

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สมมน ใจมฉาย

ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้ป่วยหญิง 60 ปี ป่วยเป็นเบาหวานชนิดไม่พึ่งพาอินซูลิน ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง โรคหัวใจขาดเลือดไปเลี้ยงและatrial fibrillation

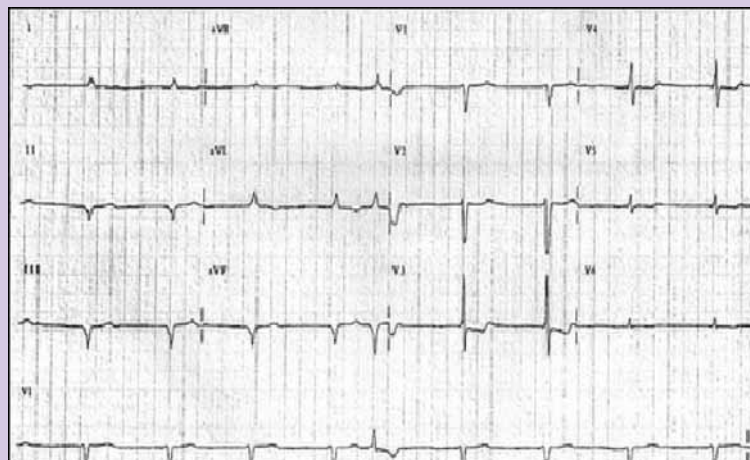
มาโรงพยาบาลด้วยอาการซีมลง อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร และคลื่นไส้ ประมาณหนึ่งสัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยได้รับการรักษาโรคเรื้อรังที่คลินิกด้วยยา glipizide 5 มิลลิกรัม/วัน humulin-N 20 unit/วัน enalapril 10 มิลลิกรัม/วัน atorvastatin 10 มิลลิกรัม/วัน isosorbide dinitrate 30 มิลลิกรัม/วัน aspirin 81 มิลลิกรัม/วัน furosemide 40 มิลลิกรัม/วัน และ digoxin 0.25 มิลลิกรัม/วัน และทานยาอย่างสม่ำเสมอ ตรวจร่างกายแรกรับพบ ความดันโลหิต 100/60 มม.ปรอท อัตราชีพจร 52 ครั้ง/นาที หายใจ 20 ครั้ง/นาที ไม่มีไข้ ผู้ป่วยซีมแต่ปลุกให้ตื่นได้ ไม่สับสน

การตรวจร่างกายอื่นๆอยู่ในเกณฑ์ปกติ

การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจแรกรับพบลักษณะดังภาพที่ 1

การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ serum sodium 136 มิลลิอิควิวาเลนซ์ต่อลิตร potassium 2.8 มิลลิอิควิวาเลนซ์ต่อลิตร chloride 102 มิลลิอิควิวาเลนซ์ต่อลิตร bicarbonate 21 มิลลิอิควิวาเลนซ์ต่อลิตร BUN 82 มิลลิกรัม/เดซิลิตร creatinine 3.8 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ serum digoxin 5.4 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (ผู้ป่วยกินยา digoxin ครั้งล่าสุดประมาณ 10 ชั่วโมง ก่อนมาโรงพยาบาล)

ภาพที่ 1 คลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วย มีลักษณะเป็น atrial fibrillation with complete heart block และ junctional ectopy, อัตราเฉลี่ยประมาณ 53/นาที QRS และ QTc interval 102 และ 486 millisecond ตามลำดับ



จากกรณีปัญหาผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังหลายชนิดและมาโรงพยาบาลด้วยอาการคลื่นไส้ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร ซึ่งแต่ละอาการเป็นสิ่งที่ไม่จำเพาะต่อโรคใดโรคหนึ่งและอาจทำให้แพทย์วินิจฉัยแยกโรคได้หลายชนิด เช่น ภาวะไตวาย ภาวะติดเชื้อ ภาวะหัวใจวาย เมื่อนำผลการตรวจร่างกายและคลื่นไฟฟ้าหัวใจมาประกอบการพิจารณาแนวทางวินิจฉัยแยกโรคอาจมีความรัดกุมมากขึ้น และอาจจำกัดอยู่แต่ภาวะที่เกี่ยวข้องกับระบบหัวใจเช่น ภาวะหัวใจขาดเลือด และ ภาวะพิษจากดิจอกซิน ซึ่งภาวะหัวใจขาดเลือดเป็นภาวะที่ต้องนึกถึงเสมอในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง ถึงแม้ว่าผู้ป่วยอาจไม่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกก็ตาม ในขณะที่ภาวะพิษจากดิจอกซินเป็นอีกภาวะหนึ่งที่มีอันตรายถึงชีวิตและมักถูกมองข้าม เพราะอาการและอาการแสดงมักมีลักษณะที่ไม่จำเพาะ จึงต้องอาศัยการที่แพทย์สามารถนึกถึงภาวะนี้ ส่งตรวจพิเศษอย่างเหมาะสมและทันท่วงที เช่น ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและระดับดิจอกซินในซีรัม นอกจากนี้ยังมีปัจจัยแวดล้อมอื่นที่ต้องพิจารณาด้วยเช่น ระดับโพแทสเซียมและแมกนีเซียมในซีรัม และการทำหน้าที่ของไต

ดิจอกซิน (digoxin) เป็นยาที่เป็นสารในกลุ่มคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ที่ใช้ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจในภาวะ supraventricular tachycardia และรักษาภาวะหัวใจวาย สารอื่นๆ ในกลุ่มคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ที่มีฤทธิ์คล้ายคลึงกันได้แก่ ดิจิทอกซิน (digitoxin) ยี่โถ (yellow oleander, Nerium spp.) คางคก (Bufo toads) กลไกการออกฤทธิ์หลักของสารกลุ่มคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ได้แก่ การยับยั้งการทำงานของ sodium-potassium adenosine triphosphate (Na-K ATPase) pumps ซึ่งมีอยู่ทั่วร่างกาย แต่ส่วนที่ทำให้เกิดผลที่สำคัญได้แก่ Na-K ATPase ที่กล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่ง Na-K ATPase ทำหน้าที่รักษาศักย์ไฟฟ้า (membrane potential) ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจโดยนำโซเดียมออกจากเซลล์และโพแทสเซียมเข้าเซลล์ การยับยั้ง Na-K ATPase ทำให้ระดับโซเดียมในเซลล์สูงขึ้น ซึ่งส่งผลให้แคลเซียมในเซลล์สูงขึ้นผ่านกลไกตัวแลกเปลี่ยนโซเดียม-แคลเซียม (sodium calcium exchanger) ของเซลล์ ผลที่ตามมาโดยรวมมีดังนี้

1. กล้ามเนื้อหัวใจหดตัวดีขึ้น ซึ่งเป็นผลที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจวาย
2. การนำกระแสผ่าน AV node น้อยลงซึ่งเป็นผลที่ใช้ในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจในภาวะ supraventricular tachycardia และเมื่อเกิดภาวะพิษการยับยั้งการนำไฟฟ้านี้ทำให้เกิด heart block ดังที่พบในผู้ป่วยรายนี้
3. การที่กล้ามเนื้อหัวใจโดยเฉพาะอย่างยิ่งส่วน ventricle ไวต่อการกระตุ้นมากขึ้นทำให้เกิดการทำงานได้เอง (automaticity) หรือการถูกกระตุ้นง่ายขึ้น (excitability) ซึ่งทำให้เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติหลายชนิด เช่น ectopic beats, premature ventricular contraction (PVC), bigeminy, ventricular tachycardia และ fibrillation และ bidirectional ventricular tachycardia
4. ภาวะโพแทสเซียมสูงในเลือด (hyperkalemia) จากการที่โพแทสเซียมเข้าสู่เซลล์ไม่ได้

ลักษณะทางคลินิกของภาวะพิษจากคาร์ดิแอกไกลโคไซด์

ประกอบด้วยอาการและอาการแสดงในหลายระบบได้แก่

1. ระบบทางเดินอาหาร อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องเป็นอาการที่พบได้บ่อยมาก (ประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วย)
2. ระบบประสาทส่วนกลาง อาการซึม สับสน (confusion and delirium) การมองเห็นไม่ชัดเจน ภาพมัว มีสีเปลี่ยนแปลง หรือเห็นเป็นจุดเป็นดวง

3. ระบบหัวใจและหลอดเลือด

- Bradyarrhythmias : AV blocks (1st, 2nd, 3rd degree), atrial fibrillation with slow ventricular response (< 60/minute)

