

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สัมพันธ์ ใจมฉาย

ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

เอ็น-อะเซทิลซิสเทอีน (N-acetylcysteine, NAC) เป็นยาต้านพิษที่มีประโยชน์ในการรักษาภาวะพิษต่อตับที่เกิดจากยาพาราเซตามอลและสารพิษชนิดอื่นที่มีฤทธิ์ทำลายกลูตาไธโอน (glutathione) ที่ตับ เช่น chloroform, carbon tetrachloride

### เภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์

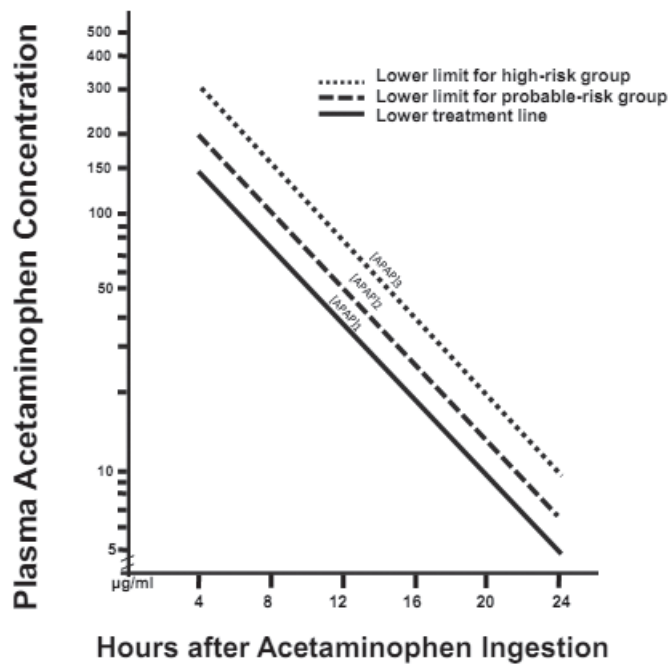
NAC เป็นยาที่สามารถบริหารได้ทางเดินอาหารและหลอดเลือดดำ การดูดซึมจากทางเดินอาหารได้สัดส่วนยาเข้าสู่ระบบไหลเวียนประมาณร้อยละ 10-30 เพราะมีการกำจัดในการผ่านครั้งแรกที่ตับสูงและระยะเวลาดูดซึมจนถึงระดับสูงสุดในเลือดเฉลี่ย 1.4 ชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย 2.5 ชั่วโมงจากการกำจัดทางตับและไต<sup>1</sup> NAC ออกฤทธิ์ในการรักษาภาวะพิษจากยาพาราเซตามอลทั้งโดยการลดความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับหากเริ่มการรักษาอย่างทันท่วงที และโดยการลดความรุนแรงและผลแทรกซ้อนจากพิษต่อตับเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะนี้ขึ้นแล้ว NAC ทำหน้าที่ให้สารตั้งต้นซิสเทอีนในการสังเคราะห์กลูตาไธโอนเพื่อชดเชยกลูตาไธโอนที่หมดไปในกระบวนการกำจัดเมตาบอไลต์คือ N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) ของยาพาราเซตามอลที่เป็นพิษต่อตับ

การเริ่มรักษาด้วย NAC ภายในเวลา 6-8 ชั่วโมงหลังจากผู้ป่วยได้รับยาพาราเซตามอลเกินขนาด ช่วยทดแทนกลูตาไธโอนก่อนที่จะลดลงจนถึงระดับวิกฤต และช่วยลดความเสี่ยงจากการเกิดภาวะพิษต่อตับได้<sup>2</sup> ดังมีรายงานอุบัติการณ์พบภาวะพิษต่อตับประมาณร้อยละ 0-2 หลังผู้ป่วยได้ยาพาราเซตามอลเกินขนาดเฉียบพลันแล้วได้รับการรักษาด้วย NAC ภายใน 6-8 ชั่วโมง แต่จะมีความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับสูงขึ้นจนอาจถึงร้อยละ 54 หากเริ่มการรักษาในช่วง 10-25 ชั่วโมงหลังการได้รับพาราเซตามอลเกินขนาด<sup>3</sup>

