กรณีผู้ป่วยภาวะพิษจากยาเบื่อหนู

(Case study: Rodenticide poisoning)

อาจารย์นายแพทย์สหภูมิ ศรีสุมะ

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ผู้ป่วยหญิงอายุ 34 ปี	**อาชีพ แม่บ้าน**
อาการสำคัญ	ญาติมาโรงพยาบาลด้วย เพราะผู้ป่วยกินยาเบื่อหนูเกล็ดสีเขียวมาสี่กล่อง
ประวัติปัจจุบัน	ประมาณ 18 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยทะเลาะกับญาติ จากนั้นจึงกินยาเบื่อหนูเกล็ดสีเขียวไปสองกระป๋อง ขณะกินไม่มีคลื่นไส้อาเจียน หลังกินไปนอนพัก 1 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ญาติพบกระป๋องยาเบื่อหนูจึงสอบถามผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยกินยาเบื่อหนูไปจึงพามาโรงพยาบาล ขณะที่มาถึงโรงพยาบาลไม่มีอาการผิดปกติ

ยาเบื่อหนูที่มีในประเทศไทยที่สามารถก่อให้เกิดอันตรายรุนแรงมีอะไรได้บ้าง

ยาเบื่อหนูที่สามารถก่อให้เกิดอันตรายรุนแรงที่มีในประเทศไทย ได้แก่

1. ยาเบื่อหนูในกลุ่มที่ต้านการแข็งตัวของเลือดสารกลุ่มนี้มักจะเป็นผง เม็ด หรือเกล็ดสีเขียว สีชมพู หรือสีฟ้า มีฤทธิ์ทำให้การแข็งตัวของเลือดช้ากว่าปกตินำไปสู่ภาวะเลือดออกได้ง่ายและหยุดยาก สารกลุ่มนี้มักจะออกฤทธิ์ช้าช่วงแรกผู้ป่วยจะไม่มีอาการ แต่อาจจะตรวจพบการแข็งตัวของเลือดผิดปกติได้ที่ประมาณ 20-40 ชั่วโมงเป็นต้นไป

2. ยาเบื่อหนูในกลุ่มฟอสไฟด์สารกลุ่มนี้มักจะเป็นผงสีดำหรือสีเทาดำหลังกินผู้ป่วยมักจะมีอาการคลื่นไส้อาเจียนในรายที่รุนแรง อาจพบภาวะปอดบวมน้ำ หัวใจวาย และ หัวใจเต้นผิดจังหวะ ได้ภายใน 24 ชั่วโมงแรก

3. ยาฆ่าแมลงในกลุ่มคาร์บาเมตที่ถูกนำมาใช้เบื่อหนูสารกลุ่มนี้อาจอยู่ในรูปเกล็ดหรือสารละลาย จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้-อาเจียนรุนแรง ท้องเสีย มีหลอดลมเกร็ง เสมหะเยอะ ม่านตาหดเล็ก เหงื่อออกมาก อาจจะมีชีพจรเร็วหรือช้ากว่าปกติได้ส่วนมากผู้ป่วยมักจะมีอาการหลังกินได้เร็วภายใน 3-4 ชั่วโมง

4. สารสตริกไนน์ซึ่งปัจจุบันถูกใช้เป็นยาเบื่อสุนัข แต่ก็มีการนำมาใช้เบื่อหนูเช่นกัน สารกลุ่มนี้จะทำให้เซลล์ประสาทที่ไขสันหลังมีความไวกว่าปกติมาก ทำให้มีอาการกล้ามเนื้อเกร็งทั้งตัว[1] อาจเกิดภาวะหายใจล้มเหลว rhabdomyolysis และ ไตวายได้ แม้ภาวะกล้ามเนื้อเกร็งทั้งตัวดูคล้ายอาการชักแต่ผู้ป่วยจะมีการรู้ตัวดีอยู่ตลอดจึงเรียกอาการนี้ว่า “spinal seizure” โดยอาการพิษจากสารสตริกไนน์นี้จะเริ่มภายใน 30-60 นาทีหลังรับประทาน

ในผู้ป่วยรายนี้ขณะที่มาโรงพยาบาล ไม่มีอาการคลื่นไส้ ไม่อาเจียน ไม่มีหอบเหนื่อย ไม่มีจ้ำเลือดตามตัว ไม่มีอาการผิดปกติใด ตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติ ผลตรวจเอกซ์เรย์ปอด คลื่นหัวใจ เกลือแร่และการทำงานของไตอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งหมด ญาตินำกระป๋องยาเบื่อหนูมาด้วยพบว่ามีสารประกอบหลักเป็น "bromadiolone" ซึ่งเป็นสารในกลุ่มที่ต้านการแข็งตัวของเลือดชนิด superwarfarin