- Tachyarrhythmias : ventricular ectopic beats, bigeminy, supraventricular tachycardia with AV block, ventricular tachycardia

- ความดันโลหิตต่ำ เป็นลม

4. ระบบไตและอิเล็กโทรไลต์ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia)

ภาวะพิษจากคาร์ดิแอกไกลโคไซด์

ที่พบบ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติในประเทศไทยได้แก่ ภาวะพิษจากยาดิจอกซินซึ่งยานี้มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ดังนี้

- ชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ร้อยละ 60-80

- การดูดซึมยาจนได้ระดับในซีรัมสูงสุด 1-2 ชั่วโมงหลังการบริหาร และการดูดซึมยาจนได้ระดับความเข้มข้นในสภาวะคงที่ (steady state concentration) 6-8 ชั่วโมงหลังการบริหาร

- ปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) 5-8 ลิตรต่อกิโลกรัม

- ระยะเวลาที่เริ่มออกฤทธิ์เต็มที่หลังการบริหารยา 10-12 ชั่วโมง

- ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยา 30-40 ชั่วโมง โดยมีการขับทางไตเป็นหลักและค่าครึ่งชีวิตจะยาวขึ้นมากหากผู้ป่วยมีภาวะไตวาย

ลักษณะการเกิดภาวะพิษ

แบ่งออกได้เป็น 2 แบบได้แก่

1. ภาวะพิษแบบเฉียบพลัน ซึ่งเกิดในผู้ที่ไม่เคยได้รับดิจอกซินอยู่เดิมได้รับยาดิจอกซินหรือคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ในปริมาณมากจนเกิดภาวะพิษ ขนาดดิจอกซินที่อาจทำให้เกิดภาวะพิษเฉียบพลันในผู้ใหญ่ได้แก่ขนาดอย่างน้อย 1 มิลลิกรัม

2. ภาวะพิษแบบเรื้อรัง หมายถึงภาวะพิษจากดิจอกซินในผู้ที่ได้รับยาดิจอกซินอยู่เดิม ภาวะนี้อาจเกิดจากการมีระดับยาดิจอกซินในร่างกายสูงกว่าเดิมหรือเกิดจากการที่ร่างกายมีความไวต่อฤทธิ์ของดิจอกซินมากขึ้น ภาวะพิษดิจอกซินแบบเรื้อรังนี้พบได้บ่อยในทางคลินิก ปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะพิษดิจอกซินแบบเรื้อรังได้แก่

- การมีภาวะไตวายซึ่งทำให้การขับถ่ายดิจอกซินลดลงและระดับดิจอกซินในร่างกายเพิ่มขึ้น

- การเปลี่ยนแปลงอิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) และ/หรือแมกนีเซียมในเลือดต่ำ (hypomagnesemia) ซึ่งทำให้หัวใจมีความไวต่อฤทธิ์ยาดิจอกซินมาก ขึ้นจนเกิดภาวะพิษ ภาวะเหล่านี้มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะ เช่น furosemide หรือ thiazide ร่วมกับดิจอกซิน ซึ่งการเปลี่ยนแปลงอิเล็กโทรไลต์เกิดเป็นผลข้างเคียงของยาเหล่านี้ นอกจากนี้ยังอาจพบในผู้ป่วยที่ได้ดิจอกซินและเกิดเจ็บป่วยจนรับประทานไม่ได้หรือมีภาวะอาเจียนหรือท้องเสียร่วมด้วย

- การทำปฏิกิริยากับยาอื่นๆ เช่น amiodarone verapamil quinidine cyclosporine ยาต้านจุลชีพกลุ่ม macrolide เช่น erythromycin และ clarythromycin ที่ทำให้ร่างกายมีระดับยาดิจอกซินเพิ่มขึ้น

ภาวะพิษจากดิจอกซินแบบเฉียบพลัน	ภาวะพิษจากดิจอกซินแบบเรื้อรัง
ผู้ป่วยมักมีอายุน้อย	ผู้ป่วยมักมีอายุมาก
ผู้ป่วยมักไม่มีโรคหัวใจอยู่เดิม	ผู้ป่วยมักมีโรคหัวใจอยู่เดิม
พบ bradyarrhythmia บ่อยกว่า	พบ tachyarrhythmia บ่อยกว่า
ระดับโพแทสเซียมในซีรัมปกติหรือสูง	ระดับโพแทสเซียมในซีรัมปกติหรือต่ำเพราะมียาหรือภาวะอื่นร่วมด้วย
ระดับดิจอกซินในซีรัมมักสูงมาก (9 นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	ระดับดิจอกซินในซีรัมอาจไม่สูง
อัตราการเสียชีวิตต่ำกว่าแบบเรื้อรัง	อัตราการเสียชีวิตสูง

