

---

ภาวะปริมาณแมกนีเซียมในเลือดต่ำจากการได้รับโอเมปราชอลเป็นเวลานาน  
Hypomagnesemia from Long-Term Omeprazole Administration

ณรงค์ฤทธิ์ ทองอู่่น\*

คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

Narongrit Thongon\*

Faculty of Allied Health Sciences, Burapha University.

---

### บทคัดย่อ

โอเมปราชอล (omeprazole) คือยาที่นิยมใช้รักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร เนื่องจากมีผลข้างเคียงน้อย จึงทำให้โอเมปราชอลถูกใช้มานานกว่า 20 ปี อย่างไรก็ตามนับจากปีคริสต์ศักราช 2006 มีรายงานจำนวนมากแสดงให้เห็นถึงภาวะปริมาณแมกนีเซียมในเลือดต่ำอย่างรุนแรงในผู้ป่วยที่ใช้โอเมปราชอลเป็นเวลานาน แต่จากการศึกษาในผู้ป่วยเหล่านั้นพบว่าการทำงานของไตในการจัดการแมกนีเซียม ( $Mg^{2+}$ ) เป็นปกติ ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่าโอเมปราชอลอาจยับยั้งการทำงานของลำไส้ในการดูดซึม  $Mg^{2+}$  จากการศึกษาเมื่อไม่นานมานี้แสดงให้เห็นว่าโอเมปราชอลมีฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึม  $Mg^{2+}$  ในลำไส้ ดังนั้นการติดตามระดับ  $Mg^{2+}$  ในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับโอเมปราชอลเป็นเวลานานอาจช่วยป้องกันผลข้างเคียงของยาต่อระดับ  $Mg^{2+}$  ในกระแสเลือด

**คำสำคัญ :** การดูดซึม แมกนีเซียม โอเมปราชอล ลำไส้

### Abstract

Omeprazole is a common therapeutic drug for acid-peptic disorder. Because of its very few adverse effects, it has been using for more than 20 years. However, since 2006, several reports showed severe hypomagnesemia in long-term omeprazole-administrated patients while renal  $Mg^{2+}$  handling was reported to be normal. Therefore, omeprazole propably supresses the intestinal  $Mg^{2+}$  absorption. The recent study demonstrated the inhibitory effect of omeprazole on intestinal  $Mg^{2+}$  absorption. Therefore, plasma  $Mg^{2+}$  assessment in long-term omeprazole administrated patients may help to prevent the adverse effect of omeprazole on the plasma  $Mg^{2+}$  level.