ยาเบื่อหนูในกลุ่มที่ต้านการแข็งตัวของเลือดมีการออกฤทธิ์อย่างไร

ยาเบื่อหนูในกลุ่มที่ต้านการแข็งตัวของเลือดได้แก่ สาร warfarin และสารในกลุ่ม superwarfarin ทั้งสองกลุ่มมีการออกฤทธิ์หลักโดยการยับยั้ง enzyme vitamin K epoxide reductase และยังมีการยับยั้ง enzyme vitamin K quinone reductase ทำให้ vitamin K ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น active form ซึ่งจะทำให้ vitamin K dependent coagulation factor (factor II, VII, IX, X) ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น active form ได้ นำไปสู่การแข็งตัวของเลือดที่ช้าผิดปกติ[2,3] (รูปที่ 1)

การแข็งตัวของเลือดที่ช้าผิดปกติจะตรวจเมื่อ coagulation factor activity น้อยกว่า 25% โดย coagulation factor ที่มี half-life สั้นที่สุดคือ factor VII 4-6 ชั่วโมง ดังนั้นหลังมีการยับยั้งการเปลี่ยน coagulation factor เป็น active form อย่างน้อยที่สุด 18 ชั่วโมง (3-4 half-life ของ factor VII) จึงจะพบว่าเริ่มมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติจากการส่ง prothrombin time และ INR โดยมากมักจะเห็นความผิดปกติที่ 24-48 ชั่วโมงหลังรับประทานสารในกลุ่มนี้[2,3]

ผู้ป่วยที่กินยาเบื่อหนูในกลุ่มที่ต้านการแข็งตัวของเลือดจะมีอาการอย่างไร

ผู้ป่วยที่กินยาเบื่อหนูในกลุ่มที่ต้านการแข็งตัวของเลือดจะไม่มีอาการในช่วงแรกหลังกิน แต่หลังจากกินยาเบื่อหนูไปได้ 24-48 ชั่วโมงจะเริ่มตรวจพบว่ามีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดโยจะเริ่มพบว่ามีค่า prothrombin time และ INR มากกว่าปกติ ในรายที่รุนแรงมากจะพบว่าผู้ป่วยมีเลือดออกง่ายและหยุดเลือดได้ยาก

ยาเบื่อหนูในกลุ่มที่ต้านการแข็งตัวของเลือดที่เป็น superwarfarin แตกต่างกับ warfarin อย่างไร

ยาเบื่อหนูในกลุ่ม superwarfarin เช่น broadifacoum, bromadiolone, difenacoum นั้นจะมีค่าครึ่งชีวิตยาวมากประมาณ 1-2 เดือน ขณะที่ warfarin มีค่าครึ่งชีวิต 35 ชั่วโมง นอกจากนี้สารในกลุ่ม superwarfarin จะมี potency ในการยับยั้งการแข็งตัวของเลือดมากกว่า warfarin ประมาณ 100 เท่า[4-7]

การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการดูแลรักษาผู้ป่วยที่กินยาเบื่อหนูในกลุ่มที่ต้านการแข็งตัวของเลือด

ในผู้ป่วยที่มีประวัติกินยาเบื่อหนูในกลุ่มที่ต้านการแข็งตัวของเลือดมาเพียงครั้งเดียวควรตรวจการแข็งตัวของเลือดโดยตรวจ prothrombin time และ INR ที่ประมาณ 24 ชั่วโมง และ 48 ชั่วโมง หากผลตรวจทั้งสองครั้งไม่พบความผิดปกติก็แสดงว่าผู้ป่วยไม่มีปัญหาเรื่องการแข็งตัวของเลือดช้าจากการกินยาเบื่อหนูครั้งนั้น ไม่ต้องนัดตรวจเพิ่มเติม[2,3]

ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องตรวจการแข็งตัวของเลือดก่อนหน้านั้นยกเว้นในกรณีที่สงสัยว่าผู้ป่วยจะได้รับสารกลุ่มนี้มามากกว่าหนึ่งครั้งหรือกินติดต่อกันมาเป็นเวลานาน

หากที่ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลหลังกินยาเบื่อหนูในกลุ่มที่ต้านการแข็งตัวของเลือดภายในสี่ชั่วโมง สามารถให้ผู้ป่วยกินผงถ่านกัมมันต์ 1กรัม/น้ำหนักตัว1กิโลกรัม เพื่อลดการดูดซึมสารได้[3]

หากผู้ป่วยมาด้วยภาวะเลือดออกให้ตรวจ complete blood count, prothrombin time, INR และเริ่มทำการทดแทนสารการแข็งตัวของเลือดด้วย fresh frozen plasma15-20มล./น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม หรือ สารทดแทนสารการแข็งตัวของเลือดอื่นเช่น prothrombin complex concentrate, factor eight inhibitor bypass activity (FEIBA), recombinant factor VIIa และอาจจะพิจารณาให้ vitamin K1 10 มก.ฉีดทางหลอดเลือดดำช้าๆใน 5 นาทีร่วมด้วยได้[8-10]

