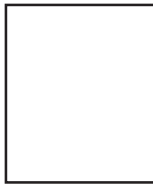


+

+

+

+



สารบัญ

กรมพธช. 6 กรุงเทพฯ 10400
ศูนย์พิษวิทยา ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
ศูนย์พิษวิทยา ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

POISON & DRUG

January-March 2007 Vol.15, No.1

INFORMATION BULLETIN

จุดสารพิษวิทยา เดือนมกราคม-มีนาคม พ.ศ. 2550 ปีที่ 15 ฉบับที่ 1

ศูนย์พิษวิทยา ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ข้อเท็จจริงบางประการเกี่ยวกับ ephedrine..... 3

ToxCASE Conference..... 4

Sertindole overdose

Metabolic acidosis with blindness

Serotonin syndrome..... 9



ศูนย์พิษวิทยา
(Ramathibodi Poison Center)

ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

โทรศัพท์ : 0-2354-7272, 0-2201-1083

Hotline : 1367

โทรสาร : 0-2201-1084

Email : poisrequest@hotmail.com

URL : www.ra.mahidol.ac.th/poisoncenter/

กิจกรรมของศูนย์ฯ

(เปิดบริการ 24 ชั่วโมง)

1. ให้บริการทางการแพทย์เกี่ยวกับข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาคลินิก วิธีวินิจฉัย รักษา ผู้ป่วยที่มีภาวะเป็นพิษจากยาและสารเคมี แก่แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์และประชาชนทั่วไป ทั้งทาง โทรศัพท์ โทรสาร จุดหมาย และ Internet
2. ให้บริการค้นหาข้อมูลเกี่ยวกับยา สารเคมีที่ใช้ใน โรงงานอุตสาหกรรม สิ่งแวดล้อม และในบ้านเรือน จากฐานข้อมูลที่มีอยู่ สำหรับรายละเอียดของฐานข้อมูลที่มีติดต่อกับเจ้าหน้าที่ของศูนย์ฯ
3. ให้บริการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ตรวจหาสารพิษ โลหะหนัก รวมทั้งการวัดระดับยาในเลือด
4. ให้การรักษาและรับโอนย้ายผู้ป่วยภาวะเป็นพิษ ที่มีอาการหนัก หรือมีปัญหาซับซ้อน หรือต้องได้รับยาต้านพิษ
4. จัดทำจูลสารพิษวิทยา (Poison and Drug Information Bulletin) เพื่อเผยแพร่ข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาทุก 3 เดือน ท่านที่สนใจสมัครสมาชิก ติดต่อได้ที่ศูนย์ฯ

บรรณาธิการ

ศาสตราจารย์นายแพทย์สมิง เก่าเจริญ

กองบรรณาธิการ

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์
พันโทนายแพทย์สุรจิต สุนทรธรรม
จากรุวรรณ ศิริอาภา
จินตนา ศิริวราศัย
อัจฉรา ทองภู
สุนันท์ วงศ์วิเศษกร
นิตยา กล่อมจิต
โสฬิน อามาตย์ทัศน์

จูลสารพิษวิทยา

สมัครสมาชิกจูลสาร

ออกทุก 3 เดือน 100 บาท/ปี, 150 บาท/ 2 ปี

หรือ 250 บาท/3ปี แถมหนังสือ 1 เล่ม

ชื่อ.....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....

ตำแหน่ง/หน้าที่รับผิดชอบ.....

ตั้งแต่มัษที่.....ปีที่.....

เป็นเวลา:

- 1 ปี 100 บาท
- 2 ปี 150 บาท
- 3 ปี 250 บาท

หมายเหตุ สมัครสมาชิก 3 ปี รับหนังสือ

“เกณฑ์มาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารเคมีกำจัดแมลงกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟตและคาร์บาเมท”
ราคา 80 บาท ฟรี 1 เล่ม (เฉพาะสมาชิกใหม่เท่านั้น)

จ่ายโดย โอนเข้าบัญชีออมทรัพย์ นพ. สมิง เก่าเจริญ

เลขที่บัญชี 026-4-01398-4

ธนาคารไทยพาณิชย์ สาขารามาธิบดี

เป็นเงิน..... บาท

(กรุณาส่งสำเนาการโอนแนบมาด้วย)