**Keywords :** absorption, intestine, magnesium, omeprazole,

---

\* E-mail: narongritt@buu.ac.th

## บทนำ

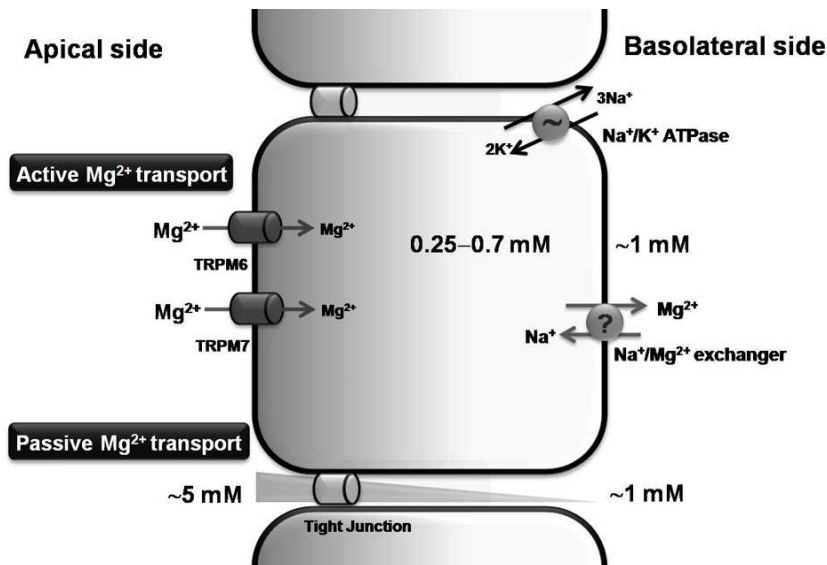
แมกนีเซียม ( $Mg^{2+}$ ) เป็นไอออนที่มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อร่างกายมนุษย์ หากปริมาณของ  $Mg^{2+}$  ในร่างกายลดลงอาจก่อให้เกิดปัญหาทางสุขภาพ อาทิเช่น โรคกระดูกพรุน (Rude & Gruber, 2004), Alzheimer's disease (Durlach, 1990), cardiac arrhythmia (Delva, 2003), และความดันโลหิตสูง (Touyz, 2003) ดังนั้นระดับ  $Mg^{2+}$  ในกระแสเลือดจึงต้องถูกควบคุมให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมคือประมาณ 0.7-1.1 mmol/l โดยอาศัยการทำงานของอวัยวะสำคัญสองส่วนคือ ลำไส้ซึ่งมีหน้าที่ดูดซึม  $Mg^{2+}$  เข้าสู่ร่างกาย และไตซึ่งมีหน้าที่ขับ  $Mg^{2+}$  ส่วนเกินออกจากร่างกาย หากการทำงานของอวัยวะทั้งสองเกิดความผิดปกติจะส่งผลร้ายแรงต่อปริมาณของ  $Mg^{2+}$  ในกระแสเลือด (Rude, 1998) บทความนี้จะนำเสนอข้อมูลเกี่ยวกับผลข้างเคียงของโอมิพราโซลซึ่งใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ต่อระดับ  $Mg^{2+}$  ในกระแสเลือดเพื่อผู้ป่วยและผู้ให้การรักษาตระหนักและหาทางป้องกันผลข้างเคียงของยา

## สมดุล $Mg^{2+}$ ในร่างกาย

ในร่างกายของผู้ใหญ่นั้นมี  $Mg^{2+}$  อยู่ประมาณ 24 g ซึ่งในจำนวนนี้ประมาณ 53% สะสมในกระดูก อีกประมาณ 46%

อยู่ในเซลล์เนื้อเยื่อต่างๆทั่วร่างกาย ส่วนที่เหลือคือประมาณ 1% นั้นจะอยู่ในกระแสเลือดและช่องเหลวระหว่างเซลล์ (Vormann, 2003)  $Mg^{2+}$  มีความสำคัญต่อการทำงานของเซลล์ทุกเซลล์ในร่างกายมนุษย์ เนื่องจากมีส่วนสำคัญต่อการควบคุมการทำงานของ ion channel ควบคุมการคงรูปของโปรตีนภายในเซลล์ ควบคุมกระบวนการเผาผลาญพลังงานภายในเซลล์ และยังเป็นโคเอนไซม์ของเอนไซม์สำคัญต่างๆ ภายในเซลล์มากกว่า 300 ชนิด (Rude, 1998)

ในแต่ละวันเราได้รับ  $Mg^{2+}$  จากอาหารที่รับประทานประมาณ 300-360 mg ซึ่ง 30-50 % จะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (Rude, 1998) ส่วนที่เหลือนั้นจะสูญเสียไปทางอุจจาระ แต่อย่างไรก็ตามในภาวะที่อาหารที่รับประทานมีปริมาณ  $Mg^{2+}$  น้อย ลำไส้จะเพิ่มการดูดซึม  $Mg^{2+}$  เป็นประมาณ 80% ของปริมาณ  $Mg^{2+}$  ทั้งหมดที่รับประทาน (Fine *et al.*, 1991; Quamme, 2008) ซึ่งหากพิจารณาแต่ละส่วนของลำไส้ ในภาวะปกติลำไส้ส่วน duodenum ดูดซึมประมาณ 15 mg ลำไส้ส่วน jejunum ดูดซึมประมาณ 30 mg ลำไส้ส่วน ileum ดูดซึมประมาณ 75 mg หรือคิดเป็น 56% ของ ปริมาณ Mg ทั้งหมดที่ดูดโดยลำไส้ ส่วนลำไส้ใหญ่นั้นจะดูดซึมประมาณ 15 mg (McCarthy *et al.*, 1999) โดยเซลล์เยื่อบุลำไส้ดูดซึม  $Mg^{2+}$  ผ่านทาง 2 กลไกคือการดูดซึมแบบผ่านเซลล์ และแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1. ภาพแสดงกลไกการดูดซึม  $Mg^{2+}$  ในลำไส้. Apical side คือผนังด้านโพรงลำไส้; Basolateral side คือผนังลำไส้ด้านที่ติดกับหลอดเลือด

