

ยาไลน์โซลิดและการเกิดกลุ่มอาการเซโรโทนิน

กรรณิการ์ เสมเจริญ ภ.บ.*

บทคัดย่อ

ไลน์โซลิดเป็นยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกคือยา เช่น เชื้อสแตปฟีโลคอคคัส ออเรียส ที่ดื้อยาเมธิซิลลิน เชื้อเอนเทอโรคอคคัสที่ดื้อยาแวนโคไมซิน และเชื้อมายโคแบคทีเรียที่ไม่ใช่วัณโรค เนื่องด้วยไลน์โซลิดมีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์โมโนเอมีนออกซิเดส ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการทำลายเซโรโทนิน เมื่อได้รับยาไลน์โซลิดจึงทำให้การทำงานของเซโรโทนินเพิ่มขึ้น และอาจก่อให้เกิดกลุ่มอาการเซโรโทนินได้ โดยเฉพาะเมื่อมีการใช้ไลน์โซลิดร่วมกับยาอื่นที่มีผลต่อระดับเซโรโทนิน เช่น ยากลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับสารเซโรโทนินอย่างจำเพาะ (selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs) ยากลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับสารเซโรโทนินและนอร์อิพิเนฟริน (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SNRIs) และยากลุ่มโอปิออยด์ (opioids) โดยยาที่พบรายงานมากได้แก่ ซิตาโลแพรม เอสซิตาโลแพรม และเมทาโดน จากข้อมูลดังกล่าวองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration; U.S. FDA) จึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาไลน์โซลิดร่วมกับยากลุ่มเหล่านี้ โดยให้มีช่วงการหยุดยาก่อนเริ่มยาอีกชนิด อย่างไรก็ตามในภาวะฉุกเฉินที่จำเป็นต้องได้รับยาไลน์โซลิดควรเริ่มยาทันที นอกจากนี้การหยุดยากลุ่มที่มีผลต่อระดับเซโรโทนินควรพิจารณาถึงความเสี่ยงการเกิดกลุ่มอาการเซโรโทนินเทียบกับความจำเป็นในการรักษา และภาวะการถอนยาที่เกิดจากการหยุดยาทันที ในกรณีจำเป็นต้องให้ยาร่วมกันควรมีการติดตามอาการและอาการแสดงของกลุ่มอาการเซโรโทนินอย่างใกล้ชิด ถ้าเกิดกลุ่มอาการเซโรโทนินควรหยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุ ให้การรักษาแบบประคับประคอง และพิจารณาการให้ไซโปรเฮปทาดีนที่เป็นยาด้านพิษ

คำสำคัญ : ไลน์โซลิด, กลุ่มอาการเซโรโทนิน, อันตรกิริยาของยาไลน์โซลิด

Linezolid and Serotonin Syndrome

Kannikar Semcharoen B.Sc.in Pharm.*

Abstract

Linezolid is an antimicrobial agent with a spectrum of activity against multidrug-resistant gram-positive bacteria, such as methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and vancomycin-resistant enterococci (VRE), moreover, linezolid has activity against nontuberculous mycobacteria (NTM). On the other hand, linezolid inhibits monoamine oxidase (MAO), which leading to an increase of serotonergic activity. Serotonin syndrome is the adverse event of linezolid, especially when using with serotonergic agents, such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), and opioids. Citalopram, escitalopram, and methadone are the most common reports causing serotonin syndrome when administered with linezolid. United States Food and Drug Administration (U.S. FDA) warns against the co-administration of linezolid with serotonergic agents and a washout period of these medications is recommended. However, in life-threatening conditions, treatment of infection with linezolid should not be delayed. Whether discontinuation of serotonergic agents should weigh the risks and benefits

* หน่วยบริบาลเภสัชกรรมผู้ป่วยใน งานเภสัชกรรมผู้ป่วยใน ฝ่ายเภสัชกรรม
โรงพยาบาลศิริราช

* In patient Care Unit, Inpatient Pharmacy Division,
Pharmacy Department, Siriraj Hospital

meanwhile determine the risk of withdrawal syndromes. When co-administration without a washout period of linezolid with serotonergic agents, signs and symptoms of serotonin syndrome should be observed. If serotonin syndrome occurs, the doctor should discontinue the medication most suspected to be the cause, supportive treatment and prompt consider the role of cyproheptadine.

Keywords : linezolid, serotonin syndrome, drug interaction with linezolid

บทนำ

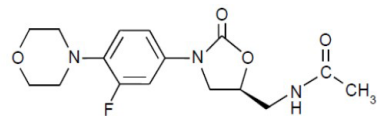
ไลนีสโซลิด (linezolid) เป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่มออกซาโซลิดีโนน (Oxazolidinone) ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรีย โดยไปจับที่ตำแหน่ง 23S ไรโบโซมอาร์เอ็นเอ (RNA) บนหน่วยย่อย (subunit) 50S ของไรโบโซมแบคทีเรีย มีประสิทธิภาพในการรักษาเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยา ได้แก่ สแตปฟีโลคอคคัส ออเรียส ที่ดื้อยาเมธิซิลลิน (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) และเอนเทอโรคอคคัสที่ดื้อยาแวนโคไมซิน (vancomycin-resistant enterococci; VRE) นอกจากนี้ยังสามารถใช้ในการรักษาเชื้อมัยโคแบคทีเรียที่ไม่ใช่วัณโรค (nontuberculous mycobacteria; NTM)¹⁻² นอกจากนี้กลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าวแล้ว ยาไลนีสโซลิดยังออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์โมโนเอมีนออกซิเดส (monoamine oxidase; MAO) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการทำลายสารสื่อประสาทเซโรโทนิน จึงมีผลเพิ่มระดับเซโรโทนินได้