การบริหาร NAC สามารถลดอัตราการเสียชีวิต อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากตับวายและระยะเวลาของการรักษาในโรงพยาบาลได้อย่างมีนัยสำคัญสำหรับผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษต่อตับจากยาพาราเซตามอล โดย “ภาวะพิษต่อตับ” ในการวิจัยทางพิษวิทยาของยาพาราเซตามอล หมายถึง การเพิ่มของเอ็นซีเอ็มระดับถึงระดับ 1,000 IU/L หรือมากกว่า ส่วนกลไกการออกฤทธิ์ในการรักษาภาวะพิษต่อตับข้างต้นนั้นได้แก่ การลดการอักเสบของตับ และเพิ่มการใช้ออกซิเจนของเซลล์<sup>4</sup>

### 3.1 ภาวะพาราเซตามอลเกินขนาดหรือภาวะพิษจากพาราเซตามอล ดังนี้

- ผู้ป่วยที่ได้รับยาพาราเซตามอลเกินขนาด (ขนาด 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัมหรือ มากกว่า) แบบเฉียบพลัน (กระบวนการได้รับยาเสร็จภายในเวลา 8 ชั่วโมง)
- ผู้ป่วยที่ได้รับยาพาราเซตามอลแบบเฉียบพลัน (กระบวนการได้รับยาเสร็จภายในเวลา 8 ชั่วโมง) ที่มีระดับพาราเซตามอลในซีรัมมากกว่า treatment line ใน Rumack-Matthew Nomogram (รูปที่ 8) treatment line หมายถึงเส้น nomogram ที่ผ่านจุด 150 มิลลิกรัม/ลิตรที่ 4 ชั่วโมง



รูปที่ 8 ดัดแปลงมาจาก Rumack-Matthew Nomogram

- ผู้ป่วยที่เข้ากับเกณฑ์ทั้งสองข้อ ดังนี้
  1. เป็นการกินเกินขนาดแบบค่อยเป็นค่อยไป (staggered overdose, repeated supratherapeutic ingestion) ซึ่งหมายถึงการกินหลายครั้งหรือกระบวนการได้รับยาเสร็จภายในเวลานานกว่า 8 ชั่วโมง
  2. ได้รับยาพาราเซตามอลเกินขนาด ได้แก่
    - a. ขนาดเฉลี่ย  $\geq 150$  มิลลิกรัม/กิโลกรัม/24 ชั่วโมง หรือ  $\geq 6$  กรัม/24 ชั่วโมง (เลือกใช้ค่าที่น้อยกว่า) หากเป็นการกินเกินขนาดในช่วงระยะเวลา 48 ชั่วโมง หรือ
    - b. ขนาดเฉลี่ย  $\geq 100$  มิลลิกรัม/กิโลกรัม/24 ชั่วโมง หรือ  $\geq 4$  กรัม/24 ชั่วโมง หากเป็นการกินเกินขนาดในระยะเวลา 72 ชั่วโมงหรือมากกว่า

สำหรับผู้ป่วยที่มีลักษณะการได้รับยาและขนาดยาเข้าได้กับข้อ 1 และ 2 ข้างต้น แพทย์ควรเริ่มการรักษาด้วย NAC ถ้าระดับพาราเซตามอลในซีรัมมากกว่า 10 มิลลิกรัม/ลิตร หรือมีค่าเอ็นไซม์ตับผิดปกติ ส่วนในโรงพยาบาลที่ตรวจระดับพาราเซตามอลไม่ได้ควรเริ่มการรักษาผู้ป่วยด้วย NAC ถึงแม้ระดับเอ็นไซม์ตับเมื่อแรกจับจะปกติและหยุดการรักษาเมื่อได้ยาครบ หรือเอ็นไซม์ตับมีค่าปกติที่เวลาอย่างน้อย 36 ชั่วโมงหลังการกินพาราเซตามอลครั้งสุดท้าย

**3.2 ภาวะตับอักเสบจากสารพิษบางชนิด** เช่น เห็ดพิษกลุ่ม cyclopeptide ได้แก่ เห็ดระโงกหิน เห็ดไข่ตายซาก เห็ดไข่เป็ด และสาร acrylonitrile, carbon tetrachloride, chloroform หรือสารกลุ่ม chlorinated hydrocarbon ชนิดอื่นๆ

### ข้อห้ามใช้

ผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะแพ้ NAC (IgE mediated hypersensitivity ต่อ NAC) ซึ่งเป็นภาวะที่พบน้อยมากผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเกิดปฏิกิริยาเป็นแบบ anaphylactoid (pseudanaphylaxis)