การดูดซึม  $Mg^{2+}$  แบบผ่านเซลล์นั้นเป็นกระบวนการที่ใช้พลังงาน (active  $Mg^{2+}$  transport) โดย  $Mg^{2+}$  จากโพรงลำไส้จะไหลเข้าสู่เซลล์ผ่านทาง transient receptor potential melastatin (TRPM) 6 และ TRPM7 จากนั้น  $Mg^{2+}$  จะถูกนำออกนอกเซลล์ก่อนเข้าสู่กระแสเลือดโดย  $Na^+/Mg^{2+}$  exchanger การดูดซึม  $Mg^{2+}$  ด้วยกลไกนี้มีความสำคัญอย่างยิ่งในภาวะที่รับประทาน  $Mg^{2+}$  ในปริมาณน้อย (Quamme, 2008; Romani, 2007)

การดูดซึม  $Mg^{2+}$  แบบผ่านช่องระหว่างเซลล์นั้นเป็นกระบวนการที่ไม่ใช้พลังงาน (passive  $Mg^{2+}$  transport) โดยอาศัยความลาดเอียงทางความเข้มข้นของ  $Mg^{2+}$  โดยปริมาณของ  $Mg^{2+}$  อิสระในโพรงลำไส้มีค่าอย่างน้อยประมาณ 5 mmol/l ซึ่งสูงกว่าความเข้มข้นของ  $Mg^{2+}$  อิสระในกระแสเลือดที่มีค่าประมาณ 0.7-1.1 mmol/l ส่งผลให้  $Mg^{2+}$  จากด้านโพรงลำไส้ไหลผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ก่อนเข้าสู่กระแสเลือด กลไกการดูดซึม  $Mg^{2+}$  แบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ถือเป็นกลไกหลักของร่างกาย เนื่องจากดูดซึม  $Mg^{2+}$  ประมาณ 90% ของปริมาณ  $Mg^{2+}$  ทั้งหมดที่ดูดซึมโดยลำไส้ (Quamme, 2008)

เพื่อรักษาระดับ  $Mg^{2+}$  ในกระแสเลือดให้มีค่าที่เหมาะสมคือประมาณ 0.7-1.1 mmol/l นั้น  $Mg^{2+}$  ส่วนเกินจะถูกขับออกจากร่างกายโดยอาศัยการทำงานของไต โดยในแต่ละวันประมาณ 80% ของ  $Mg^{2+}$  ทั้งหมดจะถูกกรองเข้าสู่ท่อไต ในจำนวนนี้ประมาณ 95% จะถูกดูดกลับเข้าสู่กระแสเลือด โดยท่อไตส่วนต้นดูดกลับประมาณ 20% ของปริมาณ  $Mg^{2+}$  ทั้งหมดที่ถูกกรองเข้าสู่ท่อไต ท่อไตส่วน thick ascending limb ดูดกลับประมาณ 70% และท่อไตส่วนปลายดูดกลับประมาณ 5-10% ของปริมาณ  $Mg^{2+}$  ทั้งหมดที่ถูกกรองเข้าสู่ท่อไต (Konrad *et al.*, 2004) อย่างไรก็ตามในภาวะที่ร่างกายมีปริมาณ  $Mg^{2+}$  น้อย ท่อไตสามารถเพิ่มการดูดกลับ  $Mg^{2+}$  ได้ภายใต้อิทธิพลของฮอร์โมน

ถึงแม้ว่าการดูดซึม  $Mg^{2+}$  ในลำไส้จะมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการรักษาระดับ  $Mg^{2+}$  ในร่างกาย แต่กลับไม่มีฮอร์โมนชนิดใดที่มีหน้าที่ควบคุมการดูดซึม  $Mg^{2+}$  ในลำไส้ ต่างจากการดูดกลับ  $Mg^{2+}$  ที่ท่อไตส่วน thick ascending limb ซึ่งถูกควบคุมด้วยฮอร์โมนหลายชนิด ได้แก่ arginine vasopressin, glucagon, calcitonin, parathyroid hormone, estrogen, epidermal growth factor, และ insulin (Hoenderop & Bindels 2008; Quamme & de Rouffignac, 2000).