ปัจจุบันสถานการณ์เชื้อดื้อยามีอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้น ทำให้มีการใช้ยาไลนีสโซลิดเพิ่มขึ้น ในขณะที่เดียวกันผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคประจำตัวหลายโรค ส่งผลให้จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาหลายชนิด จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการเซโรโทนินได้ เมื่อใช้ยาไลนีสโซลิดร่วมกับยาอื่น ๆ ที่มีผลต่อระดับเซโรโทนิน เช่น ยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับสารเซโรโทนินอย่างจำเพาะ (selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs) ยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับสารเซโรโทนินและนอร์อิพิเนฟริน (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SNRIs) และยาในกลุ่มโอปิออยด์ (opioids) เนื่องจากกลไกยับยั้งเอนไซม์โมโนเอมีนออกซิเดสไม่ได้เป็นกลไกออกฤทธิ์หลักของยา จึงทำให้บุคลากรทางการแพทย์อาจละเลย ไม่ได้ตระหนักถึงการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาเหล่านี้ด้วย อาจส่งผลอันตรายต่อผู้ป่วย เช่น เกิดอาการกระตุกสั่น กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง กล้ามเนื้อลายสลาย ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว เพื่อกระวนกระวาย ทำให้ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลนานขึ้น หรืออาจเสียชีวิตได้ ดังนั้นบทความนี้จึงนำเสนอเกี่ยวกับกลไกการเกิด กรณีศึกษา และแนวทางการจัดการป้องกันกลุ่มอาการเซโรโทนินจากการใช้ยาไลนีสโซลิด เพื่อความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น

รูปแบบของยาไลนีสโซลิด²

ยาไลนีสโซลิดมี 2 รูปแบบ ได้แก่ รูปแบบสารละลายสำหรับฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (intravenous) ความเข้มข้น 600 มิลลิกรัม ต่อ 300 มิลลิลิตร และ รูปแบบยาเม็ด ขนาด 600 มิลลิกรัม

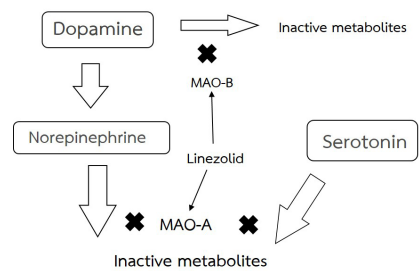
คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยาไลนีสโซลิด²

กลไกการออกฤทธิ์

ไลนีสโซลิดเป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่มออกซาโซลิดีโนน มีโครงสร้างทางเคมี ดังแสดงในรูปที่ 1 ออกฤทธิ์โดยจับกับ 23S ไรโบโซมอาร์เอ็นเอ บนหน่วยย่อย 50S ของไรโบโซมแบคทีเรีย ป้องกันการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่เป็นสารเริ่มต้นของ 70S ซึ่งเป็นองค์ประกอบที่สำคัญในกระบวนการทรานสเลชัน จึงมีผลยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของเชื้อแบคทีเรีย โดยยามีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญ (bacteriostatic) ต่อเชื้อสแตปฟีโลคอคคัสและเอนเทอโรคอคคัส และมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ (bactericidal) ต่อเชื้อสเตรปโตคอคคัสส่วนใหญ่ และตัวยามีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์โมโนเอมีนออกซิเดส (monoamine oxidase inhibitor; MAOI) แบบผันกลับได้และไม่เฉพาะเจาะจง^{2,3} โดยยับยั้งได้ทั้ง MAO-A และ MAO-B (รูปที่ 2) ค่าความเข้มข้นที่ออกฤทธิ์ยับยั้งได้ร้อยละ 50 (50 % inhibitory concentration; IC50) ต่อ MAO-A คือ 46.0 ไมโครโมลาร์ และ MAO-B คือ 2.1 ไมโครโมลาร์⁴ และค่าความสามารถการจับ (binding affinity; Ki) ต่อ MAO-A คือ 56 ไมโครโมลาร์ และ MAO-B คือ 0.71 ไมโครโมลาร์⁵



รูปที่ 2 การยับยั้งเอนไซม์ MAO ของไลนีสโซลิด^{6,7}

เภสัชจลนศาสตร์

เภสัชจลนศาสตร์ของยาโลนิโซลิดดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เภสัชจลนศาสตร์ของยาโลนิโซลิด^{2,3}

เภสัชจลนศาสตร์	
การดูดซึม	ยารับประทาน : เวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุด (Tmax) ประมาณ 1-2 ชั่วโมง ค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ประมาณร้อยละ 100 อาหารไม่มีผลต่อพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดและเวลา (area under the curve; AUC)
การกระจายยา	ยาจับกับโปรตีนในกระแสเลือด (plasma protein binding) ร้อยละ 31 ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution; Vd) ในอาสาสมัครผู้ใหญ่สุขภาพดี ประมาณ 40-50 ลิตร
การเปลี่ยนแปลงยา	เปลี่ยนแปลงยาผ่านกระบวนการออกซิเดชัน เป็นสารเมตาบอไลต์ที่ไม่ออกฤทธิ์ 2 ชนิดหลัก ยาถูกเปลี่ยนแปลงผ่านระบบเอนไซม์ไซโทโครม P450 เพียงเล็กน้อย
การขจัดยา	ยาถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 30 และเมตาบอไลต์ร้อยละ 50 ขับออกทางอุจจาระร้อยละ 9 ค่าครึ่งชีวิต (elimination half-life) ในผู้ใหญ่ 4.9 ชั่วโมง

