

การใช้ยาดิจ็อกซินในเด็ก

ยุพาพร ปรีชากุล, พีรยา สมสะอาด

ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

The use of Digoxin in Pediatrics

Yupaporn Preechagoon, Peeraya Somsa-ard

Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Science, Khon Kaen University

I. บทนำ

เป็นเวลากว่า 200 ปี ที่ cardiac glycosides ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคหัวใจ โดยในปี ค.ศ. 1785 William Withering ได้ค้นพบสารสกัดจากใบของ foxglove หรือ *Digitalis purpurea* ซึ่งมีฤทธิ์ต่อหัวใจ โดยมีฤทธิ์เพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ สารสำคัญในกลุ่มนี้ได้แก่ digitoxin, digitalis (สกัดได้จาก *Digitalis purpurea*) digoxin, digitoxin, deslanoside (สกัดได้จาก *Digitalis lanata*) รวมทั้ง ouabain (สกัดได้จาก *Strophanthus gratus*) ต่อมาได้มีการค้นพบว่า cardiac glycosides ยังสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วย atrial fibrillation ได้ ทำให้ cardiac glycosides ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคหัวใจล้มเหลว และโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ และในปี ค.ศ. 1990 ดิจ็อกซินเป็นยาในกลุ่ม cardiac glycosides ที่ถูกนำมาใช้รักษาโรคอย่างแพร่หลาย เนื่องจากมีเภสัชจลนศาสตร์ที่ไม่ซับซ้อน มีวิถีทางการให้ยาได้หลายทาง และสามารถวิเคราะห์ระดับยาดิจ็อกซินด้วยเทคนิคที่ทำได้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป^{1,2}

II. ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและกลไกการออกฤทธิ์

ในปัจจุบันเป็นที่เข้าใจกันอย่างชัดเจนว่าดิจ็อกซินมีฤทธิ์เพิ่มแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (positive inotropic effect) และ ลดการส่งสัญญาณไฟฟ้าที่ atrioventricular node หรือ AV node (negative chronotropic effect)³ ฤทธิ์เพิ่มแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจเกิดขึ้นที่กล้ามเนื้อหัวใจทั้งหัวใจห้องบนและห้องล่าง ทำให้ดิจ็อกซินมีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวและฤทธิ์ลดอัตราการเต้นของหัวใจทำให้มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ (supraventricular arrhythmias) เช่น atrial fibrillation^{1,3}

ฤทธิ์เพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ (Positive Inotropic Effect)

กลไกการออกฤทธิ์ของการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจอยู่ที่ระดับเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ โดยดิจ็อกซินออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -stimulated adenosine triphosphatase ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$) ที่ α -subunit¹ ซึ่งเอนไซม์นี้เป็นเอนไซม์สำคัญที่ใช้ในการแลกเปลี่ยนโซเดียมและโพแทสเซียมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ที่เรียกว่า sodium pump การยับยั้งเอนไซม์ของดิจ็อกซินส่งผลให้เกิดการสะสมของโซเดียมในเซลล์ และโซเดียมในเซลล์ที่สูงขึ้นจะลด transmembrane gradient ระหว่างโซเดียมในเซลล์และภายนอกเซลล์ มีผลให้ลดกระบวนการแลกเปลี่ยนโซเดียมกับแคลเซียมผ่านปั๊ม $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ exchanger มีผลให้แคลเซียมในเซลล์ถูกปั๊มออกนอกเซลล์น้อยลง มีแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมากขึ้น ทำให้เพิ่มการจับตัวของแคลเซียมกับ contractile protein ส่งผลเพิ่มแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ¹

ฤทธิ์ลดอัตราการเต้นของหัวใจ (Negative Chronotropic Effect)

การออกฤทธิ์ลดอัตราการเต้นของหัวใจเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ทางการส่งคลื่นไฟฟ้า โดยดิจ็อกซินมีผลลดความเร็วในการนำกระแสไฟฟ้าของ AV node และลด effective refractory period (ERP) ของ AV node ผ่านทางการเพิ่ม vagal tone และการลดลงของระบบ sympathetic activity ผลจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจจะพบว่าดิจ็อกซินทำให้ PR interval ยาวขึ้น QT interval สั้นลง และ ST segment ลดลง⁴

นอกจากนั้นยังพบว่าดิจ็อกซินมีผลต่อระบบฮอริโมน โดยมีผลต่อ arterial baroreceptor ทำให้ลด sympathetic

outflow จากระบบประสาทส่วนกลาง และการยับยั้ง Na^+/K^+ -ATPase ที่มีผลเพิ่มโซเดียมในไต ทำให้ลดการหลั่งของสาร renin ที่เกี่ยวข้องกับ กลไกการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว⁴

III. เกณฑ์เภสัชศาสตร์ของดิจ็อกซิน

จากปัญหาในการใช้ยาดิจ็อกซิน ได้แก่ การมีช่วงการรักษาที่แคบ (narrow therapeutic range) มีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกันมากในแต่ละบุคคล (large interpatient variability) เกิดพิษได้ในช่วงขนาดยาที่รักษา การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของดิจ็อกซินจึงมีความสำคัญที่จะช่วยให้การรักษามีประสิทธิภาพและปลอดภัย นอกจากนี้อายุและการเจริญเติบโตยังมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของยาดิจ็อกซินในร่างกาย³

ในประชากรเด็กการเจริญเติบโตและการมีพัฒนาการของเด็กทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของการดูดซึม การกระจายตัวของยา กระบวนการทำลายยา และการขับถ่ายยา ส่งผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา และเนื่องจากกระบวนการเจริญเติบโตและพัฒนาการของเด็กมีความซับซ้อนและแตกต่างกันไปในแต่ละช่วงอายุ การคำนวณขนาดยาอย่างง่าย เช่น การคำนวณตามน้ำหนัก หรือ พื้นที่ผิวอาจไม่ถูกต้องเพียงพอ ดังนั้นการศึกษาถึงกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาหรือเภสัชจลนศาสตร์ของยาดิจ็อกซินในเด็กจึงมีความสำคัญเพื่อนำไปใช้เป็นข้อมูลในการคำนวณขนาดยาที่ถูกต้องและปลอดภัย⁵

การดูดซึมยา

ดิจ็อกซินถูกดูดซึมได้ดีจากลำไส้เล็กส่วน duodenum และ jejunum ด้วยกระบวนการ passive non-saturable diffusion ซึ่งประสิทธิภาพของการให้ยาทางปากขึ้นอยู่กับรูปแบบของยาที่ใช้ โดยยาเม็ดถูกดูดซึมร้อยละ 70 อิลิกเซอร์ร้อยละ 85 แคปซูลร้อยละ 95 และ การฉีดเข้ากล้ามเนื้อร้อยละ 80 นอกจากนี้ยังพบว่าอาหารไม่มีผลต่อปริมาณการดูดซึมของยาดิจ็อกซิน 3 ปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซึม ได้แก่ การใช้ยาร่วมกับยาอื่นที่สำคัญได้แก่การใช้ดิจ็อกซิน ร่วมกับยาปฏิชีวนะ (erythromycin, tetracycline, clarithromycin) โดยยาปฏิชีวนะจะไปทำลายแบคทีเรีย (*Eubacterium lentum*) ที่เปลี่ยนแปลงดิจ็อกซินในทางเดินอาหารมีผลทำให้ระดับยาดิจ็อกซินเพิ่มขึ้น^{3,6} ยาบรเวทาอาการท้องเสีย (kaolin และ pectin) ยาลดกรด (aluminium hydroxide, magnesium hydroxide และ magnesium trisilicate) ลดการดูดซึมของยาดิจ็อกซิน^{6,7} สามารถแก้ไขได้โดยการให้ยาห่างกันประมาณ 2 ชั่วโมง⁸ นอกจากนี้ metoclopramide, cisapride ซึ่งเพิ่ม gastric emptying rate และ intestinal motility มีผลลดการดูดซึมของ