## โอมิพราโซลและสมมูล $Mg^{2+}$ ในร่างกาย

โอมิพราโซล (omeprazole) เป็นยาในกลุ่ม proton pump inhibitor (PPIs; omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole และ esomeprazole) ซึ่งเป็นสารเคมีประเภท pyridyl methylsulfinyl benzimidazoles เมื่อถูกกระตุ้นด้วยภาวะที่เป็นกรดในกระเพาะอาหารจะเปลี่ยนเป็น sulphenamides มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ  $H^+/K^+$ -ATPase (Olbe *et al.*, 2008) และยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร ดังนั้นโอมิพราโซลจึงนิยมใช้รักษาโรคของระบบทางเดินอาหารที่ต้องการการยับยั้งการหลั่งกรดจาก parietal cells ในกระเพาะอาหาร อาทิเช่น peptic ulcer, gastro-oesophageal reflux disease, erosive oesophagitis, heartburn, และ Barret's disease (Boparai *et al.*, 2008; Olbe *et al.*, 2008) จึงทำให้โอมิพราโซลเป็นที่นิยมและกลายเป็นยาที่ขายดีที่สุดในโลกในทศวรรษที่ 1990 (Olbe *et al.*, 2008) ถึงแม้ว่าการได้รับโอมิพราโซลเพียงครั้งเดียวจะสามารถยับยั้งการหลั่งกรดได้เป็นเวลา 2-3 วัน แต่การที่ร่างกายสามารถกำจัดโอมิพราโซลได้เร็ว (half life 0.5-2 ชั่วโมง) ดังนั้นการป่วยเรื้อรัง อาทิเช่น peptic ulcer และ erosive oesophagitis จึงทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับโอมิพราโซลติดต่อกันเป็นเวลานาน (Olbe *et al.*, 2008)

นับตั้งแต่ปี ค.ศ. 2006 จนปัจจุบัน มีรายงานทางการแพทย์ในผู้ป่วยที่ได้รับโอมิพราโซลติดต่อกันเป็นเวลานานมากกว่า 1 ปี ส่งผลข้างเคียงคือทำให้ระดับ  $Mg^{2+}$  ในกระแสเลือดต่ำกว่าปกติอย่างรุนแรง และทำให้เกิดอาการผิดปกติต่างๆ อาทิเช่น การสั่นอย่างรุนแรง ตะคริว ลมชัก หรือ หมดสติ (Epstein *et al.*, 2006; Cundy & Dissanayaki, 2008; Shabajee *et al.*, 2008; Broeren *et al.*, 2009; Hoorn *et al.*, 2010) นอกจากนั้นยังทำให้เกิดความผิดปกติของมวลกระดูก ทำให้กระดูกเปราะและหักง่าย (Broeren *et al.*, 2009; Yang *et al.*, 2006) บ่งชี้ว่าปริมาณของ  $Mg^{2+}$  ในกระดูกและเซลล์ทั่วร่างกายซึ่งเป็นแหล่งสะสม  $Mg^{2+}$  ลดลงอย่างมาก จึงเป็นไปได้ว่าโอมิพราโซลจะมีผลข้างเคียงโดยรบกวนการทำงานของลำไส้ในการดูดซึม  $Mg^{2+}$  เข้าสู่ร่างกายและ/หรือ รบกวนการทำงานของไต ที่มีหน้าที่ดูดกลับ  $Mg^{2+}$  เข้าสู่กระแสเลือดเพื่อรักษาระดับ  $Mg^{2+}$  ในร่างกายให้เป็นปกติ

## โอมิพราโซลกับการทำงานของลำไส้ และ ไต

ในแต่ละวันจะมี  $Mg^{2+}$  ถูกกรองเข้าสู่ท่อไตสูงถึง 80% ของปริมาณ  $Mg^{2+}$  ทั้งหมดในกระแสเลือด หากไตทำงานผิดปกติ