### ข้อควรระวัง

NAC จัดอยู่ใน US FDA Pregnancy Category B ซึ่งหมายถึงยาที่ศึกษาในสัตว์ทดลองแล้วไม่เกิดความผิดปกติต่อ fetus แต่การศึกษาในหญิงมีครรภ์ยังมีข้อมูลไม่มากพอ ดังนั้นแพทย์จึงอาจพิจารณาบริหาร NAC ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีข้อบ่งชี้ได้โดยควรใช้ NAC แบบบริหารทางหลอดเลือดดำ

### อาการอันไม่พึงประสงค์

1. การบริหาร NAC ทางเดินอาหารอาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้ ซึ่งอาจเป็นเหตุให้ผู้ป่วยได้ยาน้อยกว่าขนาดที่คำนวณไว้ แพทย์จึงควรให้การรักษาผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วย NAC ทางเดินอาหารที่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียนมาก ด้วยยากันอาเจียน เช่น ondansetron หรือ metoclopramide<sup>5</sup>

2. การบริหาร NAC ทางหลอดเลือดดำอาจทำให้เกิดปฏิกิริยา anaphylactoid ซึ่งอาจเกิดภาวะผื่นลมพิษหรือผื่นแบบ angioedema ภาวะหลอดลมหดรัดเกร็งและภาวะความดันโลหิตต่ำ จนอาจถึงภาวะช็อค และอาจเป็นเหตุให้เสียชีวิตได้ ภาวะ anaphylactoid จาก NAC ทางหลอดเลือดดำมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 5-15 (บางการศึกษารายงานอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 49)<sup>5</sup> และมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะหอบหืดและประวัติปฏิกิริยา anaphylactoid จากการได้รับ NAC ซึ่งการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ anaphylactoid จากการได้รับ NAC ทางหลอดเลือดดำได้แก่ หยุดการบริหารยาทันทีและให้การรักษาด้วยยา antihistamine เช่น chlorpheniramine หรือ diphenhydramine ผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดลมหดรัดเกร็ง หรือความดันโลหิตต่ำรักษาภาวะฉุกเฉินแบบเดียวกับการรักษาภาวะ anaphylaxis เมื่อผู้ป่วยหายจากอาการเหล่านี้แล้ว แพทย์สามารถพิจารณาบริหาร NAC ต่อได้โดยอาจบริหารได้ทางการกินหรือทางหลอดเลือดดำ<sup>6</sup>

## ปฏิกิริยาต่อยาอื่น

การบริหาร NAC ทางทางเดินอาหารร่วมกับผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) อาจทำให้ NAC บางส่วน ถูกดูดซับไว้ด้วยผงถ่านกัมมันต์ อย่างไรก็ตาม แพทย์ควรทำการรักษาผู้ป่วยด้วยผงถ่านกัมมันต์และให้ NAC ขนาดตามปกติได้<sup>7</sup>

## ขนาดและวิธีใช้

ในปัจจุบันมีวิธีบริหาร NAC สองวิธี ได้แก่ การบริหารทางหลอดเลือดดำและการบริหารทางทางเดินอาหาร จากหลักฐานทางการแพทย์ประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะพิษต่อตับจากพาราเซตามอลไม่มีความแตกต่าง อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพในการรักษาขึ้นอยู่กับกรเริ่มการรักษาภายใน 8 ชั่วโมงแรกหลัง ได้ยาเกินขนาดและการที่ผู้ป่วยได้รับยาอย่างเพียงพอ ดังนั้นการเลือกวิธีบริหาร NAC ขึ้นกับความเหมาะสมตาม สถานการณ์ของผู้ป่วย เช่น อาการอาเจียน ความสามารถในการเฝ้าระวังสัญญาณชีพและภาวะอันไม่พึงประสงค์ จากยา และความพร้อมของโรงพยาบาล เช่น รูปแบบยาที่มี ค่าใช้จ่ายสำหรับยาและการนอนโรงพยาบาล

1. **การบริหารทางทางเดินอาหาร** เริ่มด้วยขนาด 140 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามด้วย 70 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 4 ชั่วโมงอีก 17 ครั้ง แพทย์ควรบริหารยาซ้ำ หากผู้ป่วยอาเจียนภายในหนึ่งชั่วโมงหลังจากการบริหารยา<sup>4</sup>

### 2. การบริหารทางหลอดเลือดดำ<sup>4</sup>

2.1 สำหรับผู้ใหญ่ (น้ำหนักตัว  $\geq 40$  กิโลกรัม) ทำโดยการบริหารในสารน้ำ 3 ขวด ดังนี้