15 ปี 1 เล่ม 250 บาท

ข้อเท็จจริงบางประการเกี่ยวกับสาร

Ephedrine

ศาสตราจารย์นายแพทย์สมิง เกาเจริญ

Ephedrine เป็นยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นหัวใจและสมอง ในอดีต ephedrine เคยใช้เป็นยาในทางการแพทย์หลายโรค เช่น ยาลดอาการคันของน้ำมูก ยาแก้หอบที่ติดยาแก้อาการความดันโลหิตต่ำ ยากระตุ้นหัวใจในผู้ป่วยที่หัวใจเต้นๆหยุดๆ หรือยากระตุ้นการหายใจในผู้ป่วยที่หายใจช้าเวลานอนหลับ และใช้เป็นยาเพิ่มความดันโลหิต เป็นต้น

ยา ephedrine เป็นยาที่มีอาการข้างเคียงสูงมาก เช่น การกระตุ้นระบบหัวใจ ทำให้ใจเต้น ใจสั่น หัวใจเต้นผิดปกติ ความดันโลหิตสูง และการกระตุ้นสมองทำให้ตื่นตัว ตกใจง่าย กังวล ถ้ายาขนาดของยามากก็อาจทำให้เกิดอาการเห็นภาพหลอนและหูแว่ว เป็นมากในผู้ป่วยที่มีโรคจิตมาก่อน ในปัจจุบัน ephedrine ชนิดที่เป็นสารเคมีอาจหาได้ไม่มากนัก และอาจจะพบในยาที่เป็นสมุนไพรหลายชนิด เช่น รากต้น ephedrine หรือสมุนไพรจีนชื่อ Ma Huang ซึ่งมีสาร ephedrine ปริมาณมาก ประเทศจีนเป็นประเทศที่มีการผลิตสมุนไพรที่มี ephedrine เป็นส่วนประกอบในแต่ละปีจำนวนมาก

ยา ephedrine หลังจากรับประทานแล้วส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางไต โดยทั่วไปอยู่ในร่างกายไม่นาน ปริมาณยาครึ่งหนึ่งจะถูกขับออกจากร่างกายใน 3-6 ชั่วโมง

ในปัจจุบันพบว่า ยา ephedrine มีอันตรายมากกว่าประโยชน์ และยังมียาอื่นๆ ที่มีประสิทธิภาพดีกว่าในการรักษาโรคดังกล่าว และอาการข้างเคียงน้อยกว่ามาก ยา ephedrine จึงเกือบไม่มีใช้ในทางการแพทย์ นอกจากนี้พบว่าสาร ephedrine เป็นสารตั้งต้นของการผลิตยาในยาบ้า amphetamine และยา ในกลุ่มเดียวกันเช่น ยาอี ยาเลิฟ ดังนั้น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงประกาศให้ ephedrine เป็นสารต้องห้าม โดยเป็นวัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท ประเภท 2 ที่ห้ามมีไว้ใช้ หรือครอบครอง

แต่อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันมีการใช้ยา ephedrine อย่างผิดๆ เช่น ใช้เป็นสารกระตุ้นในกลุ่มนักกีฬา ผู้ใช้แรงงาน ยาลดความอ่อน หรือใช้เป็นยาเสพติด เป็นต้น การใช้ยา ephedrine เสพติดเป็นเวลานาน จะทำให้เกิดโรคจิตชนิดจิตเภทแบบหวาดระแวง

อาการโรคจิตอาจเป็นต่อเนื่องแม้จะหยุดยาแล้วก็ตาม

ในการตรวจหา ephedrine ในร่างกาย อาจตรวจได้ในเลือดหรือปัสสาวะของผู้ที่ได้กินยา โดยใช้วิธีการตรวจวัดระดับได้หลายวิธี อย่างไรก็ตาม ยา ephedrine เป็นยาที่มีสูตรเคมีเหมือนกับยา pseudoephedrine ซึ่งเป็นยาแก้หวัด เพียงแต่โครงสร้างทางเคมีหมุนคนละทิศเหมือนกับภาพสะท้อนทางกระจก ดังนั้นยา pseudoephedrine จึงอาจจะรบกวนการตรวจ ephedrine ได้ง่าย ข้อแตกต่าง คือ ยา pseudoephedrine จะซึมผ่านสมองได้น้อย จึงไม่ค่อยมีอาการข้างเคียงต่อจิตประสาท แต่จะออกฤทธิ์ได้ดี โดยเป็นยาลดอาการคันเยื่อจมูก ยา pseudoephedrine จึงนิยมเป็นยารักษาหวัดหลายขนานในรูปยาเดี่ยวหรือยาผสม แต่อย่างไรก็ตาม ถ้าใช้ยา pseudoephedrine เป็นปริมาณมาก ก็อาจมีอาการใจเต้น ใจสั่น ตื่นเต้น ตกใจง่ายได้เช่นเดียวกัน ยา pseudoephedrine จะถูกขับออกทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่ โดยจะอยู่ในร่างกายได้นานกว่า ephedrine ตามปกติร่างกายจะขับยา pseudoephedrine ออกครึ่งหนึ่งในเวลา 9-16 ชั่วโมง