ยาโลนิโซลิดและการเกิดกลุ่มอาการเซโรโทนิน

เซโรโทนินหรือ 5-ไฮดรอกซี ทริปโตเฟน (5-ไฮดรอกซี ทริปตามีน ; 5-HT) เป็นสารสื่อประสาทประเภทโมโนเอมีน (monoamine neurotransmitter) มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง โดยทำหน้าที่ควบคุมความตื่นตัว พฤติกรรม ความอยากอาหาร อุณหภูมิร่างกาย ไมเกรน การอาเจียน พฤติกรรมทางเพศ ความปวด การติ่งตัวของกล้ามเนื้อ และมีผลต่อระบบประสาทส่วนปลาย โดยมีหน้าที่ควบคุมการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร การหดของหลอดเลือด และการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด⁸

กลุ่มอาการเซโรโทนินเป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการเพิ่มขึ้นของสารสื่อประสาทเซโรโทนินจึงเกิดการกระตุ้นตัวรับเซโรโทนินมากขึ้น ทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย ทำให้มีความผิดปกติของระบบประสาทกล้ามเนื้อ (neuromuscular abnormalities) เช่น อาการกระตุกสั่น กล้ามเนื้อกระตุก การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติไวเกิน (autonomic hyperactivity) เช่น อุณหภูมิร่างกายสูงผิดปกติ ความดันโลหิต

สูง หัวใจเต้นเร็ว และความผิดปกติทางสภาพจิต (mental status change) เช่น อาการสับสน เพ้อ กระสับกระส่าย ดังแสดงในตารางที่ 2 ยาที่มีผลต่อระดับเซโรโทนินนั้นมีหลายชนิดแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ได้ ดังนี้ 1. ลดการเก็บกลับเซโรโทนิน เช่น ไซตาโลแพรม ฟลูออกซิทีน เวเนลาฟาซีน อะมิทริปไทลีน เมทาโดน 2. ลดกระบวนการทำลายเซโรโทนิน เช่น โมโคลบีมายด์ เซเลกิลีน 3. เพิ่มการหลั่งเซโรโทนิน เช่น เมทแอมเฟตามีน โคเคน 4. กระตุ้นตัวรับเซโรโทนิน เช่น ซูมาทริปแทน เออร์โกตามีน^{8,9}

โลนิโซลิดมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์โมโนเอมีนออกซิเดส A ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการทำลายเซโรโทนิน จึงมีผลเพิ่มระดับเซโรโทนิน โดยเฉพาะเมื่อให้ร่วมกับยาที่มีผลต่อระดับเซโรโทนินดังกล่าวข้างต้น ทำให้เพิ่มความเสี่ยงการเกิดกลุ่มอาการเซโรโทนินได้ อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์การเกิดกลุ่มอาการเซโรโทนินในผู้ป่วยที่ได้รับโลนิโซลิดเป็นยาเดี่ยว (ไม่ได้รับร่วมกับยากลุ่ม SSRIs หรือ SNRIs) คือ ร้อยละ 0.57 ตามการศึกษาของ Karkow DC. และคณะ¹⁰

ตารางที่ 2 กลุ่มอาการเซโรโตนิน^{8,9}

กลุ่มอาการเซโรโตนิน	
กลไกการเกิด	เกิดจากการใช้ยาที่มีผลเพิ่มระดับเซโรโตนิน หรือเพิ่มการตอบสนองของเซโรโตนินทำให้การทำงานของเซโรโตนินในระบบประสาทส่วนกลาง และส่วนปลายเพิ่มขึ้น
อาการ	<ul style="list-style-type: none"> - ความผิดปกติของระบบประสาทกล้ามเนื้อ (neuromuscular abnormalities): กระตุกสั่น (clonus) กล้ามเนื้อกระตุก (myoclonus) กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (rigidity) รีเฟล็กซ์ไวเกิน (hyperreflexia) - การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติไวเกิน (autonomic hyperactivity): ภาวะตัวร้อนเกิน (hyperthermia) หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) ความดันโลหิตสูง (hypertension) เหงื่อออกมาก (diaphoresis) ท้องเสีย (diarrhea) - ความผิดปกติทางสภาพจิต (mental status change): สับสน (confusion) ภาวะกายใจไม่สงบ (agitation) วิดกกังวล (anxiety) เพ้อ (delirium) กระสับกระส่าย (restlessness) การรับรู้เกี่ยวกับสถานที่ เวลา และบุคคลเปลี่ยนไป (disorientation)
ระยะเวลาเริ่มมี	ภายใน 24 ชั่วโมง
อาการ	
ระยะเวลาหาย	ไม่กี่วันหลังการรักษา
แนวทางการรักษา	<ul style="list-style-type: none"> - หยุดยาที่เป็นสาเหตุ - รักษาแบบประคับประคองอาการ เช่น ดูแลการหายใจและการไหลเวียนโลหิต ให้ยาลดความดันชนิดออกฤทธิ์สั้นกรณีผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตสูงมาก เพิ่มการระบายความร้อนโดยใช้พัดลมและสเปรย์น้ำกรณีผู้ป่วยมีภาวะตัวร้อนเกิน ให้ยากลุ่มเบนโซไดอะซีปีนเพื่อทำให้ผู้ป่วยสงบ - ให้ยาด้านพิษ เช่น โซโพรเฮปทาดีน ขนาด 12 มิลลิกรัม แล้วตามด้วย 2 มิลลิกรัม ทุก 2 ชั่วโมง หรือ 4-8 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง (ไม่เกิน 32 มิลลิกรัมต่อวัน) จนอาการดีขึ้น แล้วควรให้ยา 8 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมงต่อไปก่อนอย่างน้อย 48 ชั่วโมง - ประเมินความจำเป็นของการกลับไปใช้ยาที่มีผลต่อเซโรโตนินอีกครั้ง หลังจากผู้ป่วยหายจากภาวะกลุ่มอาการเซโรโตนินแล้ว