ดิจ็อกซิน ในขณะที่ propantheline มีผลลด intestinal motility จะเพิ่มการดูดซึมของดิจ็อกซิน^{3,9}

การดูดซึมของดิจ็อกซินในเด็กพบว่า เมื่อให้ยาในรูปแบบอิลิกเซอร์ในเด็กแรกเกิดจะมี peak serum concentration ภายใน 30 - 90 นาที และเมื่อทำการศึกษาค่าการดูดซึมเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่พบว่าปริมาณการดูดซึมดิจ็อกซินจากการให้ทั้งทางปากและทางหลอดเลือดในเด็กเล็กไม่แตกต่างจากผู้ใหญ่และมีค่าชีวประสิทธิผลไม่ต่างกัน โดยมีค่าเฉลี่ยประมาณร้อยละ 72^{10,11}

การกระจายตัวของยา

ดิจ็อกซินมีค่าการกระจายตัวสูง โดยจะกระจายตัวไปตามเซลล์ต่างๆ โดยเฉพาะเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ค่าการกระจายตัวที่สภาวะคงที่ประมาณ 7-8 L/kg สัดส่วนระหว่างความเข้มข้นของดิจ็อกซินระหว่างในกล้ามเนื้อหัวใจและเลือดประมาณ 30:1 ในผู้ใหญ่ และ 125:1 ถึง 150:1 ในเด็ก^{3,4} แต่ดิจ็อกซินกระจายเข้าสู่เซลล์ไขมันได้น้อยมาก ดังนั้นการคำนวณขนาดการใช้ยาจึงควรคำนวณโดยใช้ lean body weight ดิจ็อกซินจับกับโปรตีนได้ประมาณร้อยละ 20-30 ซึ่งไม่มีความสำคัญทางคลินิกในการเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น และสามารถผ่านเข้าสู่ครรภ์ได้ประมาณร้อยละ 50^{3,4,9}

มีปัจจัยหลายประการที่มีผลต่อการกระจายตัวของดิจ็อกซิน โดยพบว่าผู้ป่วยโรคไตจะมีค่าการกระจายตัวที่สภาวะคงที่ลดลงเหลือประมาณ 4 - 5 L/kg อาจเนื่องจากการลดลงของน้ำนอกเซลล์และการจับของยากับกล้ามเนื้อลายลดลง^{3,12} ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวจะมีปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ (cardiac output) ลดลง ทำให้ค่าการกระจายตัวของยาลดลง แต่เมื่อผู้ป่วยมีอาการบวมร่วมด้วยอาจทำให้ค่าการกระจายตัวของยาเพิ่มขึ้นได้ 3 ผู้ป่วย hypothyroid พบว่ามีค่าการกระจายตัวของยาลดลง ในขณะที่ผู้ป่วย hyperthyroid พบว่ามีค่าเพิ่มขึ้น^{3,9}

การเปลี่ยนแปลงระดับโพแทสเซียมในเลือดมีผลต่อการจับของดิจ็อกซินกับ Na^+/K^+ -ATPase receptor เมื่อระดับโพแทสเซียมในเลือดลดลงการจับของดิจ็อกซินจะเพิ่มขึ้นแต่เมื่อระดับโพแทสเซียมเพิ่มขึ้นการจับของดิจ็อกซินจะลดลง³ ดังนั้นการที่ระดับโพแทสเซียมลดลงจึงทำให้เกิดพิษจากดิจ็อกซินได้ และการใช้ดิจ็อกซินร่วมกับยาบางชนิดมีผลลดค่าการกระจายตัวของดิจ็อกซินได้ ซึ่งยาเหล่านั้นได้แก่ quinidine, amiodarone และ spironolactone เนื่องจากยาไปมีผลแทนที่ดิจ็อกซินที่ binding site^{3,13}

นอกจากนี้อายุยังมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าการกระจายตัวของยา โดยในผู้ป่วยเด็กพบว่าค่าการกระจายตัวของยา ในเด็กแรกเกิดและเด็กเล็กสูงกว่าผู้ใหญ่ แต่จะ

มีค่าต่ำที่สุดในเด็กคลอดก่อนกำหนด ส่วนในผู้สูงอายุที่มีมวลร่างกายลดลง จะทำให้มีค่าการกระจายตัวของยาลดลง การกระจายยาของดิจ็อกซินแสดงในตารางที่ 1 การที่ค่าการกระจายตัวของยาในเด็กมีค่าสูงกว่าผู้ใหญ่ เนื่องจากในเด็กมีการจับของยากับเนื้อเยื่อสูงกว่า รวมทั้งมีร้อยละของน้ำต่อน้ำหนักตัวและอัตราส่วนของน้ำภายนอกเซลล์สูงกว่าผู้ใหญ่ ในขณะที่มีไขมันน้อยกว่า^{2,11,14}

กระบวนการทำลายยา

ดิจ็อกซินในร่างกายส่วนหนึ่งจะถูกเมตาบอลิซึมที่ตับและโดยแบคทีเรียที่ลำไส้เล็ก โดยโมเลกุลของน้ำตาลในโครงสร้างของดิจ็อกซินจะถูกทำลายได้ digoxigenin-bis-digoxoside, digoxigenin-monodigoxoside และ digoxigenin ซึ่งแต่ละขั้นตอนทำให้ได้เมตาบอลิท์ที่มีฤทธิ์ต่อหัวใจลดลงเรื่อยๆ หลังจากนั้น digoxigenin จะถูก epimerized และ/หรือ conjugated ได้สารที่ไม่มีฤทธิ์ต่อหัวใจ (cardioinactive compound) นอกจากนี้ดิจ็อกซินอาจถูก reduction ที่ lactone ring ทำให้ได้สาร dihydrodigoxin ซึ่งจะถูกทำลายต่อที่โมเลกุลน้ำตาลได้เป็น dihydrodigoxigenin-bis-digoxoside, dihydrodigoxigenin-monodigoxoside และ dihydrodigoxigenin ซึ่งเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ต่อหัวใจ⁴

การขับถ่ายยา

Cardiac glycosides ถูกกำจัดออกทางไตเป็นหลัก ร้อยละ 60-80 ของยาในร่างกายจะถูกขับออกในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงผ่านกระบวนการ glomerular filtration และ active tubular secretion ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติจะมีค่าครึ่งชีวิตในการขับออกของยา 36 ชั่วโมง^{3,4} ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องอาจเพิ่มขึ้นเป็น 4-5 วันหรือมากกว่า⁹ ในผู้ป่วย hyperthyroid อาจต้องการขนาดยามากขึ้นเนื่องจากมี

การกำจัดยาทางไตมากขึ้น ในขณะที่ผู้ป่วย hypothyroid อาจต้องการขนาดยาที่ลดลง ส่วนผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวอาจมีการกำจัดยาลดลง เนื่องจากการไหลเวียนของเลือดไปที่ไตลดลง⁴

การให้ยาดิจ็อกซินร่วมกับ verapamil, quinidine, spironolactone, amiodarone จะมีผลเพิ่มระดับยาดิจ็อกซิน เนื่องจากยาไปยับยั้งกระบวนการขับออกของดิจ็อกซินผ่านทาง P-glycoprotein¹⁵ การเกิดอันตรกิริยาของดิจ็อกซิน แสดงในตารางที่ 2