Box Case Conference

Sertindole overdose

นายแพทย์อดิเรก พลเสถียร, รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชัย นนทภูธร
แพทย์ประจำบ้าน กาดวิชาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 50 ปี มีประวัติเป็นโรคจิตเภท (schizophrenia)

อาการสำคัญ: ซึมหลับหลังกินยา sertindole ประมาณ 50 เม็ด

ประวัติปัจจุบัน: 1 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยกินยา sertindole มาประมาณ 50 เม็ด ญาติเห็นซีมลงจึงพามาโรงพยาบาล

ประวัติอดีต: ปฏิเสธประวัติอุบัติเหตุเจ็บป่วยทางกาย สารเสพติด สุรา
เป็นผู้ป่วยโรคจิตเภท (schizophrenia) มา 10 ปีรักษาที่โรงพยาบาลจิตเวชแห่งหนึ่ง ปัจจุบันได้รับการรักษาด้วยยา sertindole (16) 1 เม็ด และ diazepam (10) 1 เม็ด ก่อนนอน

ผลการตรวจร่างกาย:

Consciousness: drowsy, follow to command slowly

Vital sign: BT 37 °C, BP 110/70 mmHg, PR 90/min, RR 18/min

HEENT: no pale conjunctiva, no icteric sclera, pupil 2 mm RTL both eyes

Cardiovascular: normal S₁S₂, no murmur

Pulmonary: normal breath sound

Abdomen: soft, not distended, active bowel sound

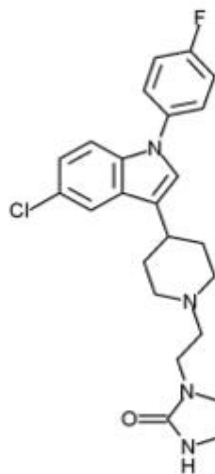
Neurological: cranial nerves are all intact, motor power grade V

Extremities: no edema at both legs, DTR2+ all

Sertindole คือยาในกลุ่มใด

Sertindole เป็นยาในกลุ่ม atypical neuroleptics เป็นอนุพันธ์ของ phenylindole (รูปที่ 1) ซึ่งออกฤทธิ์เฉพาะที่ dopamine 2 (D₂) receptor, serotonin 2 (5-HT₂) receptor และ alpha 1 adrenergic (α₁) receptor ส่วนฤทธิ์ที่ histamine 1 และ alpha adrenergic 2 (α₂) receptor น้อยมาก และไม่ออกฤทธิ์ที่ serotonin 1 (5-HT₁) และ β-adrenergic receptor

ยา sertindole จะมีค่าระดับยาในกระแสเลือดสูงสุดช้า ประมาณ 10 ชั่วโมงหลังกิน และยาส่วนใหญ่จะมีการกระจายออกจากกระแสเลือดเพื่อไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ และถูกทำลาย (metabolism) ที่ตับโดย cytochrome P450 ซึ่งมีค่าเภสัชจลศาสตร์ตามตารางที่ 1 ข้างล่างนี้



รูปที่ 1 โครงสร้างของ sertindole (1-[2-[4-[5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indol-3-yl]-1-piperidyl]ethyl]imidazolidin-2-one)

ที่มา Sertindole from Wikipedia, the free encyclopedia.
Available from: URL: <http://en.Wikipedia.org/wiki/Sertindole>.