ขณะเดียวกันมีหลายการศึกษารายงานการเกิดกลุ่มอาการเซโรโตนินจากการใช้ไลนโซลิตร่วมกับยาอื่นที่มีผลต่อระดับเซโรโตนินโดยพบอุบัติการณ์อยู่ในช่วงร้อยละ 0.54 ถึง 4.17 ขึ้นกับรูปแบบการศึกษาและจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่แตก

ต่างกัน¹⁰ โดยรายละเอียดตัวอย่างกรณีศึกษาที่เกิดกลุ่มอาการเซโรโตนินจากการให้ไลนโซลิตร่วมกับยาอื่น ๆ ที่มีผลต่อระดับเซโรโตนิน แสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ตัวอย่างกรณีศึกษาการเกิดกลุ่มอาการเซโรโทนินจากอันตรกิริยาระหว่างไลน์โซลิดกับยาอื่น ๆ

เพศ / อายุ (ปี)	รูปแบบยาไลน์โซลิด	ยาที่ใช้ร่วม (มิลลิกรัม/วัน)	ระยะเวลาเริ่มมีอาการหลังได้รับยาร่วมกัน	อาการผิดปกติ	การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ	ระยะเวลาที่อาการหายหลังจากได้รับการรักษา
ชาย/ 81 ¹¹	ไม่มีข้อมูล	ไซตาโลแพรม (40)	7 วัน	สั่น ไข้ ความดันโลหิตสูง สับสน	ดูแลการหายใจ	ผู้ป่วยเสียชีวิต
หญิง/ 56 ¹²	รูปแบบฉีด	ไซตาโลแพรม (20)	2 วัน	เมื่อยล้า สั่น อ่อนแรง ความดันโลหิตสูง ใจสั่น สับสน	หยุดไลน์โซลิด และ ไซตาโลแพรม และให้ยาไซโปรเฮปทาดีน โพรพราโนลอล	9 วัน (ผู้ป่วยเสียชีวิตจากเลือดออกในสมอง)
หญิง/ 85 ¹³	รูปแบบรับประทาน	ไซตาโลแพรม	ไม่กี่วันหลังเริ่มยา	สั่น รีเฟล็กซ์ ไวกิน กระวนกระวาย	หยุดไซตาโลแพรม และกลับมาให้โดยลดขนาดยา	72 ชั่วโมง
ชาย/ 37 ¹⁴	รูปแบบรับประทาน	ไซตาโลแพรม (40) ทราโซโดน (150) ไฮโดร-มอร์โฟน (750)	3 วัน	สั่น ชา เหงื่อออกมาก ใจสั่น ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว	หยุดไลน์โซลิด	5 วัน
หญิง/ 4 ¹⁵	ไม่มีข้อมูล	ฟลูออกซิทีน (5)	2 วัน	กล้ามเนื้อกระตุก ตากระตุก รูม่านตาขยาย ผื่นร้าย วิตกกังวล กระสับกระส่าย	หยุดไลน์โซลิด และฟลูออกซิทีน	48 ชั่วโมง
หญิง/ 56 ¹⁶	รูปแบบฉีด	พาร็อกซีทีน (หยุดยาก่อนเริ่มไลน์โซลิด 3 วัน)	1 วัน (หลังเริ่มไลน์โซลิด)	สั่น ความดันโลหิตสูง เพื่อ	หยุดไลน์โซลิด	48 ชั่วโมง
ชาย/ 45 ¹⁷	ไม่มีข้อมูล	เซอร์ทราลีน (200) ทราโซโดน (50)	10 วัน	กล้ามเนื้อกระตุก สั่น คลื่นไส้ อาเจียน ปากแห้ง ไข้ ท้องเสีย รูม่านตาขยาย สับสน เพื่อเห็นภาพหลอน	หยุดเซอร์ทราลีน และให้ไซโปรเฮปทาดีนเป็นระยะเวลา 48 ชั่วโมง	48 ชั่วโมง