นอกจากนี้กระบวนการขับออกของยายังสัมพันธ์กับอายุ เนื่องจากกระบวนการกำจัดยาดิจ็อกซินผ่านทาง glomerular filtration ที่มีประสิทธิภาพการทำงานสัมพันธ์กับอายุ ดังนั้นอัตราการกำจัดออกของยาดิจ็อกซินจึงมีค่าต่ำในเด็กที่มีอายุ 1 สัปดาห์ที่ประสิทธิภาพการทำงานของ glomerular filtration ยังไม่สมบูรณ์ แต่หลังจากนั้นจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ตามอายุ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าทารกที่คลอดครบกำหนดมีอัตราการกำจัดยาสูงกว่าเด็กโตและผู้ใหญ่ และเด็กคลอดก่อนกำหนดมีอัตราการกำจัดยาต่ำที่สุด¹¹ ทั้งๆ ที่ glomerular filtration rate (GFR) ในเด็กจะมีค่าต่ำกว่าผู้ใหญ่และเพิ่มขึ้นใกล้เคียงกับผู้ใหญ่เมื่ออายุ 2.5 ถึง 5 เดือน ดังนั้นการที่เด็กมีอัตราการกำจัดดิจ็อกซินสูงกว่าผู้ใหญ่ไม่สามารถอธิบายได้ด้วยความแตกต่างของการกำจัดยาทางไต ทำให้อัตราการกำจัดยาทางระบบอื่นนอกเหนือจากไต (non-renal clearance) อาจมีบทบาทสำคัญในการกำจัดดิจ็อกซิน เช่น biliary excretion แต่ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนที่ชัดเจน ส่วนในผู้ป่วยสูงอายุจะมีการทำงานของไตลดลงเนื่องจากมีมวลไตลดลงทำให้ผู้ป่วยสูงอายุอาจมีค่าครึ่งชีวิตในการขับออกของยาดิจ็อกซินยาวนานขึ้นเป็น 69 ชั่วโมง³ อัตราการกำจัดยาและค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ตามช่วงอายุแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของดิจ็อกซิน ในเด็ก^{10,11}

Group	Apparent volume of distribution (L/kg)	Total body clearance (ml/min/kg)	Elimination half-life (h)
Preterm newborns	3.5-6.0	0.75-1.4	35-170
Term newborns	5.0-10.0	1.7-2.9	35-70
Infant (2-24 months)	8.0-16.3	2.7-10.0	18-36
Children (2-10 years)	8.6-12.8	2.8-6.0	36
Adults	5-7.5	1.5-4	35-60

ตารางที่ 2 อันตรกิริยาของยาดิจอกซิน¹⁵

Drugs	Mechanism/Effect	Suggested Clinical Management
Amiodarone	Inhibits P-glycoprotein resulting in decrease in renal and nonrenal clearance; increase SDC by 70-100%	Monitor SDC and adverse effects; anticipate the need to reduce the dose by 50%
Antacids	Concurrent administration may decrease digoxin bioavailability by 20-35%	Space doses at least 2 h apart or avoid concurrent use if possible
Cholestyramine	Bind digoxin in gut and decrease bioavailability 20-35%; may also decrease enterohepatic recycling	Space doses at least 2 h apart or avoid concurrent use if possible
Erythromycin, clarithromycin, tetracycline	Alter gut bacterial flora; bioavailability and SDC increase 40-100% in about 10% of patients who extensively metabolize digoxin in the gut, may also be due to inhibition of P-glycoprotein by macrolides	Monitor SDC and anticipate the need to reduce the dose; avoid concurrent use if possible
Kaolin-pectin	Large dose (30-60 ml) may decrease digoxin bioavailability by about 60%	Space doses at least 2 h apart or avoid concurrent use if possible
Metoclopramide	Increase in gut mobility may decrease bioavailability of slow dissolving tablets	Effect is minimized by administration of digoxin capsules
Quinidine	Inhibits P-glycoprotein resulting in decrease in renal and nonrenal clearance; also displacement of digoxin from tissue binding sites with decrease in the volume of distribution; SDC generally increases about twofold	Monitor SDC and adverse effects; anticipate the need to reduce the dose by 50%
Spironolactone	Decrease in renal and nonrenal clearance; also interference with some digoxin assays thus increase apparent SDC	Monitor SDC and anticipate the need to reduce dose; check assay for interference
Verapamil	Inhibits P-glycoprotein resulting in decrease in renal and nonrenal clearance; increase SDC	Monitor SDC and anticipate the need to reduce dose

Abbreviation: SDC = serum digoxin concentration

IV. การรักษาด้วยยาดิจอกซิน ในเด็ก

ในปี ค.ศ. 1918 มีรายงานการใช้ cardiac glycosides ในการรักษาโรคหัวใจในเด็กเป็นครั้งแรก โดยนำมารักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเนื่องจากโรคหัวใจรูมาติก หรือ atrial tachycardia¹⁶ ในปัจจุบันดิจอกซินถูกนำมาใช้มากในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวและภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในเด็ก² ซึ่งรายละเอียดของการใช้ดิจอกซินและขนาดการใช้ยาในเด็ก มี ดังต่อไปนี้

1. Congestive Heart Failure

ในแต่ละปีมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวประมาณร้อยละ 0.1-0.2 ของเด็กทารกคลอดมีชีพ¹⁷ โดยการเกิดหัวใจล้มเหลวในเด็กอาจเป็นผลเนื่องมาจากโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease) หรือ acquired heart disease ซึ่งสาเหตุหลักของการเกิดหัวใจล้มเหลวในเด็กแบ่งได้ตามสาเหตุดังต่อไปนี้¹⁸

(1) ความผิดปกติทางกายวิภาคของหัวใจ (Anatomical

defect) ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจทำงานหนักมากกว่าปกติ เกิดภาวะ volume หรือ pressure overload ซึ่งสาเหตุที่ทำให้เกิด volume overload ได้แก่ left to right shunt เช่น patent ductus arteriosus (PDA), ventricular septal defect (VSD), mitral regurgitation เป็นต้น ส่วน pressure overload ได้แก่ severe aortic stenosis, coarctation of aorta หรือ systemic hypertension เป็นต้น

(2) ความผิดปกติที่กล้ามเนื้อหัวใจ (Myocardial factor) เนื่องจากโรคทางพันธุกรรมด้านเมตาโบลิซึมและกล้ามเนื้อหัวใจ โรคติดเชื้อ เช่น ผลจากการเกิด rheumatic fever และ Kawasaki disease

(3) จังหวะการเต้นของหัวใจผิดปกติ เช่น supraventricular tachycardia (SVT), atrial flutter, atrial fibrillation และ atrioventricular block เป็นต้น

(4) สาเหตุอื่นๆ เช่น โลหิตจางรุนแรง cardiac beriberi เนื่องจากขาดวิตามินบี หรือ hypervolemia เป็นต้น

อาการแสดง

อาการแสดงทางคลินิกของภาวะหัวใจล้มเหลวเกี่ยวข้องกับ pulmonary และ systemic congestion โดยอาการที่พบได้บ่อยในเด็กเล็ก ได้แก่ หายใจเร็ว หัวใจเต้นเร็ว ดูคนมได้ช้าและน้อย และเลี้ยงไม่โต นอกจากนี้อาการแสดงอื่นๆ ที่พบได้ เช่น ตับโต หัวใจโต โดยอาจพบหรือไม่พบ pulmonary edema

ในเด็กหัดเดินหรือเด็กโต อาการแสดงหลักของภาวะหัวใจล้มเหลวที่พบคือ อาการอ่อนเพลีย ความสามารถในการออกกำลังกายกิจกรรมต่างๆ ลดลง รับประทานอาหารได้น้อย เจริญเติบโตช้า และอาจพบอาการหัวใจเต้นเร็วและหายใจเร็วได้ ในเด็กโตอาจพบเส้นเลือดดำโป่งที่บริเวณลำคอ ขาบวม และหายใจหอบเหนื่อยเวลานอน¹⁹