ในรายที่ไม่มีภาวะเลือดออกแล้วตรวจพบว่ามีค่าการแข็งตัวของเลือดช้าผิดปกติจึงจะพิจารณาให้ vitamin K1 กินโดยหากเป็นการกินสารในกลุ่ม warfarin ให้พิจารณาตามแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่รับประทาน warfarin[8,10] (ดูรายละเอียดจากหนังสือยาต้านพิษ 4)

หากเป็นผู้ป่วยที่กิน superwarfarin ที่ตรวจพบว่ามี prolong prothrombin time และ INR ที่ไม่มีภาวะเลือดออกให้ vitamin K1 25-50 มก./ครั้ง กิน 3-4ครั้งต่อวัน และติดตามตรวจ prothrombin time และ INR ทุก 8-12 ชั่วโมงจนกว่าจะสามารถควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดให้เป็นปกติได้ จากนั้นจึงให้ vitamin K1 กินต่อเนื่องทุกวันเพื่อควบคุมการแข็งตัวของเลือดโดยติดตามตรวจค่า prothrombin time และ INR และปรับลดขนาดยา vitamin K1 ลงทุกๆประมาณสองถึงสามสัปดาห์จนกว่าจะสามารถหยุด vitamin K1 ได้ซึ่งอาจจะใช้ระยะเวลาหลายเดือน[6-7]

กรณีผู้ป่วย (ต่อ)

แรกรับได้ทำการตรวจ partial thromboplastin time, prothrombin time, และ INR ที่ 20 ชั่วโมงหลังกินยาเบื่อหนูพบว่า

Partial thromboplastin time 32 วินาที (22-33), Prothrombin time > 200 วินาที (10.5-13.5), INR >17

จึงได้ให้ vitamin K1 40 มก. กิน 4 ครั้งต่อวัน ให้นอนโรงพยาบาลเฝ้าระวังภาวะเลือดออก ติดตามตรวจค่า prothrombin time, และ INR พบว่าค่า prothrombin time และ INR ลดลง โดย

ที่ 12 ชั่วโมงหลังเริ่มให้ vitamin K1: Prothrombin time 144.4 วินาที (10.5-13.5), INR 13.71

ที่ 24 ชั่วโมงหลังเริ่มให้ vitamin K1: Prothrombin time 47.6 วินาที (10.5-13.5), INR 4.42

ที่ 48 ชั่วโมงหลังเริ่มให้ vitamin K1: Prothrombin time 14.3 วินาที (10.5-13.5), INR 1.22

ผู้ป่วยไม่มีภาวะเลือดออกใด จึงได้ให้ vitamin K1 40 มก. กิน 4 ครั้งต่อวันต่ออีกสองสัปดาห์และนัดตรวจติดตามเพื่อลดการให้ vitamin K1 ต่อไป จนในที่สุดสามารถหยุดยาได้โดยใช้ระยะเวลาประมาณสี่เดือน

เอกสารอ้างอิง

1. Burkhart KK. Rodenticides In Brent J, Wallace KL, Burkhard KK, Phillips SD, Donovan JW; editor. Critical Care Toxicology Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient. Pennsylvania. Elsevier Mosby, 2005 (ISBN: 0815143877, 9780815143871); 963-73.
2. Suchard JR, Curry SC. Oral Anticoagulant. In Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW; editor. Critical Care Toxicology Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient. Pennsylvania. Elsevier Mosby, 2005 (ISBN: 0815143877, 9780815143871); 695-9.
3. Chen BC, Su M. Antithrombotics. In Robert S. Hoffman, Mary Ann Howland, Neal A. Lewin, Lewis S. Nelson, Lewis R. editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, Tenth Edition. McGraw-Hill Education, 2015; 814-35.
4. Olmos V, Lpez CM. Brodifacoum poisoning with toxicokinetic data.Clin Toxicol (Phila). 2007 Jun-Aug;45(5):487-9.
5. Kruse JA, Carlson RW. Fatal rodenticide poisoning with brodifacoum. Ann Emerg Med. 1992 Mar;21(3):331-6.
6. Gunja N, Coggins A, Bidny S. Management of intentional superwarfarin poisoning with long-term vitamin K and brodifacoum levels. Clin Toxicol (Phila). 2011 Jun;49(5):385-90.
7. Hong J, Yhim HY, Bang SM, Bae SH, Yuh YJ, Yoon SS, et al. Korean patients with superwarfarin intoxication and their outcome.J Korean Med Sci. 2010 Dec;25(12):1754-8.
8. Garcia DA, Crowther MA. Reversal of Warfarin: Case-Based Practice Recommendations. Circulation. 2012; 125: 2944-2947
9. Koutrouvelis A, Abouleish A, Indrikovs A, Alperin J. Case scenario: emergency reversal of oral anticoagulation. Anesthesiology. 2010 Nov;113(5):1192-7.
10. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al.; American College of Chest Physi cians. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e152S-84S.