เพศ / อายุ (ปี)	รูปแบบยา ไลน์โซลิต	ยาที่ใช้ร่วม (มิลลิกรัม/วัน)	ระยะเวลาเริ่มมีอาการหลังได้ รับยาร่วมกัน	อาการผิดปกติ	การรักษาที่ ผู้ป่วยได้รับ	ระยะเวลาที่อาการ หายหลังจากได้รับ การรักษา
หญิง/ 47 ¹⁸	รูปแบบรับประทาน	เซอร์ทราซีน (100)	5 วัน	สับสน ความดันโลหิตสูง	หยุดไลน์โซลิต	4 วัน
		เซอร์ทราซีน (100)	9 วัน (1 เดือนครึ่งหลังเกิดอาการครั้งแรก หยุดเซอร์ทราซีนวันแรกของการเริ่มไลน์โซลิต)	สับสน กล้ามเนื้อกระตุก ท้องเสีย ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว หัวใจหยุดเต้น	หยุดไลน์โซลิต และให้ไซโปร-เฮปทาดีน	4 วัน
หญิง/ 38 ¹⁴	รูปแบบฉีด	เวนลาฟาซีน (300)	8 วัน	กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง สั่น ความดันโลหิตสูง	ลดขนาดยา เวนลาฟาซีน เป็น 150 มิลลิกรัม/วัน	36 ชั่วโมง
ชาย/ 85 ¹⁹	รูปแบบรับประทาน	เวนลาฟาซีน (150)	20 วัน	กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง กระตุกรีเฟลกซ์ไวเกิน ไข้ สับสน ง่วงซึม ก้าวร้าว การรับรู้เกี่ยวกับสถานที่ เวลา และบุคคลเปลี่ยนแปลงไป	หยุดไลน์โซลิต และ เวนลาฟาซีน	48 ชั่วโมง
หญิง/ 68 ²⁰	รูปแบบฉีด	เพนทานิลแผลนแปะ (ขนาด 25 ไมโครกรัมต่อ ชั่วโมง) อะมิ-ทริปไทลีน (50)	1 วัน	สั่น กล้ามเนื้อกระตุก ไข้ เหงื่อออกมาก การรับรู้เปลี่ยนแปลงไป	หยุดไลน์โซลิต และ อะมิทริป-ไทลีน	48 ชั่วโมง
ชาย/45 ²¹	รูปแบบฉีด	มาโปรทิลีน (25), เมอร์เทซาปิ่น (15) (หยุดยาทั้ง 2 ตัวก่อนเริ่ม ไลน์โซลิต 5 วัน)	13 วัน (หลังเริ่ม ไลน์โซลิต)	กระตุก รูม่านตาขยาย มีไข้ เหงื่อออกมาก ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว ท้องเสีย สับสน กระวนกระวาย	หยุดไลน์โซลิต และ ให้ไดอะซี-แพมตามอาการ	3 วัน

จากตัวอย่างกรณีศึกษาข้างต้น พบว่าการเกิดกลุ่มอาการเซโรโตนินจากไลน์โซลิตสามารถเกิดได้ทั้งจากการให้ยาไลน์โซลิตรูปแบบฉีดและรูปแบบรับประทาน ส่วนใหญ่เกิดจากการให้ร่วมกับยาต้านซึมเศร้ากลุ่ม SSRI, SNRI และยากลุ่มโอปิออยด์ อาการที่พบบ่อยคือ กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง สั่น ความดันโลหิตสูง สับสน กลุ่มอาการเซโรโตนินเกิดหลังจากให้ยาไลน์โซลิตร่วมกับยาอื่นได้ตั้งแต่ 1-20 วัน และจากการศึกษาของ Alotaibi MS และคณะ²¹ พบว่าสามารถเกิดกลุ่มอาการเซโรโตนินได้ แม้ว่าจะเริ่มยาไลน์โซลิตหลังหยุดยามาโพรทิลีนและเมอร์เทซาปีน ไปแล้ว 5 วัน และจากกรณีศึกษาส่วนใหญ่พบว่าระยะเวลาที่อาการหายหลังได้รับการรักษาอยู่ในช่วง 24-48 ชั่วโมง และมีผู้ป่วยเสียชีวิต 2 ราย จากตัวอย่างกรณีศึกษาข้างต้น (เสียชีวิตจากกลุ่มอาการทางสมองที่เกิดจากยา 1 ราย¹¹ และจากเลือดออกในสมอง 1 ราย¹²)

ความเสี่ยงการเกิดกลุ่มอาการเซโรโตนินเมื่อให้ร่วมกับยาไลน์โซลิตขึ้นกับคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาที่ให้ร่วมด้วย จากการศึกษาของ Gatti M. และคณะ⁵ พบว่ายาที่ซอบโซมีน และมีปริมาณการกระจายยาสูง ทำให้เข้าสู่ระบบประสาทได้ดี และยาที่มีความสามารถในการยับยั้งการเก็บกลับเซโรโตนินได้ดีจะมีความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการเซโรโตนินมาก โดยพบว่าค่าปริมาณการกระจายยาต่อความสามารถในการยับยั้งการเก็บกลับเซโรโตนิน (V_d/K_i SERT ratio) มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับค่าเฉลี่ยจำนวนยาที่เกี่ยวข้องในการเกิดอันตรกิริยาของยาแต่ละตัว (ค่าเท่ากับ 1 ถ้าในรายงานเกิดอันตรกิริยาระหว่าง ไลน์โซลิตและยาที่สนใจโดยไม่มียาอื่นร่วมด้วย) แต่พบว่าความเสี่ยงการเกิดกลุ่มอาการเซโรโตนินไม่สัมพันธ์กับระดับยาสูงสุดในเลือด (C_{max}) และค่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดและเวลา (AUC) โดยการศึกษาที่ได้รับรวมยาที่มีรายงานการเกิดกลุ่มอาการเซโรโตนินเมื่อให้ร่วมกับไลน์โซลิตอย่างน้อย 5 รายงาน และจัดแบ่งเป็นกลุ่มตามระดับความเสี่ยง ดังนี้