หลักในการรักษา

หลักสำคัญในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวในเด็กขึ้นอยู่กับการวินิจฉัยสาเหตุของโรค ซึ่งโดยทั่วไปคือรักษา ตามสาเหตุ¹⁷ อย่างไรก็ตามการใช้ยา digitalis, diuretic หรือ ACE inhibitors ยังมีข้อบ่งใช้ระยะสั้นเพื่อควบคุมอาการของโรคก่อนการผ่าตัดในช่วง 1 อาทิตย์หรือ 1 เดือนแรก มีบางกรณีที่อาจจำเป็นต้องใช้ยาในระยะยาว เช่น ventricular septal defect หรือในบางกรณีที่ต้องมีการเลื่อนเวลาการผ่าตัดออกไปเพื่อรอให้เด็กมีการเจริญเติบโตปกติและลดความเสี่ยงในการผ่าตัด ในกรณีดังกล่าวการใช้ยา digitalis diuretics และ ACE inhibitor จะมีประโยชน์ในการควบคุมและบรรเทาอาการจากหัวใจล้มเหลว¹⁹

ขนาดการใช้ยา

โดยทั่วไปขนาดยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเด็กแรกเกิดและเด็กเล็กสูงกว่าขนาดการใช้ในเด็กโตและผู้ใหญ่เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการรักษา ทำให้ระดับยาดิจ็อกซินในเด็กสูงกว่าผู้ใหญ่ แต่จากการศึกษาต่อมาพบว่าระดับยาที่ต่ำสามารถควบคุมอาการหัวใจล้มเหลวในเด็กได้ดีเท่ากับยาในระดับสูงรวมทั้งยาในระดับสูงไม่ได้เพิ่มประโยชน์ในการรักษา¹⁴ ดังนั้นจึงมีช่วงขนาดการใช้ยาดิจ็อกซินที่แนะนำสำหรับภาวะหัวใจล้มเหลวในแต่ละช่วงอายุ โดยแสดงในตารางที่ 3 วิธีการให้ยาทั้งทางหลอดเลือดดำและทางปากคือให้ยาในขนาดครึ่งหนึ่งของ total digitalizing dose (TDD) ในทันทีก่อนและให้ขนาดยาอีก $\frac{1}{4}$ ของ TDD ที่เหลืออีก 2 ส่วน ทุก 4-8 ชั่วโมง หลังจากนั้น 12 ชั่วโมง จึงให้ยาในขนาด maintenance dose ต่อ เท่ากับร้อยละ 25-30 ของ TDD ต่อวัน^{4,17,18} ในทางเวชปฏิบัติโดยทั่วไป การให้ยาในขนาด daily maintenance dose จะแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง แต่จากพื้นฐานข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่าดิจ็อกซินมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวและการแบ่งให้วันละ 2 ครั้งเพื่อลดการเกิดพิษที่ระดับยาที่สูงสุด (peak concentration) และการที่ระดับยาดำกว่าช่วงในการรักษาที่ระดับยาดำสุด (trough concentration) การให้ยาวันละ 2 ครั้งไม่มีผลต่อระดับยาที่สภาวะคงที่ (steady state concentration) และจากการศึกษาพบว่า การให้ยาวันละ 1 ครั้ง ไม่ทำให้เกิดพิษจากยา ดังนั้นการให้ daily maintenance dose สามารถให้วันละ 1 ครั้งได้ 2 โดยแนะนำให้วันละครั้งในเด็กที่อายุมากกว่า 10 ปีขึ้นไป⁴

2. Cardiac Arrhythmia

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะเกิดจากการสร้างสัญญาณไฟฟ้าหรือการส่งสัญญาณไฟฟ้าที่ผิดปกติภายในหัวใจที่สำคัญคืออาการเกิด re-entry ที่ sinus node, atrium, AV node, accessory pathway หรือ Purkinje fibers ของ ventricle²⁰

Supraventricular Tachycardia (SVT)

SVT เป็นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่พบบ่อยที่สุดในเด็กอุบัติการณ์การเกิดประมาณ 1 ใน 250-1000 คน และพบมากในเด็กชายอายุน้อยกว่า 4 เดือน ภาวะการเต้นผิดจังหวะในกลุ่มนี้ แบ่งได้เป็นหลายชนิด ซึ่งแต่ละชนิดมีกลไกการเกิดที่แตกต่างกัน ได้แก่ Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW syndrome), atrioventricular nodal reentrant tachycardia (AVNRT), primary atrial tachycardia, junctional ectopic tachycardia (JET), atrial flutter และ atrial fibrillation²⁰ ซึ่ง WPW syndrome เป็นสาเหตุของ SVT ที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก และ AVNRT พบรองลงมา²¹

ตารางที่ 3 ช่วงขนาดยาดิจอกซินที่แนะนำสำหรับภาวะหัวใจล้มเหลวในแต่ละช่วงอายุ^{2,3,14}

Age	Total Digitalizing Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)		Maintenance Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	
	Oral	IV	Oral	IV
Preterm infant	20	15-20	5	3.75-5
Full-term neonate	30	30-50	8-10	6-7.5
Infants < 2 years	40-50	30-37.5	10-12	7.5-9
Children >2 years	30-40	20-40	8-10	6-7.5

อาการและอาการแสดง

อาการของ SVT ที่พบในเด็ก ได้แก่ ใจสั่น อาจมีอาการปวดท้องร่วมกับอาการคลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะหรือหมดสติ เนื่องจากมีความดันโลหิตต่ำลงจากภาวะ SVT

อาการแสดงที่ตรวจพบ ได้แก่ หัวใจเต้นเร็วโดยมีอัตราการเต้นของหัวใจ 200-320 ครั้ง/นาที ในเด็กเล็ก และ 150-300 ครั้ง/นาที ในเด็กโต ผู้ป่วยเด็ก SVT ที่อายุน้อยกว่า 4 เดือน อาจพบอาการหัวใจล้มเหลวร่วมได้²⁰

หลักในการรักษา**การรักษาในภาวะฉุกเฉิน (Emergency Treatment)**

การรักษาโดยไม่ใช้ยา ได้แก่ การทำ direct current cardioversion ในกรณีที่มี severe hemodynamic, vagal maneuver (ไม่ค่อยได้ผลในเด็ก), ice หรือ ice water bag²⁰

ในกรณีการรักษาด้วยยา adenosine เป็นยาตัวแรกที่ต้องเลือกใช้ รวมทั้ง digoxin, amiodarone และ procainamide สามารถนำมาใช้ใน SVT ได้²⁰ ตารางที่ 4 แสดง first-line agent และ alternative สำหรับ SVT ประเภทต่างๆ

อย่างไรก็ตามดิจอกซินมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มี WPW syndrome เนื่องจากอาจเหนี่ยวนำให้เกิด proarrhythmia ดังนั้นในปัจจุบันจึงแนะนำการใช้ยาในกลุ่ม β -blocker เป็นยาตัวแรกที่ต้องเลือกใช้สำหรับภาวะ SVT ที่มี WPW syndrome ร่วมด้วย ส่วนดิจอกซินจะใช้ร่วมกับ β -blocker ในกรณีที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วย β -blocker²⁰

ในกรณีผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ AVNRT โดยทั่วไปจะได้รับการรักษาด้วย AV nodal blocking agent เช่น digoxin, β -blocker และ verapamil เนื่องจากรายงานผลการรักษาผู้ป่วยเด็กที่มี AVNRT พบว่า digoxin, propranolol, verapamil มีประสิทธิภาพในการควบคุมการกลับเป็นซ้ำได้ แต่เนื่องจากผู้ป่วยส่วนมากจะมีอาการแสดงของหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย ดังนั้นจึงมีการใช้ดิจอกซินมากกว่ายาในกลุ่ม β -blocker หรือ verapamil ที่มีฤทธิ์ลดการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (negative inotropic effect)^{20,21}