- NAC 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในสารน้ำ 5% Dextrose in water 200 มิลลิลิตร บริหารในเวลา 1 ชั่วโมง ตามด้วย
- NAC 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในสารน้ำ 5% Dextrose in water 500 มิลลิลิตร บริหารในเวลา 4 ชั่วโมง ตามด้วย
- NAC 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในสารน้ำ 5% Dextrose in water 1,000 มิลลิลิตร บริหารในเวลา 16 ชั่วโมง

2.2 สำหรับเด็ก (น้ำหนักตัว 20-40 กิโลกรัม) ทำโดย การบริหารในสารน้ำ 3 ขวด ดังนี้

- NAC 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในสารน้ำ 5% Dextrose in water 100 มิลลิลิตร บริหารในเวลา 30 นาที ตามด้วย
- NAC 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในสารน้ำ 5% Dextrose in water 250 มิลลิลิตร บริหารในเวลา 4 ชั่วโมง ตามด้วย
- NAC 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในสารน้ำ 5% Dextrose in water 500 มิลลิลิตร บริหารในเวลา 16 ชั่วโมง

2.3 สำหรับเด็ก (น้ำหนักตัว < 20 กิโลกรัม) ทำโดย การบริหารในสารน้ำ 3 ขวด ดังนี้

- NAC 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในสารน้ำ 5% Dextrose in water 3 มิลลิลิตร/กิโลกรัม บริหารในเวลา 30 นาที ตามด้วย
- NAC 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในสารน้ำ 5% Dextrose in water 7 มิลลิลิตร/กิโลกรัม บริหารในเวลา 4 ชั่วโมง ตามด้วย
- NAC 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในสารน้ำ 5% Dextrose in water 14 มิลลิลิตร/กิโลกรัม บริหารในเวลา 16 ชั่วโมง

**3. น้ำหนักที่ใช้ในการคำนวณยาและสารน้ำ** ให้ใช้น้ำหนักจริงหากผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวไม่เกิน 110 กิโลกรัมในกรณีที่ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวมากกว่า 110 กิโลกรัมให้คำนวณด้วยน้ำหนัก 110 กิโลกรัม<sup>4,8</sup>

**4. การบริหาร NAC ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะตับอักเสบที่เกิดจากพาราเซตามอล** เช่น ค่าเอนไซม์ตับเพิ่ม ขึ้นมากกว่า 1,000 IU/L ทำโดยการบริหาร NAC ทางหลอดเลือดดำในขนาด 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในสารน้ำ 5% Dextrose in water 1,000 มิลลิลิตร ในเวลา 24 ชั่วโมงโดยบริหารต่อเนื่องจนกระทั่ง ภาวะพิษต่อตับของผู้ป่วยดีขึ้นโดยพิจารณาจากการที่เอนไซม์ตับลดลงจนต่ำกว่า 1,000 IU/L และผู้ป่วยไม่มีลักษณะที่บ่งชี้ภาวะตับวาย (ค่า prothrombin time INR < 1.3 และผู้ป่วยไม่มีภาวะ hepatic encephalopathy และ ไม่มี acidosis)<sup>4</sup>

**5. แพทย์อาจพิจารณายุติการรักษาด้วย NAC ได้** โดยไม่ต้องบริหารยาจนครบตามขนาดยาในข้อ 1 และ 2 ข้างต้นหาก

- ผู้ป่วยมีค่าเอนไซม์ตับปกติและระดับยาพาราเซตามอลในซีรัมน้อยกว่า 10 มิลลิกรัม/ลิตร ที่เวลาอย่างน้อย 36 ชั่วโมงหลังจากการได้รับยาเกินขนาด<sup>3,9,10</sup> หรือ
- ผู้ป่วยมีค่าเอนไซม์ตับปกติ ที่เวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมงหลังจากการได้รับยาเกินขนาด<sup>11</sup>

## รูปแบบของยา

- ยาผง (powder หรือ granules) สำหรับผสมน้ำเพื่อดื่มหรือบริหารทางสายสวนกระเพาะอาหาร ขนาด 100, 200 และ 600 มิลลิกรัม ต่อซอง
- ยาเม็ด (effervescent tablet) สำหรับผสมน้ำเพื่อดื่มหรือบริหารทางสายสวนกระเพาะอาหาร ขนาด 600 มิลลิกรัม ต่อเม็ด
- สารละลายสำหรับให้ทางหลอดเลือดดำ (intravenous infusion) ความเข้มข้น 100 มิลลิกรัม ต่อมิลลิลิตร