- **กลุ่มสีแดง (red zone)** : ยาที่มีสัดส่วนรายงานการเกิดกลุ่มอาการเซโรโตนินเมื่อให้ร่วมกับไลน์โซลิตสูง และมีค่าเฉลี่ยจำนวนยาที่เกี่ยวข้องในการเกิดอันตรกิริยาดำ ได้แก่ ไซตาโลแพรม เอสซิตาโลแพรม เมทาโดน⁹ ควรต้องระมัดระวังมากถ้าผู้ป่วยได้ยาก่อนหรือจำเป็นต้องให้ร่วมกับไลน์โซลิต

- **กลุ่มสีเหลือง (yellow zone)** : ยาที่มีสัดส่วนรายงานการเกิดกลุ่มอาการเซโรโตนินเมื่อให้ร่วมกับไลน์โซลิตสูง โดยที่ค่าเฉลี่ยจำนวนยาที่เกี่ยวข้องในการเกิดอันตรกิริยาสูง ได้แก่ ฟลูออกซามีน อิมิพรามิน บิวสไปโรน ทราโซโดน เพทิดีน เฟนทานิล ทรามาดอล เมโทโคลพราไมด์ หรือยาที่มีสัดส่วนรายงานการเกิดกลุ่มอาการเซโรโตนินเมื่อให้ร่วมกับไลน์โซลิตต่ำ โดยที่ค่าเฉลี่ยจำนวนยาที่เกี่ยวข้องในการเกิดอันตรกิริยาดำ ได้แก่ เมอร์เทซาปีน พาร์ออกซีทีน อะมิทริปไทลีน

- **กลุ่มสีเขียว (green zone)** : ยาที่มีสัดส่วนรายงานการเกิดกลุ่มอาการเซโรโตนินเมื่อให้ร่วมกับไลน์โซลิตต่ำ และ

มีค่าเฉลี่ยจำนวนยาที่เกี่ยวข้องในการเกิดอันตรกิริยาสูง ได้แก่ ฟลูออกซีทีน ดูล็อกซีทีน เวเนลาฟาซีน เซอร์ทราลีน บูโพรพิออน ริโทนาเวีย

การใช้ยาไลน์โซลิตในการรักษาผู้ป่วยอายุรกรรม ซึ่งผู้ป่วยมีโอกาสจะได้ยาเหล่านี้มาก่อน หรือจำเป็นต้องได้รับยาเหล่านี้ในช่วงการรักษาที่ได้ไลน์โซลิตอยู่ มีความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการเซโรโตนินได้ บุคลากรทางการแพทย์จึงควรพิจารณาวิธีการจัดการที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ดังนี้

1. กรณีจำเป็นต้องได้รับยาไลน์โซลิตร่วมกับยาที่มีผลต่อระดับเซโรโตนิน

1.1 กรณีที่ไม่เร่งด่วนในการรักษา ควรมีช่วงเว้นก่อนเริ่มยาอีกตัว โดยพิจารณาจากค่าครึ่งชีวิต และระยะเวลาที่ยามีผลต่อระดับเซโรโตนินในร่างกาย เช่น กรณีเริ่มยากลุ่ม SSRI มาก่อน ถ้าเป็นไปได้ควรหยุดยาก่อนเริ่มไลน์โซลิตอย่างน้อย 2 สัปดาห์ (สำหรับฟลูออกซีทีนควรหยุดก่อนอย่างน้อย 5 สัปดาห์ เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตยาว) ตามคำแนะนำในการป้องกันการเกิดอันตรกิริยา (ตารางที่ 4) ร่วมกับพิจารณาถึงความเร่งด่วนในการรักษา ทางเลือกอื่นในการรักษาการติดเชื้อ ความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการเซโรโตนินจากยาที่ให้ร่วมตามเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ของยา อุบัติการณ์การเกิดกลุ่มอาการเซโรโตนินของยาดังกล่าว และความเสี่ยงในการเกิดภาวะถอนยาหรืออาการแยงจากการหยุดยาด้านซึมเศร้าด้วย

1.2 กรณีที่เร่งด่วนในการรักษาไม่สามารถเว้นช่วงการให้ยาระหว่างไลน์โซลิตกับยาอื่นที่มีผลต่อระดับเซโรโตนิน หรือกรณีจำเป็นต้องให้ยาร่วมกันควรมีการติดตามอาการกระตุกอย่างน้อย 2 สัปดาห์หลังหยุดยากลุ่ม SSRI, SNRI และ TCAs (อย่างน้อย 5 สัปดาห์ สำหรับฟลูออกซีทีน) หรืออย่างน้อย 24 ชั่วโมง หลังหยุดไลน์โซลิต

2. กระบวนการการเฝ้าระวังการเกิดภาวะกลุ่มอาการเซโรโตนิน ควรมีการติดตามอาการและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังต่อไปนี้ ได้แก่ การติดตามสัญญาณชีพ สภาพจิต การทำงานของระบบประสาทและกล้ามเนื้อ การทำงานของไต และตับ ภาวะความเป็นกรดต่างในเลือด และความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด

