infarction induced by ergotamine tartrate: possible role of coronary arterial spasm. *Angiology.* 1981;32(6):414-8.
25. Galer BS, Lipton RB, Solomon S, Newman LC, Spierings EL. Myocardial ischemia related to ergot alkaloids: a case report and literature review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 1991;31(7):446-50.
26. Merhoff GC, Porter JM. Ergot Intoxication: Historical Review and Description of Unusual Clinical Manifestations. *Annals of Surgery.* 1974;180(5):773-9.
27. Liegl CA, McGrath MA. Ergotism: Case Report and Review of the Literature. *Int J Angiol.* 2016;25(5):e8-e11.

28. Horowitz RS, Dart RC, Gomez HF. Clinical ergotism with lingual ischemia induced by clarithromycin-ergotamine interaction. *Arch Intern Med.* 1996;156(4):456-8.
29. Bird PA, Sturgess AD. Clinical ergotism with severe bilateral upper limb ischaemia precipitated by an erythromycin--ergotamine drug interaction. *Aust N Z J Med.* 2000;30(5):635-6.
30. Westphal JF. Macrolide – induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2000;50(4):285-95.
31. Tfelt-Hansen P, Seidelin K, Stepanavage M, Lines C. The effect of rizatriptan, ergotamine, and their combination on human peripheral arteries: a double-blind, placebo-controlled, crossover study in normal subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2002;54(1):38-44.
32. Dixon RM, Meire HB, Evans DH, Watt H, On N, Posner J, et al. Peripheral vascular effects and pharmacokinetics of the antimigraine compound, zolmitriptan, in combination with oral ergotamine in healthy volunteers. *Cephalalgia.* 1997;17(6):639-46.
33. Frohlich G, Kaplan V, Amann-Vesti B. Holy fire in an HIV-positive man: a case of 21st-century ergotism. *Cmaj.* 2010;182(4):378-80.
34. Cobaugh DS. Prazosin treatment of ergotamine-induced peripheral ischemia. *JAMA.* 1980;244(12):1360-.
35. Tfelt-Hansen P, Ostergaard JR, Gothgen I, Jacobsen E, Rasmussen JP, Husum B. Nitroglycerin for ergotism. Experimental studies in vitro and in migraine patients and treatment of an overt case. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;22(2):105-9.
36. Musikatavorn K, Suteparuk S. Ergotism unresponsive to multiple therapeutic modalities, including sodium nitroprusside, resulting in limb loss. *Clin Toxicol (Phila).* 2008;46(2):157-8.