ตารางที่ 1 ค่าเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยา sertindole

- ค่า oral bioavailability 0.7
- ค่า volume of distribution (Vd) 20 – 40 ลิตร/กิโลกรัม
- ค่า protein binding ร้อยละ 99
- ระยะเวลาที่ระดับยาสูงสุดในกระแสเลือด (Cmax) ประมาณ 10 ชั่วโมง
- ถูก metabolized โดย CYP450 2D6 และ 3A
- มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) 55 – 90 ชั่วโมง

Sertindole เป็นยา neuroleptic ที่เคยถูกใช้ในแถบยุโรปในช่วงต้นศตวรรษที่ 20 มีผลข้างเคียงทางระบบประสาทน้อยมาก แต่พบผลข้างเคียงทางระบบหัวใจและหลอดเลือดคือ กลุ่มอาการ QT prolong และหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะได้บ่อย ซึ่งมีรายงานว่า sertindole ทำให้เกิดการเพิ่ม QTc interval ตามขนาดของยา (dose-dependent) ในการศึกษาจำนวนผู้ป่วย 1,446 รายที่ทดลองใช้ยานี้พบผู้ป่วย 12 รายที่เสียชีวิตโดยไม่ทราบสาเหตุและ 23 รายที่มีภาวะ syncope ยา sertindole จึงไม่ถูกนำเข้าไปใช้ในสหรัฐอเมริกาและต่อมาบริษัทผู้ผลิตได้ถอนยาออกจากตลาดในยุโรปในปี ค.ศ.1998 แต่ยังคงมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับยาดังนี้อยู่ในปัจจุบัน ซึ่งจำเป็นต้องติดตามการรักษาและตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างใกล้ชิด การศึกษาทางระบาดวิทยาในช่วงหลังไม่พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยา sertindole มีอุบัติการณ์เสียชีวิตต่างไปจาก atypical neuroleptic drugs อื่น

กลไกของยา atypical neuroleptic ที่ทำให้เกิดภาวะ QTc prolongation คือ การยับยั้งที่ potassium channel (IKr) ของกล้ามเนื้อหัวใจ

ผลข้างเคียงจาก sertindole ในขนาดที่ใช้ในการรักษา นอกจากภาวะ QTc prolongation ได้แก่ ภาวะ hyperprolactinemia น้ำหนักขึ้น ปากแห้ง ท้องผูก ภาวะเอ็นไซม์ตับสูง ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ extrapyramidal side effect ejaculatory volume ลดลง และมีรายงานว่าผู้ป่วย syncope หรือ sudden death โดยไม่ทราบสาเหตุในระหว่างการทดลองใช้ยา

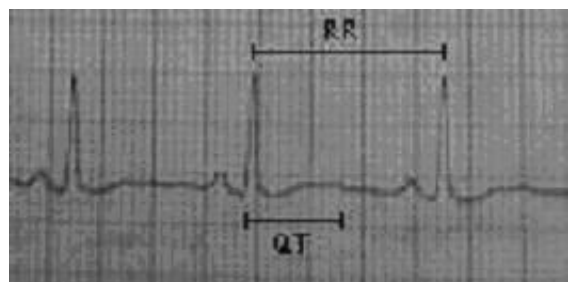
ในกรณีได้รับ sertindole เกินขนาด ภาวะพิษได้แก่

1. ผลทางระบบประสาท เช่น ซึม ไม่รู้สึกตัว ชัก กลุ่มอาการ neuroleptic malignant
2. ผลทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น กลุ่มอาการ QTc prolongation หรือ ภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะ ภาวะหัวใจขาดเลือด ความดันโลหิตต่ำ หรือ ภาวะช็อค
3. ผลอื่นๆ เช่น ค่าเอ็นไซม์ของตับผิดปกติ ภาวะ rhabdomyolysis