โดยทั่วไปขนาดการใช้ยาดิจอกซินสำหรับภาวะ SVT ในเด็กแบ่งตามอายุคือ²⁰

Preterm infant : 10 -15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ TDD

Term newborn - adolescence : 22-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ TDD to maximal TDD of 1 - 1.5 mg

Oral maintenance : 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ every 12 hours

การรักษาในระยะยาว (Long-term Treatment)

ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น SVT ส่วนมากจะมีอาการดีขึ้นภายในช่วงอายุ 6 เดือน ถึง 1 ปี ดังนั้นการรักษาในระยะยาวมีจุดประสงค์เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ arrhythmia ในช่วงอายุ 1 ปี โดยจะให้ยาในรูปแบบรับประทานหลังจากเกิด SVT ครั้งแรก จนกระทั่งอายุครบ 1 ปี โดยยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาระยะยาวโดยทั่วไปได้แก่ ดิจอกซิน รวมทั้ง β -blocker และ verapamil^{20,22} ซึ่งมีรายงานว่าดิจอกซินสามารถป้องกันการเกิด SVT ได้ร้อยละ 42-75²²

โดยขนาดการใช้ยาดิจอกซินสำหรับการป้องกันการกลับเป็นซ้ำในเด็กแบ่งตามอายุคือ²⁰

Preterm infant : 10 -20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ TDD

Term newborn - adolescence : 30-40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ TDD to maximal TDD of 1 - 1.5 mg

Oral maintenance : 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ every 12 hours

Atrial Flutter

Atrial flutter พบได้น้อยในเด็กและโดยทั่วไปไม่มีความสัมพันธ์กับ underlying structural disease²⁰

อาการแสดง

อาการแสดงของ atrial flutter คือ rapid และ regular atrial excitation โดยมีอัตราการเต้นเร็วถึง 280-480 ครั้ง/นาที และอาจสูงถึง 500 ครั้ง/นาที²⁰

หลักในการรักษา

First-line treatment ในการรักษา atrial flutter คือ ดิจอกซินเพื่อควบคุมให้การเต้นของหัวใจอยู่ในจังหวะการเต้น

ที่ปกติ แต่ในกรณีที่เกิดจ็อกซินไม่สามารถควบคุม sinus rhythm ได้ ควรจะเพิ่มการให้ยา เช่น procainamide หรือ amiodarone หรือทำ direct current cardioversion^{20,22} แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการของภาวะหัวใจล้มเหลวที่รุนแรงร่วมด้วย ควรจะทำ direct current cardioversion พบว่าการให้ดิจ็อกซินก่อนการทำ cardioversion ผู้ป่วยจะมีการตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับดิจ็อกซิน²³

เนื่องจากการกลับเป็นซ้ำของ atrial flutter ไม่ค่อยพบในผู้ป่วยเด็ก การให้ดิจ็อกซินในระยะยาวจึงไม่มีความจำเป็นมากนัก ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยมี underlying structural disease จึงควรพิจารณาให้ดิจ็อกซินในระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ แต่ในการรักษาโดยทั่วไปก็มีการใช้ดิจ็อกซินในรูปแบบรับประทานเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำในช่วงอายุ 1 ปี^{21,23} และจากการศึกษาการให้ดิจ็อกซินเป็นเวลา 1 ปี ในผู้ป่วยเด็กไทย 6 คน เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ผลการศึกษาพบว่าไม่เกิดการกลับเป็นซ้ำของ atrial flutter ในเด็ก ระหว่างการติดตามการรักษาเป็นเวลา 1-4 ปี²⁴

Atrial Fibrillation

Atrial fibrillation พบได้น้อยในเด็กและน้อยกว่า atrial flutter โดยมีอัตราการเต้นของ atrial เร็วและไม่สม่ำเสมอ 400-700 ครั้ง/นาที²⁰

หลักในการรักษา

แม้การศึกษาของการรักษา atrial fibrillation ในเด็กมีค่อนข้างจำกัด แต่หลักการรักษาโดยทั่วไปคือการควบคุมจังหวะการเต้นของ ventricular หรือปรับภาวะ atrial fibrillation เข้าสู่จังหวะการเต้นของหัวใจที่ปกติ ยาที่ใช้โดยทั่วไปในเด็กคือดิจ็อกซิน ถ้าการรักษาด้วยดิจ็อกซินไม่สามารถปรับจังหวะการเต้นของหัวใจได้ อาจเพิ่มการรักษาด้วย quinidine หรือ procainamide²³

นอกจากนี้ดิจ็อกซินยังมีข้อบ่งใช้ใน junctional ectopic tachycardia, atrial ectopic tachycardia ดังที่แสดงในตารางที่ 4 และตารางที่ 5 แสดงช่วงขนาดการใช้ยาดิจ็อกซินโดยทั่วไป แบ่งตามช่วงอายุต่างๆและแนะนำให้ลดขนาดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง^{4,5}

V. การติดตามระดับยา ดิจ็อกซิน ในเด็ก

เป็นที่ทราบดีว่าขนาดยาดิจ็อกซินมีความสัมพันธ์กับผลในการรักษาที่ไม่ดีนัก เนื่องจากเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ป่วยแต่ละคนแตกต่างกันมากโดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็กที่ยังมีความแตกต่างกันของลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ในแต่ละช่วงอายุร่วมด้วย ทำให้มีความยากในการแปลผลระดับยาดิจ็อกซินในเด็ก และระดับยาเพียงข้อมูลเดียวไม่สามารถอธิบายผลการรักษาได้ทั้งหมด อย่างไรก็ตามระดับ

ยายังมีความสำคัญในการใช้ประกอบการพิจารณา ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา ดังนั้นจึงควรมีการติดตามระดับยาดิจ็อกซินในเลือด เมื่อใดทำงานลดลงมากหรือได้รับยาอื่นที่มีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของดิจ็อกซิน เป็นต้น

ช่วงระดับการรักษาของดิจ็อกซินในผู้ใหญ่คือ 0.5-2.0 ng/ml แต่ในเด็กปัจจุบันยังมีข้อสงสัยว่าทนต่อยาในระดับสูงหรือต้องการระดับยาที่สูงกว่าผู้ใหญ่หรือไม่ เนื่องจากมีข้อมูลว่าเด็กเล็กสามารถทนต่อระดับยาที่สูงกว่าผู้ใหญ่ได้โดยไม่เกิดอาการพิษจากดิจ็อกซิน คาดว่าอาจเกี่ยวข้องกับ การที่กล้ามเนื้อหัวใจของเด็กยังมี sympathetic innervation ที่ยังไม่สมบูรณ์ ทำให้ความไวต่อยาดิจ็อกซินลดลง รวมทั้งระบบประสาทส่วนกลางและ sympathetic nerves ที่เหนียว นำให้เกิด arrhythmia จากดิจ็อกซินยังไม่พัฒนาเต็มที่ จึงทำให้เด็กมีโอกาสเกิด arrhythmia จากดิจ็อกซินน้อยลง จากการศึกษาต่อมาพบว่าดิจ็อกซินในระดับต่ำมีประสิทธิภาพควบคุมอาการหัวใจล้มเหลวในเด็กเท่าเทียมกับยาในระดับสูง และยาในระดับสูงไม่ได้เพิ่มประโยชน์ในการรักษา แต่ยังเพิ่มโอกาสในการเกิดพิษได้เมื่อระดับยามากกว่า 2 ng/ml ดังนั้นการรักษาด้วยดิจ็อกซินในทางปฏิบัติ จึงมีเป้าหมายของระดับยาอยู่ในช่วง 1-2 ng/ml¹⁴