การวินิจฉัยทำโดยพิจารณาอาการและอาการแสดงทางคลินิกร่วมกับคลื่นไฟฟ้าหัวใจและระดับดิจอกซินในเลือดในสภาวะคงที่ (steady state concentration) ซึ่งควรตรวจอย่างน้อย 8-10 ชั่วโมงหลังการบริหารยาครั้งสุดท้าย แพทย์ควรนึกถึงภาวะพิษจากดิจอกซินหากผู้ป่วยที่เคยได้ดิจอกซินอยู่มีผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างใดอย่างหนึ่งดังนี้

1. supraventricular tachyarrhythmia ร่วมกับ atrioventricular block
2. junctional escape rhythms
3. bigeminy premature ventricular contraction

และควรเริ่มการสืบค้นอันควรประกอบด้วยระดับอิเล็กโทรลัยต์ หน้าท้องโต และระดับดิจอกซินในซีรัมในสภาวะคงที่ ระดับดิจอกซินในซีรัมในสภาวะคงที่มักมีความสอดคล้องกับภาวะพิษ โดยระดับที่ใช้ในการรักษาอยู่ในช่วง 0.6-2.0 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ผู้ป่วยในภาวะพิษเฉียบพลันมักมีระดับดิจอกซินสูงมากจนถึงระดับ 10-20 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในขณะที่ผู้เกิดภาวะพิษแบบเรื้อรังอาจมีระดับดิจอกซินอยู่ในช่วงการรักษาแต่เกิดภาวะพิษได้เพราะร่างกายมีความไวต่อฤทธิ์ของดิจอกซินมากขึ้น สำหรับผู้ป่วยภาวะพิษควรดิแอกไกลโคไซด์การตรวจทางห้องปฏิบัติเพื่อวัดระดับดิจอกซินด้วยวิธี immunoassay อาจให้ผลบวกซึ่งจะช่วยให้ยืนยันการมีคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ในผู้ที่ไม่ได้รับยาดิจอกซินอยู่

การรักษาผู้ป่วยภาวะพิษจากดิจอกซินเริ่มจากการรักษาประคับประคองตามอาการสำหรับภาวะคลื่นไส้อาเจียน ความดันโลหิตต่ำ และการเปลี่ยนแปลงความรู้สึก ในผู้ที่ได้รับดิจอกซินแบบเฉียบพลันอาจพิจารณาทำการรักษาด้วยการล้างท้องหรือการบริหารผงถ่านกัมมันต์ตามความเหมาะสม ผู้ป่วยที่มีระดับโพแทสเซียมและแมกนีเซียมในซีรัมต่ำควรได้รับการรักษาด้วยการทดแทนโพแทสเซียมและแมกนีเซียมจนได้ระดับปกติซึ่งวิธีนี้อาจทำให้ผู้ป่วยดีขึ้นได้ในผู้ป่วยภาวะพิษเรื้อรังที่ระดับดิจอกซินไม่สูง ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะโพแทสเซียมในซีรัมสูงควรได้รับการรักษาด้วย glucose, insulin และ sodium bicarbonate ทางหลอดเลือดดำ การบริหาร calcium gluconate ทางหลอดเลือดดำควรเป็นการรักษาที่พิจารณาหลังจากการรักษาด้วย glucose, insulin, sodium bicarbonate แล้วไม่ได้ผล (คลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่เปลี่ยนแปลงในทางดีขึ้น) เท่านั้น