ยอมทำให้ร่างกายสูญเสีย  $Mg^{2+}$  ไปกับปัสสาวะเป็นจำนวนมาก อย่างไรก็ตามการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะ  $Mg^{2+}$  ในกระแสเลือดต่ำจากการใช้โอมิพราโซลเป็นเวลานานพบว่าการทำงานของไตในการจัดการ  $Mg^{2+}$  ของผู้ป่วยเหล่านั้นเป็นปกติ มิได้มีการสูญเสีย  $Mg^{2+}$  ไปกับปัสสาวะแต่อย่างใด (Cundy & Dissanayaki, 2008; Shabajee *et al.*, 2008; Broeren *et al.*, 2009) บ่งชี้ได้ว่าภาวะปริมาณ  $Mg^{2+}$  ในกระแสเลือดต่ำอาจเกิดจากโอมิพราโซลมีผลยับยั้งการดูดซึม  $Mg^{2+}$  ที่ลำไส้

ถึงแม้ว่าข้อมูลจากรายงานหลายฉบับจะสนับสนุนสมมติฐานที่ว่าโอมิพราโซลน่าจะมีผลยับยั้งการดูดซึม  $Mg^{2+}$  ที่ลำไส้ แต่ยังไม่มียารายงานฉบับใดที่ศึกษาผลของโอมิพราโซลต่อการดูดซึม  $Mg^{2+}$  ที่ลำไส้โดยตรง อย่างไรก็ตามรายงานเหล่านั้นก็ให้ข้อมูลที่สำคัญคือการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะปริมาณของ  $Mg^{2+}$  ในกระแสเลือดต่ำโดยการให้  $Mg^{2+}$  ปริมาณสูงเสริมทางการรับประทานเพื่อให้ลำไส้ดูดซึม  $Mg^{2+}$  เข้าสู่กระแสเลือดนั้นไม่สามารถรักษาระดับของ  $Mg^{2+}$  ในกระแสเลือดให้กลับเป็นปกติได้ในทางตรงกันข้ามการให้  $Mg^{2+}$  เสริมทางหลอดเลือดดำโดยตรง และการหยุดใช้โอมิพราโซลกลับทำให้ระดับ  $Mg^{2+}$  ในกระแสเลือดกลับสู่ระดับปกติได้ (Epstein *et al.*, 2006; Shabajee *et al.*, 2008) แสดงว่าโอมิพราโซลมีฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึม  $Mg^{2+}$  ในลำไส้ (Epstein *et al.*, 2006; Cundy & Dissanayaki, 2008; Shabajee *et al.*, 2008; Broeren *et al.*, 2009) ซึ่งถือเป็นองค์ความรู้ใหม่ เนื่องจากที่ผ่านมานั้นเชื่อกันว่าการดูดซึม  $Mg^{2+}$  ในลำไส้ขึ้นขึ้นกับปริมาณของ  $Mg^{2+}$  ที่รับประทานเข้าไปเป็นหลัก และไม่มีกลไกหรือปัจจัยอื่นควบคุมการดูดซึม  $Mg^{2+}$  ในลำไส้ แต่จากข้อมูลที่กล่าวมาข้างต้นกลับแสดงให้เห็นได้ว่า การดูดซึม  $Mg^{2+}$  ในลำไส้สามารถถูกควบคุมภายใต้อิทธิพลของโอมิพราโซล ส่วนกลไกการควบคุมการดูดซึม  $Mg^{2+}$  โดยโอมิพราโซลนั้นจำเป็นต้องมีการศึกษาในเชิงลึกต่อไป