วิธีการตรวจวัดระดับยาดิจ็อกซินในเลือดมีหลายวิธี แต่วิธีที่ใช้โดยทั่วไปในห้องปฏิบัติการคือ fluorescence polarization immunoassay (FPIA)²⁵ แต่การตรวจวัดด้วยวิธี immunoassay มีปัญหาในการวัดระดับยาดิจ็อกซินในเด็ก เนื่องจากวิธีการวัดถูกรบกวนด้วยเมตาบอไลต์ของยาและสารชนิดหนึ่งที่เรียกว่า digoxin-like immunoreactive substance (DLIS)^{21,11} ซึ่ง DLIS สร้างจากต่อมหมวกไตของทารกในครรภ์ เป็นสารที่มีโครงสร้างโมเลกุลเป็นสเตียรอยด์^{26,26} ทำให้ระดับดิจ็อกซินที่วัดได้สูงกว่าค่าที่แท้จริง^{2,11} จากการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง อายุ เพศ เชื้อชาติ serum creatinine กับความเข้มข้นของ DLIS ในเด็กแรกเกิดที่ไม่ได้รับ digitalis glycosides โดยใช้วิธี FPIA ผลการศึกษาพบว่าร้อยละ 28 ของเด็ก ตรวจพบปริมาณ DLIS โดยมีค่าเฉลี่ย 0.39 ± 0.18 ng/ml โดย DLIS มีความสัมพันธ์กับอายุ ปริมาณ DLIS ที่พบจะสูงในเด็กที่อายุน้อยกว่า 6 เดือน และพบ DLIS ได้จนถึงอายุ 6 ปี²⁷ นอกจากนี้จากหลายการศึกษาทราบว่าความเข้มข้นของ DLIS สูงสุดใน 2-3 วันแรกหลังคลอดและจะลดลงเมื่ออายุเพิ่มขึ้น 2 แม้ว่าปัจจุบันจะมีการพัฒนาการตรวจวัดระดับยาดิจ็อกซิน ของวิธี enzyme-multiplied immunoassay technique (EMIT) โดยให้มีเทคนิคการวัดที่เฉพาะเจาะจงและแม่นยำมากขึ้น ช่วยลดปัญหาการรบกวนของ DLIS ให้น้อยลง²⁸ แต่วิธีการวัดนี้ยังไม่แพร่หลายในประเทศไทย ดังนั้นการวิเคราะห์ผลระดับ

ตารางที่ 4 การรักษาด້วยยา Supraventricular Tachycardia ในเด็ก²³

Arrhythmia	First-line agent	Alternative
Wolff-Parkinson-White Syndrome	β -blocker	β -blocker (+ digoxin or procainamide) flecainide ?? propafenone, amiodarone, flecainide
Atrial ventricular nodal reentry	digoxin	β -blocker (+ digoxin) procainamide verapamil flecainide ?? ?propafenone, amiodarone, sotalol
Atrial flutter	Infant: (cardioversion) digoxin Child: digoxin	β -blocker procainamide/quinidine verapamil amiodarone ?? sotalol, flecainide
Atrial fibrillation	digoxin	β -blocker procainamide/quinidine verapamil
Atrial ectopic tachycardia	β -blocker (+ digoxin)	amiodarone propafenone ??? flecainide, sotalol, moricizine
Junctional ectopic tachycardia	postoperative: iv amiodarone (+ digoxin) congenital: β -blocker or digoxin	postoperative: propafenone ?? procainamid, β -blocker, flecainide congenital: procainamide/quinidine amiodarone/flecainide/propafenone

ตารางที่ 5 ช่วงขนาดการใช้ยาดีจ็อกซินโดยทั่วไป แบ่งตามช่วงอายุต่างๆ⁴

Age	Total Digitalizing Dose (mg/kg*)		Maintenance Dose (mg/kg)	
	Oral	IV	Oral	IV
Preterm infant*	20-30	15-25	5-7.5	4-6
Full-term neonate*	25-35	20-30	6-10	5-8
Children < 2 years*	35-60	30-50	10-15	7.5-12
Children 2-5 years*	30-40	25-35	7.5-10	6-9
Children 5-10 years*	20-35	15-30	5-10	4-8
Children > 10 years*	10-15	8-12	2.5-5	2-3
Adults	0.75-1.5 mg	0.5-1 mg	0.125-0.5 mg	0.1-0.4 mg

*Based on lean body weight and normal renal function for age.

ยาดีจ็อกซินในเด็กต้องคำนึงถึงผลการรบกวนของ DLIS ร่วมด้วย ตารางที่ 6 แสดงผลการศึกษาระดับความเข้มข้นของยาดีจ็อกซินในเด็กที่ไม่ได้รับ cardiac glycosides

VI. การเกิดพิษจากดีจ็อกซิน ในผู้ป่วยเด็ก

จากข้อมูลในเด็กพบว่าระดับความเข้มข้นของยาที่ไม่ทำให้เกิดพิษกับระดับความเข้มข้นของยาที่ทำให้เกิดพิษมีความแตกต่างกันค่อนข้างชัดเจน โดยพบว่าเด็กทุกคนที่แสดงอาการพิษจากดีจ็อกซินจะมีระดับความเข้มข้นของยามากกว่า 2 ng/ml จากการศึกษาของ Halkin ในเด็ก 34 คนพบว่าเด็ก 13 คนมีระดับยามากกว่า 2 ng/ml และมีเด็ก 4 คนในจำนวน 13 คน ที่แสดงอาการพิษจากยา แต่เด็ก 21 คนที่ระดับยาต่ำกว่า 2 ng/ml ไม่แสดงอาการพิษจากยา^{11,29}

อาการพิษจากดีจ็อกซิน ในผู้ป่วยเด็ก

อาการพิษจากดีจ็อกซินแบ่งได้เป็นอาการพิษของระบบหัวใจ (cardiac symptoms) และอาการพิษในระบบต่างๆ นอกเหนือจากระบบหัวใจ (non-cardiac symptoms)

อาการพิษของระบบหัวใจ

อาการพิษของระบบหัวใจวินิจฉัยจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiography, ECG) ซึ่งมีความแตกต่างระหว่างเด็กและผู้ใหญ่ โดยในผู้ใหญ่ส่วนมากจะพบภาวะ arrhythmia แต่ในเด็กที่ยังมี sympathetic innervation ไม่สมบูรณ์ทำให้เด็กเกิดภาวะความผิดปกติของ AV conduction มากกว่า arrhythmia ดังนั้นอาการแสดงการเกิดพิษจากดีจ็อกซินในเด็กมักจะพบ first degree AV block, sinus bradycardia และ PR interval ที่ยาวขึ้น ส่วนการเกิด second AV block หรือ third AV block สามารถพบได้ในกรณีที่เกิดพิษอย่างรุนแรง ส่วน arrhythmia พบค่อนข้างน้อยและอาจเกิดในระยะท้าย^{11,14} ข้อมูลสนับสนุนจากการศึกษาการเกิดพิษจากดีจ็อกซินแบบขั้นรุนแรงถึงชีวิตในเด็ก 29 คน พบว่าเด็ก 27 คนแสดงอาการพิษจากดีจ็อกซินอย่างน้อย 2 อาการร่วมกับมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน และอาการที่พบมากที่สุดคือ AV block ร้อยละ 76³⁰ นอกจากนี้อาจพบหัวใจเต้นผิดปกติชนิด premature ventricular complexes (PVCs) และ ventricular fibrillation ในเด็กที่ได้รับยาเกินขนาดหรืออาจถูกกระตุ้นจากภาวะ hypokalemia หรือ hypoxia^{11,14} ตารางที่ 7 แสดงปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดพิษจากดีจ็อกซิน