ผู้ป่วยรายนี้ควรได้รับการดูแลรักษาต่ออย่างไร

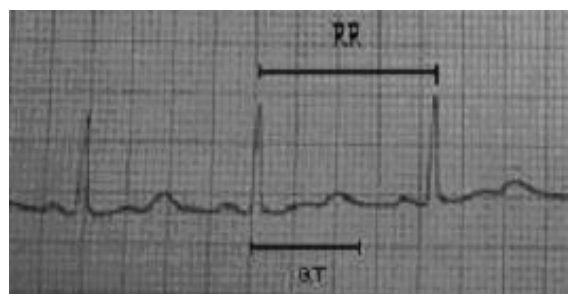
เนื่องจากยา sertindole ดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้ช้าถึงแม้เป็นยาในขนาดปกติต้องใช้เวลานานในการทำให้ระดับยาขึ้นสูงสุดถึง 10 ชั่วโมง ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ได้กินยาเกินขนาดโดยกินไป 50 เม็ด จึงมีโอกาสเกิดภาวะพิษจากยาหลังจาก 10 ชั่วโมงไปแล้วได้ ถึงแม้ว่าอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยจะยังไม่พบความผิดปกติในระยะแรก แต่ผู้ป่วยรายนี้ยังจำเป็นต้องได้รับการเฝ้าติดตามภาวะพิษจากการได้รับยา neuroleptic เกินขนาดอย่างใกล้ชิดเป็นเวลามากกว่า 10 ชั่วโมง

คลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วยรายนี้



เวลาที่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลคือ 1 ชั่วโมงหลังกินยา ซึ่งในขณะนั้น คลื่นหัวใจอยู่ในเกณฑ์ปกติ เมื่อคำนวณตามสูตร $QTc = QT / \sqrt{RR}$ พบว่า QTc ได้เท่ากับ 0.42

เมื่อสังเกตอาการของผู้ป่วยต่อไปประมาณ 4 - 5 ชั่วโมง ผู้ป่วยยังคงไม่มีอาการหรืออาการแสดงที่ผิดปกติใดๆ ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจซ้ำอีกครั้ง



จะเห็นว่าค่าคลื่นหัวใจส่วน ST segment ยาวกว่าปกติ เมื่อคำนวณ QTc ได้เท่ากับ 0.56 ซึ่งปกติไม่ควรเกิน 0.44 ในผู้ชาย และ 0.48 ในผู้หญิง

เมื่อพบภาวะ QTc prolongation เช่น ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะ จึงได้รับผู้ป่วยไว้รักษาตัวในโรงพยาบาลและเฝ้าระวังด้วยการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างต่อเนื่องผ่านทาง telemetry

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย

1. Life support ประเมินการหายใจ ชีพจร และความดันโลหิต

2. Decontamination

- การให้ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) เพื่อลดการดูดซึมตัวยาสู่ร่างกาย

- การล้างท้อง ในกรณีที่ไม่เกิน 1 ชั่วโมง นับจากเวลาที่กินยา

3. Increase elimination ไม่มีวิธีใดที่สามารถเร่งการกำจัดสารชนิดนี้ออกจากร่างกายได้ เนื่องจากยามีค่า Vd สูง และ protein binding สูงถึงร้อยละ 99 ดังนั้นการทำ extracorporeal technique เช่น hemodialysis จึงไม่ได้ผล

4. Antidote : ไม่มี

5. Supportive treatment เผื่อระวังและดูแลรักษาพิษที่มีต่อระบบต่างๆ ได้แก่

ระบบประสาทส่วนกลาง

- ถ้าผู้ป่วยมีอาการชัก สามารถให้ diazepam หรือ phenobarbital ทางหลอดเลือดดำเพื่อควบคุมอาการชักได้

- ถ้าผู้ป่วยมีกลุ่มอาการ neuroleptic malignant ให้ติดตามตรวจ electrolyte และ renal function ให้สารน้ำให้เพียงพอ ให้ยาเพื่อให้อุณหภูมิร่างกายเพื่อป้องกันการเกิด hyperthermia ระวังภาวะ rhabdomyolysis และให้ยา bromocriptine

ระบบหัวใจและหลอดเลือด

- ถ้ามีภาวะช็อคให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยให้พอเพียง ในกรณีรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อสารน้ำ 1-2 ลิตร ให้พิจารณายาเพิ่มความดันโลหิต เช่น dopamine

ยา sertindole มีภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยและพึงระวังที่สุดคือ QTc prolongation และภาวะหัวใจห้องกลางเต้นผิดจังหวะ ซึ่งจำเป็นต้องเฝ้าดูคลื่นหัวใจ การสังเกตอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดซึ่งผลแทรกซ้อนอันตรายที่อาจเกิดขึ้นตามมาได้แก่