### การศึกษาผลของโอมิพราโซลต่อการดูดซึม $Mg^{2+}$ ในลำไส้

การศึกษาการดูดซึมสารต่างๆ ในลำไส้ขึ้นขึ้นนิยมใช้เซลล์เพาะเลี้ยง Caco-2 เนื่องจากเป็นเซลล์เพาะเลี้ยงที่มีคุณลักษณะสำคัญของลำไส้มนุษย์ไม่ว่าจะเป็นด้านโครงสร้าง หรือด้านการทำงานที่มีการดูดซึมสารต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นยา และ สารอาหาร คล้ายคลึงกับลำไส้เล็กของมนุษย์ (Pinto *et al.*, 1983; Chantret *et al.*, 1988; Lennernas *et al.*, 1996; Yee, 1997; Hidalgo, 1989) ยิ่งไปกว่านั้นแผ่นเซลล์เพาะเลี้ยง Caco-2 ซึ่งเพาะเลี้ยงบน

polyester filter ในสภาวะที่เหมาะสมจนกระทั่งเซลล์สร้าง tight junction และกลายเป็นแผ่น epithelium ก็เป็นแบบจำลองที่เหมาะสมและนิยมใช้เป็นแบบจำลองในการศึกษาการขนส่งไอออนในลำไส้ อาทิเช่น แคลเซียม ( $Ca^{2+}$ ) (Charoenphandhu *et al.*, 2009; Jantarajit *et al.*, 2007; Nakkrasae *et al.*, 2010; Thongon *et al.*, 2008; 2009) และ  $Mg^{2+}$  (Ekmekcioglu *et al.*, 2000)

จากการศึกษาของ Thongon and Krishnamra (2010) แสดงให้เห็นว่าการขนส่ง  $Mg^{2+}$  ผ่านแผ่นเซลล์เพาะเลี้ยง Caco-2 นั้นมีความคล้ายคลึงกับดูดซึม  $Mg^{2+}$  ในลำไส้ของมนุษย์ คือประกอบด้วย การดูดซึมแบบผ่านเซลล์ และแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ เมื่อแผ่นเซลล์เพาะเลี้ยง Caco-2 ถูกบ่มด้วยโอมิพราโซลส่งผลยับยั้งการขนส่ง  $Mg^{2+}$  แบบผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์โดยขึ้นกับระยะเวลาและความเข้มข้นของโอมิพราโซลที่ได้รับ โดยแผ่นเซลล์ที่ได้รับโอมิพราโซลเป็นเวลานานกว่าและความเข้มข้นมากกว่าจะมีผลลดการขนส่ง  $Mg^{2+}$  ได้มากกว่าแผ่นเซลล์ที่ได้รับโอมิพราโซลเป็นเวลาสั้นกว่าและความเข้มข้นน้อยกว่า อย่างไรก็ตามโอมิพราโซลไม่มีผลต่อการดูดซึม  $Mg^{2+}$  แบบผ่านเซลล์ เป็นการยืนยันรายงานในผู้ป่วย ซึ่งการรักษาโดยให้  $Mg^{2+}$  เสริมปริมาณสูงทางการรับประทานไม่สามารถเพิ่มระดับ  $Mg^{2+}$  ในกระแสเลือดให้เป็นปกติได้นอกจากนั้นการศึกษาของ Thongon and Krishnamra (2010) ยังแสดงให้เห็นว่าโอมิพราโซลออกฤทธิ์เปลี่ยนแปลงคุณสมบัติการยอมให้ไอออนต่างๆ รวมถึง  $Mg^{2+}$  ผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ของแผ่นเซลล์เพาะเลี้ยง Caco-2 และดังที่ได้กล่าวในข้างต้นว่าการดูดซึม  $Mg^{2+}$  แบบผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์เกี่ยวข้องกับการดูดซึม  $Mg^{2+}$  ประมาณ 90% ของปริมาณ  $Mg^{2+}$  ทั้งหมดที่ดูดซึมโดยลำไส้ (Quamme, 2008) ดังนั้นผลของโอมิพราโซลในการยับยั้งการดูดซึม  $Mg^{2+}$  แบบผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ลำไส้จึงน่าจะเป็นปัจจัยหลักที่ส่งผลร้ายแรงต่อปริมาณของ  $Mg^{2+}$  ในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับโอมิพราโซลเป็นเวลานาน ส่งผลให้ปริมาณของ  $Mg^{2+}$  ในกระแสเลือด และในแหล่งสะสมของร่างกาย ได้แก่ เซลล์ทั่วร่างกาย และกระดูกลดลง จนนำไปสู่ปัญหาทางด้านสุขภาพมากมาย