3. กรณีสงสัยว่าผู้ป่วยอาจเกิดกลุ่มอาการเซโรโตนินควรพิจารณารายการยาในช่วง 2 สัปดาห์ ที่ผู้ป่วยได้รับทั้งหมดก่อนที่จะเกิดอาการ รวมทั้งยาที่ผู้ป่วยหยุดใช้ไปแล้วด้วย เนื่องจากอาจเกิดอันตรกิริยาได้เช่นกันหากยาดังกล่าวมีค่าครึ่งชีวิตยาวจากนั้นควรหยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุ ให้การรักษาแบบประคับประคอง และพิจารณาการให้ไซโปรเฮปทาดีนที่เป็นยาด้านพิษ (ตารางที่ 2) กรณีอาการดีขึ้นควรให้ยาต่อในขนาด 8 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง อย่างน้อย 48 ชั่วโมง ไม่ควรหยุดยาดันทันที เนื่องจากอาจทำให้กลุ่มอาการเซโรโตนินแยงได้ หลังจากนั้นประเมินความจำเป็นของการกลับไปใช้ยาที่มีผลต่อระดับเซโรโตนินอีกครั้ง

ตารางที่ 4 การจัดการเพื่อป้องกันการเกิดอันตรกิริยาระหว่างไลน์โซลิดกับยาที่เพิ่มระดับเซโรโทนิน^{2,9,14,22,23}

ยาที่มีผลกับระดับเซโรโทนิน	การจัดการ
<p>กลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์โมโนเอมีนออกซิเดส (MAOIs)</p> <p>- โมโคลปีมายด์ เซเลกิซีน ราซากิซีน</p>	<ul style="list-style-type: none"> • กรณีเริ่มยาไลน์โซลิดก่อน : หลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้ หรือเริ่มยากลุ่มนี้ได้หลังจากหยุดยาไลน์โซลิด ≥ 24 ชั่วโมง • กรณีเริ่ม MAOIs ก่อน : หยุด MAOIs ก่อนเริ่มไลน์โซลิด ≥ 2 สัปดาห์
<p>กลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับสารเซโรโทนินอย่างจำเพาะ(SSRIs)</p> <p>- ฟลูออกซิทีน ฟลูวอกซามีน ไซตาโลแพรม เอสซิตาโลแพรม พาร็อกซิทีน เซอร์ทราซีน</p>	<ul style="list-style-type: none"> • กรณีเริ่มยาไลน์โซลิดก่อน : หลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้ หรือเริ่มยากลุ่มนี้ได้หลังจากหยุดยาไลน์โซลิด ≥ 24 ชั่วโมง • กรณีเริ่ม SSRIs/SNRIs ก่อน : หยุดยาก่อนเริ่มไลน์โซลิด ≥ 2 สัปดาห์ (ฟลูออกซิทีน ควรหยุดก่อน ≥ 5 สัปดาห์) กรณีเร่งด่วนหยุดยาทันทีก่อนเริ่มไลน์โซลิดติดตามอาการ ≥ 2 สัปดาห์ (≥ 5 สัปดาห์ สำหรับฟลูออกซิทีน) หรือหลังหยุดไลน์โซลิด ≥ 24 ชั่วโมง
<p>กลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับสารเซโรโทนินและนอร์อีพิเนพริน (SNRIs)</p> <p>- ดูล็อกซิทีน เวเนลาฟาซีน เดสเวนลาแฟกซีน</p>	
<p>ยาด้านซึมเศร้ากลุ่มไตรไซคลิก (Tricyclic antidepressants; TCAs)</p> <p>- อะมิทริปไทลีน นอร์ทริปไทลีน โคลมิพรามีน อิมิพรามีน ด็อกเซปิ่น</p>	<ul style="list-style-type: none"> • กรณีเริ่มยาไลน์โซลิดก่อน : หลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้ หรือเริ่มยากลุ่มนี้ได้หลังจากหยุดยาไลน์โซลิด ≥ 24 ชั่วโมง • กรณีเริ่ม TCAs /บูโพรพิออน /ทราโซโดน /เมอร์ทเซาปีน ก่อน : หยุดยานี้ก่อนเริ่มไลน์โซลิด ≥ 2 สัปดาห์ กรณีเร่งด่วนหยุดยาเหล่านี้ทันทีก่อนเริ่มไลน์โซลิดติดตามอาการ ≥ 2 สัปดาห์ หรือหลังหยุดไลน์โซลิด ≥ 24 ชั่วโมง
<p>ยาด้านซึมเศร้ากลุ่มอื่นๆ</p> <p>- บูโพรพิออน ทราโซโดน เมอร์ทเซาปีน</p>	
<p>ฟินิลไพเพอริดีน โอปิออยด์ + โคเดอีน</p> <p>- เพทิดีน ทรามาดอล เฟนทานิลเมทาโดน เดกซ์โทรเมทอร์แฟน โคเดอีน</p>	<ul style="list-style-type: none"> • กรณีเริ่มยาไลน์โซลิดก่อน : หลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้ หรือเริ่มยากลุ่มนี้ได้หลังจากหยุดยาไลน์โซลิด ≥ 24 ชั่วโมง • กรณีเริ่มโอปิออยด์ก่อน : หยุดยากลุ่มโอปิออยด์ทันทีก่อนเริ่มไลน์โซลิด • ถ้าจำเป็นอาจใช้ออกซิโคโดน หรือ มอร์ฟีนรูปแบบปลดปล่อยด้วยทันที (immediate release) ร่วมกับไลน์โซลิดได้ โดยให้ยาขนาดต่ำ ติดตามอาการระหว่างให้ร่วมกัน
<p>ยาอื่นๆ</p> <p>- ริสเพอริโดน ลิเทียม ออนดาเซทรอน พาโลโนซีตรอน วาลโปรเอท คาร์บามาซีปิ่น คาร์บีโดปา/เลโวโดปา ซูมาทริปแทน</p>	<ul style="list-style-type: none"> • หลีกเลี่ยงการใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับไลน์โซลิด • ถ้าจำเป็นต้องให้ร่วมกันควรติดตามอาการของกลุ่มอาการเซโรโทนินอย่างใกล้ชิด