1) Torsade de Pointes

ถ้าผู้ป่วยความดันโลหิตตกที่ ให้การรักษาด้วย magnesium 2 กรัมทางหลอดเลือดดำในเวลา 1-2 นาที หรือ isoproterenol 10 ไมโครกรัม/นาที ปรับเพิ่มลดตามชีพจรที่ได้ โดยต้องแก้ภาวะขาดน้ำให้ผู้ป่วยก่อนให้ยา หรือทำ overdrive pacing โดยเริ่มที่ 130-150 ครั้งต่อนาที และค่อยๆลดลงเท่าที่ควบคุมได้

ถ้าผู้ป่วยความดันโลหิตไม่คงที่หรือช็อค ให้รีบทำการช็อคไฟฟ้าทันที

2) Ventricular tachycardia

ถ้าผู้ป่วยความดันโลหิตตกที่ ให้การรักษาด้วย lidocaine

1-1.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ

ถ้าผู้ป่วยความดันโลหิตไม่คงที่หรือช็อค ให้รีบทำช็อคไฟฟ้าแบบ synchronize ทันที

6. Prevention

- ให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยและแนวทางการเผื่อระวังผู้ป่วยกินยาเกินขนาดแก่ญาติ

- ส่งปรึกษาจิตแพทย์ เพื่อประเมินสภาพจิตใจผู้ป่วย และพิจารณาว่าควรใช้ยา sertindole ต่อไปหรือไม่

ในผู้ป่วยรายนี้เมื่อทำการติดตามคลื่นหัวใจต่อไปขณะที่อยู่ในโรงพยาบาล พบว่าในช่วง 1 วันหลังจากกินยามีค่า QTc นานที่สุดถึง 0.76 จึงจำเป็นต้องควบคุมคลื่นหัวใจผ่านทาง telemetry ต่อไป จนกระทั่งคลื่นไฟฟ้าหัวใจเข้าสู่ช่วงปกติ (ประมาณ 0.44-0.5) ได้ในวันที่ 5 หลังจากกินยา โดยไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดปกติก่อเกิดขึ้น จึงได้จำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Atypical Neuroleptics. Klassco RK (ed): POISINDEX® system. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado. Volume 131.(3/2007)

2. Sertindole. Klassco RK (ed): DRUGDEX® system. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado. Volume 131.(3/2007)

3. Judith ET, Harrigan RA, Brady WJ. Antipsychotics. Emergency Medicine a comprehensive study guide. 6th edition. New York: McGraw-Hill; 2004:1044-8.

4. Glassman AH, Bigger Jr JM. Antipsychotic Drugs : prolonged QTc interval, Torsade de Pointes, and sudden death. Am J Psychiatry 2001; 158:(1):1774-1782.

5. Elming H, Brendorp B. QTc Interval in the assessment of cardiac risk. Cardiac Electrophysiology Review 2002;6:289-294.

6. Murdoch D, Keating GM. Sertindole a review of its use in schizophrenia. CNS drugs 2006;20(3):233-255.

7. Sertindole from Wikipedia, the free encyclopedia. Available from: URL: <http://en.Wikipedia.org/wiki/Sertindole>.





Tox Case Conference

Metabolic acidosis with blindness

แพทย์หญิงประทีปภัทร อินทวสินกุล

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพรัตน์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 53 ปี อาชีพรับจ้างทำสวน ภูมิลำเนาเดิมจังหวัดสมุทรปราการ รับเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นครั้งแรก

อาการสำคัญ: ตาสองข้างมองไม่เห็น 6 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน :

1 วันก่อนมาโรงพยาบาล ตอนเช้าอาการปกติ มาทำงานได้ หลังจากเลิกงานเวลา 15.00 น. ผู้ป่วยดื่มเหล้าขาวไปเรื่อยๆ จนเมาหลับไป หลังจากเริ่มดื่มสุรา 5 ชั่วโมง โดยไม่ได้รับประทานอาหารตั้งแต่กลางวัน

6 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล เวลา 2.00 น. ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ไม่มีร้าวไปไหน ปวดเป็นพักๆ ครั้งละ 10-15 นาที อาเจียนเป็นน้ำไป 3 ครั้ง ขณะเดินออกจากห้องน้ำเริ่มเห็นภาพมัวๆ ทั้ง 2 ตา ไม่มีอาการปวดตา หลังจากนั้นผู้ป่วยหลับไป

4 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล เวลา 4.00 น. อาการปวดท้องเป็นมากขึ้น ปวดลิ้นปี่เป็นตลอดเวลา ยังคงมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนตามองไม่เห็นทั้ง 2 ข้างมีตสนิท ภรรยาพามาส่งที่โรงพยาบาล