อาการพิษนอกกระบบหัวใจ

อาการพิษนอกกระบบหัวใจที่พบบ่อยได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดหัว ตาพร่า อ่อนเพลีย เห็นแสงสีเหลืองเขียว เห็นแสงเป็นรัศมีรอบๆ วัตถุ ซึ่งพบได้

ร้อยละ 75 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กโต แต่พบได้น้อยในเด็กเล็ก และในผู้ป่วยเด็กเล็กอาการพิษนอกเหนือระบบหัวใจทำการประเมินได้ยาก¹¹

การรักษาการเกิดพิษจากดีจ็อกซิน

ผู้ป่วยที่แสดงอาการพิษจากดีจ็อกซินเพียงเล็กน้อยและพบได้บ่อย เช่น occasional ectopic beats, first-degree AV block จะใช้วิธีการหยุดยาชั่วคราว ปรับขนาดการใช้ยาและติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจ หรืออาจพิจารณาการให้ activated charcoal เพื่อเพิ่มการขับออกของยา^{2,31} ในกรณีที่เกิดพิษขั้นรุนแรงถึงชีวิต เช่น high-degree AV block หรือ severe ventricular arrhythmia ได้แก่ ventricular fibrillation และ ventricular asystole, refractory ventricular tachycardia, hyperkalemia³¹ การรักษาที่แนะนำในปัจจุบันคือการให้ digoxin-specific antibody fragments (d-Fab)^{2,11} ซึ่งเป็น polyclonal, digoxin-specific antibodies ที่มีความชอบจับกับดีจ็อกซินสูง และเนื่องจาก d-Fab มีค่าการกระจายตัวสูงจึงสามารถกำจัดดีจ็อกซินจากกล้ามเนื้อหัวใจและเนื้อเยื่อต่างๆ แบบไม่ผันกลับได้อย่างรวดเร็วมีประสิทธิภาพและมีผลข้างเคียงต่ำ ผลข้างเคียงที่อาจพบได้บ่อยได้แก่การเกิด hypokalemia ประมาณร้อยละ 4 โดยอาจเกิดร่วมกับ dysrhythmia³⁰ และอาจเกิดอาการทางระบบทางเดินอาหารได้²

การศึกษาที่สนับสนุนประสิทธิภาพของ d-Fab ในการรักษาการเกิดพิษจากดีจ็อกซินส่วนมากเป็นการศึกษาในผู้ใหญ่ การศึกษาในเด็กมีค่อนข้างจำกัด โดย Woolf และคณะได้ทำการรวบรวมผลการรักษาการเกิดพิษจากดีจ็อกซินแบบขั้นรุนแรงถึงชีวิตด้วย d-Fab ในเด็ก 29 คน พบว่า d-Fab สามารถรักษาอาการพิษจากดีจ็อกซินได้ร้อยละ 93 มีผู้ป่วยเพียง 3 คน ที่ต้องการการรักษาซ้ำ มีผู้ป่วยเพียง 1 คนที่เกิด hypokalemia ร่วมกับการเต้นของหัวใจผิดปกติและไม่มีผู้ป่วยที่เกิดอาการแพ้ยา ดังนั้นจึงมีการแนะนำการใช้ d-Fab ในเด็กที่ได้รับการยืนยันว่าเกิดพิษจากดีจ็อกซิน โดยพิจารณาจากการเกิด life-threatening dysrhythmia, hemodynamic instability, ระดับโพแทสเซียมเพิ่มอย่างรวดเร็วหรือในเด็กที่ได้รับยาเกินขนาด และให้ยาซ้ำได้ถ้าการรักษาครั้งแรกล้มเหลว³³

ขนาดการให้ยา

d-Fab 40 mg (1 vial) มีความสามารถในการจับกับดีจ็อกซินได้ 0.6 mg ดังนั้นในกรณีที่ไม่ทราบระดับยาดีจ็อกซิน แต่ทราบขนาดยาดีจ็อกซินที่ให้ทางปาก สามารถคำนวณขนาด d-Fab ที่ต้องใช้ได้จาก¹¹

$$d\text{-Fab dose (no. vial)} = \text{body load (digoxin in mg)} / 0.6 \text{ (mg/vial)}$$

ตารางที่ 6 การศึกษาการตรวจพบ Digoxin-like immunoreactive substance ในเด็ก

Study/method	No. of patient	Age	Positive DLIS (%)	Mean (SD) of DLIS (ng/ml)
NG PK (1985) ²⁶				
RIA	19 of LBW infants	GA: 34.4 ± 2.4 wks		0.26 ± 0.13
FPIA (TDx I)		PNA: 36.1 ± 22.5 hrs		0.33 ± 0.16
Phelps SJ (1987) ²⁷				
FPIA (TDx I)	374 of 0-72 months	Total :17.7± 20.7 months.	26.7	0.39 ± 0.18
		Gr 1 : 0-1 months	47.3	
		Gr 2 : 1-6 months	37.5	
		Gr 3 : 6 months-1 year	14.2*	
Avendano C (1991) ²⁵				
FPIA (TDx II)	9 of newborns	< 3 days	89	Range of 0.27 - 0.72
	11 neonatal cord blood samples		100	Range of 0.27 - 0.58
Saccoia NC (1996) ²⁸				
FPIA (TDx II)	73 neonatal cord blood samples			0.48 ± 0.11
EMIT				0.15 ± 0.07
Chicella M (1998) ³²				(range 0 - 0.38)
FPIA (TDx II)	80 of 1 day - 16 years	Total :4.96 ± 5.17 years	79	0.1 ± 0.1
	20	Gr 1 : < 6 months		0.19 ± 0.11*
	20	Gr 2 : 6 mo - 2 years		0.07 ± 0.05
	20	Gr 3 : 2 - 9 years		0.06 ± 0.05
	20	Gr 4 : 9 - 16 years		0.05 ± 0.07

* P < 0.05 compared with other groups

Abbreviation : DLIS = Digoxin-like immunoreactive substance; EMIT = Enzyme-Multiplied Immunoassay; FPIA = Fluorescence Polarization Immunoassay; GA = Gestational Age; Gr = Group; LBW = Low Birth Weight; PNA = Postnatal Age; RIA = Radioimmunoassay; TDx I and TDx II = เครื่องมือตรวจวัดระดับยาดิจ็อกซิน TDx digoxin-I และ TDx digoxin-II

ในกรณีที่ทราบระดับยาในดิจ็อกซินในเลือด สามารถคำนวณขนาด d-Fab ที่ต้องใช้ได้จาก¹¹

$$\text{d-Fab dose (mg)} = (\text{Serum digoxin concentration (ng/ml)} \times \text{Vd} \times \text{body weight (kg)} / 1000)$$

Vd คือ apparent volume of distribution หรือค่าการกระจายตัวของยาดิจ็อกซิน

สรุป

การใช้ยาดิจ็อกซินในผู้ป่วยเด็กในปัจจุบันยังถูกนำมาใช้อย่างมากสำหรับภาวะหัวใจล้มเหลวและหัวใจเต้นผิดจังหวะ แต่จากการที่ดิจ็อกซินมีช่วงการรักษาที่แคบ มีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกันมากในผู้ป่วยแต่ละบุคคล เกิดพิษจากยาได้แม้อยู่ในช่วงขนาดยาที่รักษา ทำให้การเข้าใจและทราบความสำคัญของข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ป่วยเด็กโดยเฉพาะค่าการกระจายตัวของยาและการขับ

ตารางที่ 7 ปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดพิษจากดิจ็อกซิน¹⁴

High serum digoxin level

- Decreased renal excretion of digoxin
 - Premature and full-term newborn infants
 - Renal disease
- High-dose requirement (as in treatment of certain arrhythmias)
- Hypothyroidism
- Drug interaction (e.g. quinidine, verapamil, amiodarone)