## หมายเหตุ

ตามแนวทางการรักษาภาวะพิษพาราเซตามอลในต่างประเทศ<sup>4,12,13</sup> เกณฑ์ขนาดของยาในการกินพาราเซตามอลเกินขนาดเฉียบพลันเท่ากับขนาด  $\geq 200$  มิลลิกรัม/กิโลกรัมหรือ  $\geq 10$  กรัม (เลือกใช้ค่าที่น้อยกว่า) และเกณฑ์สำหรับการกินพาราเซตามอลเกินขนาดแบบค่อยเป็นค่อยไปเท่ากับ  $\geq 200$  มิลลิกรัม/กิโลกรัม/24 ชั่วโมงหรือ  $\geq 10$  กรัม/24 ชั่วโมง หากเป็นการกินเกินขนาดในระยะเวลา 24 ชั่วโมง และ  $\geq 150$  มิลลิกรัม/กิโลกรัม/24 ชั่วโมงหรือ  $\geq 6$  กรัม/กิโลกรัม/24 ชั่วโมง หากเป็นการกินเกินขนาดในระยะเวลา 48 ชั่วโมง และ  $\geq 100$  มิลลิกรัม/กิโลกรัม/24 ชั่วโมง หรือ  $\geq 4$  กรัม/กิโลกรัม/24 ชั่วโมง หากเป็นการกินเกินขนาดในระยะเวลา 72 ชั่วโมงหรือมากกว่า แต่ในประเทศไทยผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้ใช้เกณฑ์ที่ต่ำกว่า (ดูในข้อบ่งชี้ของการใช้ NAC) เพื่อเพิ่มความไวในการวินิจฉัยความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับและเพื่อให้เกิดความปลอดภัยสูงสุดแก่ผู้ป่วยเพราะโรงพยาบาลส่วนใหญ่ในประเทศไทยไม่สามารถตรวจวิเคราะห์ระดับพาราเซตามอลในซีรัมได้และการดูแลผู้ป่วยอาศัยเพียงขนาดยาพาราเซตามอลที่ผู้ป่วยได้รับเกินขนาดและค่าเอ็นซีเอ็มระดับเท่านั้น

## เอกสารอ้างอิง

1. Shen F, Coulter CV, Isbister GK, Duffull SB. A dosing regimen for immediate N-acetylcysteine treatment for acute paracetamol overdose. Clin Toxicol (Phila) 2011;49(7):643-7.
2. Klein-Schwartz W, Doyon S. Intravenous acetylcysteine for the treatment of acetaminophen overdose. Expert Opin Pharmacother 2011;12(1):119-30.
3. Betten DP, Cantrell FL, Thomas SC, Williams SR, Clark RF. A prospective evaluation of shortened-course oral N-acetylcysteine for the treatment of acute acetaminophen poisoning. Ann Emerg Med 2007;50(3):272-9.
4. Hodgman MJ, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. Crit Care Clin 2012;28(4):499-516.
5. Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. Clin Toxicol (Phila) 2009;47(2):81-8.
6. Bailey B, McGuigan MA. Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine. Ann Emerg Med 1998;31(6):710-5.
7. Spiller HA, Sawyer TS. Impact of activated charcoal after acute acetaminophen overdoses treated with N-acetylcysteine. J Emerg Med 2007;33(2):141-4.

8. Tillmann BW, Takematsu M, Lugassy DM. Acetylcysteine for Acetaminophen Overdose in Patients Who Weigh >100 kg. *Am J Ther* 2013.
9. Betten DP, Burner EE, Thomas SC, Tomaszewski C, Clark RF. A retrospective evaluation of shortened-duration oral N-acetylcysteine for the treatment of acetaminophen poisoning. *J Med Toxicol* 2009;5(4):183-90.
10. Woo OF, Mueller PD, Olson KR, Anderson IB, Kim SY. Shorter duration of oral N-acetylcysteine therapy for acute acetaminophen overdose. *Ann Emerg Med* 2000;35(4):363-8.
11. James LP, Wells E, Beard RH, Farrar HC. Predictors of outcome after acetaminophen poisoning in children and adolescents. *J Pediatr* 2002;140(5):522-6.
12. Daly FF, Fountain JS, Murray L, Graudins A, Buckley NA. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand—explanation and elaboration. A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centres. *Med J Aust* 2008;188(5):296-301.
13. Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoguerra AS, Chyka PA, et al. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44(1):1-18.