### สรุป

การได้รับโอมิพราโซลติดต่อกันมากกว่า 1 ปี อาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงคือยับยั้งการทำงานของลำไส้ในการดูดซึม  $Mg^{2+}$  และส่งผลให้ปริมาณของ  $Mg^{2+}$  ในร่างกายลดลง จนนำไปสู่

ปัญหาทางด้านสุขภาพต่างๆมากมาย ดังนั้นในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้โอมิพราโซลติดต่อกันเป็นเวลานานควรมีการติดตามระดับ  $Mg^{2+}$  ในกระแสเลือด ซึ่งหากพบว่าปริมาณของ  $Mg^{2+}$  ในกระแสเลือดลดลง การหยุดใช้โอมิพราโซลและยาตัวอื่นๆในกลุ่ม PPIs หรือการให้  $Mg^{2+}$  เสริมทางหลอดเลือดดำ อาจจะเป็นแนวทางที่เหมาะสมในการรักษาผลข้างเคียงของโอมิพราโซลในผู้ป่วยดังกล่าว

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ศ.ดร. นทีทิพย์ กฤษณามระ และ รศ.นพ. ดร. นรัตถพล เจริญพันธุ์ ภาควิชาสรีรวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ ม.มหิดล การศึกษาทั้งหมดนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนพัฒนาศักยภาพในการทำงานวิจัยของอาจารย์รุ่นใหม่ (MRG5380003) สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย และคณะกรรมการอุดมศึกษา

## เอกสารอ้างอิง

Boparai, V., Rajagopalan, J., & Triadafilopoulos, G. (2008). Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs*, 68, 925-947.

Broeren, M.A., Geerdink, E.A., Vader, H.L., & van den Wall Bake, A.W. (2009). Hypomagnesemia induced by several proton-pump inhibitors. *Annals of Internal Medicine*, 151, 755-756.

Chantret, I., Barbat, A., Dussaulx, E., Brattain, M.G., & Zweibaum, A. (1988). Epithelial polarity, villin expression, and enterocytic differentiation of cultured human colon carcinoma cells: a survey of twenty cell lines. *Cancer Research*, 48, 1936-1942.

Charoenphandhu, N., Nakkrasae, L., Kraidith, K., Teerapornpantakit, J., Thongchote, K., Thongon, N., & Krishnamra, N. (2009). Two-step stimulation of intestinal  $Ca^{2+}$  absorption during lactation by long-term prolactin (PRL) exposure and suckling-induced PRL surge. *Am J Physiol Endocrinol Metabolism*, 297, E609-E619.

Cundy, T., & Dissanayake, A. (2008). Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol*, 69, 338-341.

Delva, P. (2003). Magnesium and cardiac arrhythmias. *Molecular Aspects of Medicine*, 24, 53-62.

Durlach, J. (1990). Magnesium depletion and pathogenesis of Alzheimer's disease. *Magnesium Research*, 3, 217-218

Ekmekcioglu, C., Ekmekcioglu, A., & Marktl, W. (2000). Magnesium transport from aqueous solutions across Caco-2 cells--an experimental model for intestinal bioavailability studies. Physiological considerations and recommendations. *Magnesium Research*, 13, 93-102.

Epstein, M., McGrath, S., & Law, F. (2006). Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *The New England Journal of Medicine*, 355, 1834-1836.

Hoenderop, J.G., & Bindels, R.J. (2008). Calcitropic and magnesiotropic TRP channels. *The Journal of Physiology*, 23, 32-40.

Fine, K.D., Ana, C.A.S., Porter, J.L., & Fordtran, J.S. (1991). Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *The Journal of Clinical Investigation*, 88, 396-402.

Hidalgo, I.J., Raub, T.J., & Borchardt, R.T. (1989). Characterization of the human colon carcinoma cell line (Caco-2) as a model system for intestinal epithelial permeability. *Gastroenterology*, 96, 736-749.