สรุป

ยาไลน์โซลิดเป็นยาฆ่าเชื้อที่สามารถใช้กับเชื้อแกรมบวกได้อย่างดี แต่มีข้อควรระวังเรื่องการเกิดกลุ่มอาการเซโรโทนิน จึงควรระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาที่อาจส่งผลกระทบต่อระดับเซโรโทนิน ควรมีช่วงเว้นระยะในการหยุดยาก่อนเริ่มยาอีกตัว โดยพิจารณา

ตามค่าครึ่งชีวิต และระยะเวลาที่ยามีผลต่อระดับเซโรโทนินในร่างกาย พิจารณาควบคู่กับความเร่งด่วนของการรักษาการติดเชื้อ รวมถึงผลกระทบจากการถอนยาด้วย กรณีไม่สามารถมีช่วงเว้นระยะในการหยุดยาหรือจำเป็นต้องให้ยาพร้อมกัน ควรมีการติดตามอาการอย่างใกล้ชิด

เอกสารอ้างอิง

1. อีระพงษ์ มนต์มธุรพจน์. ยาทางเลือกใหม่สำหรับการรักษาภาวะติดเชื้อ Methicillin-resistant Staphylococcus aureus ในโรงพยาบาล. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2558;11:1-19.
2. Zyvox® (linezolid) [package insert]. New York (NY): Pfizer; 2020.
3. Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. J Antimicrob Chemother 2011;66:iv7-15.
4. Flanagan S, Bartizal K, Minassian SL, Fang E, Prokocimer P. In vitro, in vivo, and clinical studies of tedizolid to assess the potential for peripheral or central monoamine oxidase interactions. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:3060-6.
5. Gatti M, Raschi E, De Ponti F. Serotonin syndrome by drug interactions with linezolid: clues from pharmacovigilance-pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. Eur J Clin Pharmacol 2021;77:233-9.
6. Finberg JPM, Rabey JM. Inhibitors of MAO-A and MAO-B in psychiatry and neurology. Front Pharmacol 2016;7:1-15.
7. Sutton J, Stroup J, Som M. Linezolid-induced serotonin toxicity in a patient not taking monoamine oxidase inhibitors or serotonin receptor antagonists. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2016;29:214-5.
8. พรชนก มนแก้ว. กลุ่มอาการเซโรโทนิน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2561;28:102-13.
9. Quinn DK, Stern TA. Linezolid and serotonin syndrome. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2009;11:353-6.
10. Karkow DC, Kauer JF, Ernst EJ. Incidence of serotonin syndrome with combined use of linezolid and serotonin reuptake inhibitors compared with linezolid monotherapy. J clin Psychopharmacol 2017;37:518-23.
11. Bernard L, Stern R, Lew D, Hoffmeyer P. Serotonin syndrome after concomitant treatment with linezolid and citalopram. Clin Infect Dis 2003;36:1197.
12. Hachem RY, Hicks K, Huen A, Raad I. Myelosuppression and serotonin syndrome associated with concurrent use of linezolid and selective serotonin reuptake inhibitors in bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis 2003;37:e8-11.
13. Tahir N. Serotonin syndrome as a consequence of drug-resistant infections: an interaction between linezolid and citalopram. J Am Med Dir Assoc 2004;5:111-3.
14. Bergeron L, Boulé M, Perreault S. Serotonin toxicity associated with concomitant use of linezolid. Ann Pharmacother 2005;39:956-61.
15. Thomas CR, Rosenberg M, Blythe V, Meyer WJ 3rd. Serotonin syndrome and linezolid. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004;43:790.
16. Wigen CL, Goetz MB. Serotonin syndrome and linezolid. Clin Infect Dis 2002;34:1651-2.
17. Lavery S, Ravi H, McDaniel WW, Pushkin YR. Linezolid and serotonin syndrome. Psychosomatics 2001;42:432-4.
18. Clark DB, Andrus MR, Byrd DC. Drug interactions between linezolid and selective serotonin reuptake inhibitors: case report involving sertraline and review of the literature. Pharmacotherapy 2006;26:269-76.
19. Jones SL, Athan E, O'Brien D. Serotonin syndrome due to co-administration of linezolid and venlafaxine. J Antimicrob Chemother 2004;54:289-90.
20. Samartzis L, Sawari P, Kontogiannis S, Dimopoulos S. Linezolid is associated with serotonin syndrome in a patient receiving amitriptyline, and fentanyl. Case Rep Psychiatry 2013:1-5.

21. Alotaibi MS, Yousuf AZ, Khan A, Alshammari NS. Late presentation of linezolid-induced serotonin syndrome after maprotiline and mirtazapine therapy: a case report. *Clin Neuropharmacol* 2021;44:71-4.
 22. Lawrence KR, Adra M, Gillman PK. Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: a review of postmarketing data. *Clin Infect Dis* 2006;42:1578-83.
 23. Rastogi R, Swarm RA, Patel TA, Riou B. Case scenario: opioid association with serotonin syndrome: implications to the practitioners. *Anesthesiology* 2011;115:1291-8.
-