ผู้ป่วยที่มีภาวะ bradyarrhythmia ที่มีผลต่อความดันโลหิตควรได้รับการรักษาด้วยการบริหาร atropine ทางหลอดเลือดดำ และการทำ external cardiac pacing หากมีความจำเป็นต้องทำ transvenous cardiac pacing แพทย์ผู้ดูแลควรตระหนักว่าหัตถการนี้อาจทำให้เกิดภาวะ ventricular tachyarrhythmia ได้ ในอัตราสูง (ร้อยละ 36) ซึ่งมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง (ร้อยละ 13) ด้วย การรักษาด้วยยา phenytoin และ lidocaine ทางหลอดเลือดดำอาจเป็นประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ tachyarrhythmia จากดิจอกซิน อย่างไรก็ตาม แพทย์ควรพิจารณาให้การรักษาด้วย Digitalis Fab Fragment หากผู้ป่วยมีภาวะพิษจาก ดิจอกซินที่รุนแรง เช่น มีระดับโพแทสเซียมในซีรัมสูงมาก หรือมี bradyarrhythmia หรือ tachyarrhythmia ที่เป็นภัยคุกคามต่อชีวิต

ในกรณีผู้ป่วยที่น่าเสนอข้างต้นนั้น ผู้ป่วยน่าจะมีภาวะพิษดิจอกซินแบบเรื้อรังเพราะอาการและ อาการแสดงในระบบทางเดินอาหาร ระบบประสาท และหัวใจเข้าได้กับภาวะนี้ อีกทั้งคลื่นไฟฟ้าหัวใจของ ผู้ป่วยมีลักษณะที่บ่งชี้ต่อภาวะนี้ เช่น atrial fibrillation with heart block และ junctional ectopy และระดับ ดิจอกซินที่สภาวะคงที่ที่สูง สาเหตุของภาวะพิษนี้น่าจะเกิดจากภาวะ acute kidney injury ซึ่งอาจเป็นทั้งเหตุ (ทำให้การกำจัดดิจอกซินลดลง) และผล (อาการคลื่นไส้ อาเจียนทำให้เกิดภาวะขาดสารน้ำในระบบไหลเวียน และมีผลต่อไต) ของภาวะพิษดิจอกซิน นอกจากนี้ผู้ป่วยรายนี้ยังมีระดับโพแทสเซียมในซีรัมต่ำซึ่งน่าจะเป็นผล จากยาขับปัสสาวะและทำให้หัวใจไวต่อฤทธิ์ของดิจอกซินมากขึ้นด้วย การรักษาผู้ป่วยรายนี้ควรเริ่มโดยการ รักษาประคับประคองตามอาการ การประเมินและทดแทนปริมาตรสารน้ำในระบบไหลเวียน การทดแทน โพแทสเซียมในซีรัมให้ได้ระดับปกติ (ประมาณ 3.5-4 มิลลิอิควิวาเลนซ์ต่อลิตร) ในขณะเดียวกันควรมีการเฝ้า ติดตามสัญญาณชีพและคลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วยเพราะอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนในลักษณะ bradyarrhythmia หรือ tachyarrhythmia ได้อย่างฉับพลัน หากผู้ป่วยมีภาวะซีพอร์ซ้าและมีผลกระทบต่อระบบไหลเวียนเลือด ควรพิจารณาให้การรักษาด้วย atropine external cardiac pacing และ Digitalis Fab Fragment ตามความ เหมาะสม

จากกรณีผู้ป่วยข้างต้นจะเห็นได้ว่ากลุ่มยาที่ผู้ป่วยได้รับเป็นกลุ่มยาที่ใช้บ่อยในเวชปฏิบัติ ภาวะ แทรกซ้อนในลักษณะต่างๆ อาจทำให้ผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้สูงอายุเกิดภาวะพิษจากดิจอกซินได้ ซึ่งภาวะ พิษชนิดนี้ มักไม่แสดงลักษณะทางคลินิกที่จำเพาะ การดูแลผู้ป่วยจึงต้องอาศัยความสามารถของบุคลากร ทางการแพทย์ในการนึกถึงภาวะนี้ได้

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Lip GY, Metcalfe MJ, Dunn FG. Diagnosis and treatment of digoxin toxicity. Postgrad Med J. 1993 May;69(811):337-9.
2. Kemmerer DA. Devious digoxin: a case review. J Emerg Nurs. 2008 Oct;34(5):487-9.
3. Ma G, Brady WJ, Pollack M, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: digitalis toxicity. J Emerg Med. 2001 Feb;20(2):145-52.
4. Prybys KM. Deadly drug interactions in emergency medicine. Emerg Med Clin North Am. 2004 Nov;22(4):845-63.