Hoorn, E.J., van der Hoek, J., de Man, R.A., Kuipers, E.J., Bolwerk, C., & Zietse, R. (2010). A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis*, doi:10.1053/j.ajkd.2009.11.019

Jantarajit, W., Thongon, N., Pandaranandaka, J., Teerapornpantakit, J., Krishnamra, N., & Charoenphandhu, N. (2007). Prolactin-stimulated transepithelial calcium transport in duodenum and Caco-2 monolayer are mediated by the phosphoinositide 3-kinase pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metabolism*, 293, E372-E384.



- Konrad, M., Schlingmann, K.P., & Gudermann, T. (2004). Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiology*, 286, F599-F605.
- Lennernas, H., Palm, K., Fagerholm, U., & Artursson, P. (1996). Comparison between active and passive drug transport in human intestinal epithelial (Caco-2) cells in vitro and human jejunum in vivo. *International Journal of Pharmaceutics*, 127, 103-107.
- McCarthy, J.M., & Kumar, R. (1999). Divalent cation metabolism: Magnesium, In: Glasscock RJ, Cohen AH, Grunfeld JP (Eds). *The Schrier Atlas of Diseases of the Kidney*. (pp 4.1-4.12). Philadelphia: Current Medicine Inc.
- Nakkrasae, L., Thongon, N., Thongbunchoo, J., Krishnamra, N., & Charoenphandhu, N. (2010). Transepithelial calcium transport in prolactin-exposed intestine-like Caco-2 monolayer after combinatorial knockdown of TRPV5, TRPV6 and Cav1.3. *The Journal of Physiological Sciences*, 60, 9-17.
- Olbe, L., Carlsson, E., & Lindberg, P. (2008). A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2, 132-139.
- Pinto, M., Robin-Leon, S., Appay, M.D., Keding, M., Triadow, N., & Dussaulx, E. (1983). Enerocyte-like differentiation and polarization of the human colon carcinoma cell line Caco-2 in culture. *Biology of the Cell*, 47, 323-330
- Quamme, G.A., & de Rouffignac, C. (2000). Epithelial magnesium transport and regulation by the kidney. *Frontiers in Bioscience*, 5, D694-D711
- Quamme, G.A. (2008). Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Current Opinion in Gastroenterology*, 24, 230-235.
- Romani, A. (2007). Regulation of magnesium homeostasis and transport in mammalian cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 458, 90-102.
- Rude, R.K. (1998). Magnesium deficiency: a cause of heterogeneous disease in humans. *Journal of Bone and Mineral Research*, 13, 749-758.
- Rude, R.K., & Gruber, H.E. (2004). Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. *The Journal of Nutrition Biochemistry*, 15, 710-716.
- Shabajee, N., Lamb, E.J., Sturgess, I., & Sumathipala, R.W. (2008). *Omeprazole and refractory hypomagnesaemia*. *BMJ Journal*, 337, a425-a425.
- Thongon, N., Nakkrasae, L.I., Thongbunchoo, J., Krishnamra, N., & Charoenphandhu, N. (2008). Prolactin stimulates transepithelial calcium transport and modulates paracellular permselectivity in Caco-2 monolayer: mediation by PKC and ROCK pathways. *Am J Physiol Cell Physiology*, 294, C1158-C1168.
- Thongon, N., Nakkrasae, L., Thongbunchoo, J., Krishnamra, N., & Charoenphandhu, N. (2009). Enhancement of calcium transport in Caco-2 monolayer through PKC $\zeta$ -dependent Cav1.3-mediated transcellular and rectifying paracellular pathways by prolactin. *Am J Physiol Cell Physiology*, 296, C1373-C1382.
- Thongon, N., & Krishnamra, N. (2010). Omeprazole decreases magnesium transport across Caco-2 monolayers. *World Journal of Gastroenterology*, (accepted).
- Touyz, R.M. (2003). Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Mol Aspects Med*, 24, 107-136.
- Vormann, J. (2003). Magnesium: nutrition and metabolism. *Molecular Aspects of Medicine*, 24, 27-37.
- Yee, S. (1997). In vitro permeability across Caco-2 (colonic) can predict in vivo (small intestine) absorption in man: fact or myth. *Pharmaceutical Research*, 14, 763-766.
- Yang, Y.X., Lewis, J.D., Epstein, S., & Metz, D.C. (2006). Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *The Journal of the American Medical Association*, 296, 2947-2953.