Increased sensitivity of myocardium (without high serum digoxin level)

- Status of myocardium
 - Myocardial ischemia
 - Myocarditis (rheumatic, viral)
- Systemic changes
 - Serum electrolyte imbalance (hypokalemia, hypercalcemia)
 - Hypoxemia
 - Alkalosis
 - Use of sympathomimetic drugs
- Immediate postoperative period after heart surgery with cardiopulmonary bypass

เอกสารอ้างอิง

1. Kelly RA, Smith TW. Pharmacological treatment of heart failure. In: Hardman TG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996: 809-38.
2. Latifi S, Lidsky K, Blumer JL. Pharmacology of inotropic agents in infants and children. Prog Pediatr Cardiol 2000; 12: 57-79.
3. Mutnick AH. Digoxin In: Schumacher GE, ed. Therapeutic Drug Monitoring. Norwalk: Connecticut: Appleton & Lange, 1995: 469-491.
4. McEvoy GK. AHFS drug information 2002. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 2002.
5. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology-drug distribution, action, and therapy in infants and children. New Eng J Med 2003; 349: 1157-67.
6. Rodin SM, Johnson BF. Pharmacokinetic interactions with digoxin. Clin Pharmacokinet 1988; 15: 227-44.
7. Brown DD, Juhl RP. Decreased bioavailability of digoxin due to antacids and kaolin-pectin. New Eng J Med 1976; 295: 1034-7.
8. Albert KS, Ayres JW, DiSanto AR, Weidler DJ, Sakmar E, Hallmark MR, et al. Influence of kaolin-pectin suspension on digoxin bioavailability. J Pharm Sci 1978; 67: 1582-6.
9. Lisalo E. Clinical pharmacokinetics of digoxin. Clin Pharmacokinet 1977; 2: 1-16.
10. Wettrell G, Andersson KE. Clinical pharmacokinetics of digoxin in infants. Clin Pharmacokinet 1977; 2: 17-31.
11. Wells TG, Young RA, Kearns GL. Age-related differences in digoxin toxicity and its treatment. Drug Safety 1992; 7: 135-51.
12. Cheng JW, Charland SL, Shaw LM, Kobrin S, Goldfarb S, Stanek EJ, et al. Is the volume of distribution of digoxin reduced in patients with renal dysfunction? Determining digoxin pharmacokinetics by fluorescence polarization immunoassay. Pharmacotherapy 1997; 17: 584-90.
13. Tatro DS: Drug Interaction Facts. Missouri: Facts and Comparisons, 2003.
14. Park MK. Use of digoxin in infants and children, with specific emphasis on dosage. J Pediatr 1986; 108: 871-7.
15. Dipiro JT, Talbert RL, Wells BG, Yee GC, Matzke GR, Posey LM: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. Appleton & Lange.

ถ่ายยาที่แตกต่างกันจากผู้ใหญ่ ซึ่งมีผลต่อขนาดการใช้ยา และระดับยาดิจ็อกซินในเลือดจึงมีส่วนช่วยให้การรักษาด้วย ดิจ็อกซินในเด็กเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย และ การที่ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของแต่ละบุคคลแตกต่างกัน มากโดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็กที่ยังมีความแตกต่างทางด้าน การเจริญเติบโตและพัฒนาการร่วมด้วย ทำให้ขนาดยา ดิจ็อกซินในเด็กแต่ละช่วงอายุมีค่าแตกต่างกันไปและอยู่ใน ช่วงที่กว้าง การติดตามตรวจวัดระดับยาดิจ็อกซินจึงยังม ีความสำคัญ รวมทั้งการแปลผลระดับยาดิจ็อกซินในผู้ป่วย เด็กยังต้องคำนึงถึงการรบกวนของ DLIS ซึ่งอาจทำให้ได้ ระดับยาที่สูงกว่าค่าที่แท้จริง ดังนั้นการพิจารณาจากทั้ง ระดับยาในเลือดร่วมกับอาการทางคลินิกจึงมีความสำคัญ ในการติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ ดิจ็อกซินในผู้ป่วยเด็ก

16. Hougen TJ. Digitalis use in children: an uncertain future. *Prog Pediatr Cardiol* 2000; 12: 37-43.
17. Talner NS, MCGovern JJ, Carboni MP. Congestive heart failure. In: Moller JH, Hoffman JI, eds. *Pediatric Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Trademark of Harcourt, Inc., 2000: 817-32.
18. นพ. พรเทพ เลิศทรัพย์เจริญ, นพ. วิโรจน์ สืบหลินวงศ์. หัวใจล้มเหลว. ใน: นพ. วชิระ จามจุรีรักษ์, บก. โรคหัวใจในเด็ก: ปัญหาและการรักษา. กรุงเทพฯ: ชัยเจริญ. 2359: 256-263.
19. Kay JD, Colan SD, Graham TP. Congestive heart failure in pediatric patients. *Am Heart J* 2001; 142: 923-8.
20. Vetter V. Arrhythmias. In: Moller JH, Hoffman JI, editors. *Pediatric cardiovascular medicine*. Philadelphia: Trademark of Harcourt, Inc., 2000: 833-83.
21. Luedtke SA, Kuhn RJ, McCaffrey FM. Pharmacologic management of supraventricular tachycardias in children part 1: Wolff-Parkinson-White and atrioventricular nodal reentry. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1227-43.
22. Pfammatter JP, Bauersfeld U. Safety issues in the treatment of pediatric supraventricular tachycardias. *Drug Safety* 1998; 18: 345-56.
23. Luedtke SA, Kuhn RJ, McCaffrey FM. Pharmacologic management of supraventricular tachycardias in children part 2: Atrial flutter, atrial fibrillation, and junctional and atrial ectopic tachycardia. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1347-59.
24. Chotivittayatarakorn P, Uerpairojkit B, Khonphatthanayothin A, Lertsupchareon P, Muangminsuk S. Atrial flutter in fetuses and early childhood: a report of eight cases. *J Med Assoc Thai* 2001; 84 Suppl 1: S39-45.
25. Avendano C, Alvarez JS, Sacristan JA, Adin J, Alsar MJ. Interference of digoxin-like immunoreactive substances with TDx digoxin II assay in different patients. *Ther Drug Monit* 1991; 13: 523-7.
26. NG PK, Legatt D, Coates J, Collins-Nakai RL. Measuring endogenous digoxin-like substance and exogenous digoxin in the serum of low-birth-weight infants. *Am J Hosp Pharm* 1985; 42: 1977-9.
27. Phelps SJ, Kamper CA, Bottorff MB, Alpert BS. Effect of age and serum creatinine on endogenous digoxin-like substances in infants and children. *J Pediatr* 1987; 110: 136-9.
28. Saccoccia NC, Hackett LP, Morris RG, Ilett KF. Enzyme-multiplied immunoassay (EMIT 2000) digoxin assay compared with fluorescence polarization immunoassay and amerlex 125I-radioimmunoassay at two Australian centers. *Ther Drug Monit* 1996; 18: 672-7.
29. Halkin H, Radomsky M, Blieden L, Frand M, Millman P, Boichis H. Steady state serum digoxin concentration in relation to digitalis toxicity in neonates and infants. *Pediatrics* 1978; 61: 184-8.
30. Woolf AD, Wenger T, Smith TW, Lovejoy FH Jr. The use of digoxin-specific Fab fragments for severe digitalis intoxication in children. *New Eng J Med* 1990; 326: 1739-44.
31. Kelly RA, Smith TW. Recognition and management of digitalis toxicity. *Am J Cardiol* 1992; 69: 108G-9G.
32. Chicella M, Branin B, Lee KR, Phelps SJ. Comparison of microparticle enzyme and fluorescence polarization immunoassays in pediatric patient not receiving digoxin. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 347-51.