ประวัติอดีต : ปฏิเสธโรคประจำตัว ไม่เคยต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

ปฏิเสธประวัติแพ้ยา ไม่มียาที่ใช้เป็นประจำ

ดื่มสุราเป็นเหล้าขาวตรารวงข้าวอย่างน้อย 2 ขวดกระทิงแดง จนเมาเกือบทุกวัน ปฏิเสธประวัติการดื่มสุราเถื่อน สุราต้มเอง สิบบุหรี 1-2 มวนต่อวัน 30 ปี

ผลการตรวจร่างกาย:

Good conscious, co-operative, dry lips and dry tongue

Vital sign: BT 37 °C BP 120/80 mmHg PR 120/min HR 120/min RR 48/min (Kussmaul's respiration)

HEENT: no pale conjunctiva, no icteric sclera, pupil 3 mm RTL, both eyes, eyeground no papilledema, VA : 20/60 both sides

Cardiovascular and pulmonary system : unremarkable

Abdomen: decreased bowel sound, tender at epigastrium, no rebound tenderness, no hepatosplenomegaly

Neurological: E4M6V5, EOM full all direction, other cranial nerves are all intact, motor at least grade IVall

Extremities: no edema at both legs, BBK plantar flexion, clonus negative both sides

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

CBC: Hb 12 g/dL, Hct 36%, MCV 94 fL, WBC 6,390/uL (Neu 74%, Lym 23%, Mono 2.5%, Eos 0.1%, Baso 0.3%)

Platelet count 127,000/uL

Electrolyte: Na 134, K 4.0, Cl 89, CO₂ 11 mmol/L, Anion GAP 34

Measured serum osmolarity 290 mOsm/L, Calculated serum osmolarity 276 mOsm/L, Osmolarity gap 14 mOsm/L

BUN/ Cr: 15/1.6 mg/dL, BS 75 mg/dl

UA: Yellow/Clear, Sp gr. 1.025, ketone 3+, protein 1+, sugar- negative, no RBC, WBC or cast

ABG : pH 7.2, PCO₂ 28 mmHg, PaO₂ 82 mmHg, HCO₃ 12 mmHg

หลังจากได้ NSS 1,000 ml ได้ตรวจ ABG ซ้ำ ผล pH 7.33, PCO₂ 27 mmHg, PaO₂ 84 mmHg, HCO₃ 14 mmHg

ผู้ป่วยตามองเห็นปกติ

ที่ห้องฉุกเฉินเวลา 8.00 น. ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี ทำตามสั่ง บ่นปวดท้อง BT 37°C BP 90/60 mmHg PR 120/min HR 120/min RR 52/min (Kussmaul's respiration), Pupil 4 mm slightly react to light both eyes, VA : light perception both eyes, Other neurological examination and other systems are unremarkable หลังสังเกตอาการที่ห้องฉุกเฉิน 4 ชั่วโมงผู้ป่วยได้รับ normal saline 1000 ml ผู้ป่วยกลับมองเห็นปกติ สามารถอ่านหนังสือได้

การอภิปราย

อาการตามองไม่เห็นทั้ง 2 ตาพร้อมกันที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วโดยไม่พบความผิดปกติทางระบบประสาทอื่น สามารถเป็นได้จากหลายสาเหตุ

1. โรคทาง metabolic เช่น alcohol intoxication (methanol หรือ ethanol intoxication)
2. โรคทางระบบประสาท เช่น transient ischemic attacks (bilateral posterior cerebral artery or top of basilar syndrome) ซึ่งผู้ป่วยมักจะมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิด atherosclerosis หรือมีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิด emboli และมักจะตรวจพบความผิดปกติอื่นร่วมด้วย เช่น อาการอ่อนแรง มองเห็นภาพซ้อน เวียนศีรษะหรือตรวจพบ brain stem sign อื่น
3. Atypical forms of migraine ซึ่งมักมีอาการ ปวดศีรษะร่วมด้วย
4. Occipital lobe epilepsy ส่วนใหญ่พบในเด็กหรือวัยรุ่น ซึ่งมักมี visual hallucination, focal convulsion หรือตรวจพบ eye deviation ร่วมด้วย
5. โรคทางตา เช่น retinal detachment ซึ่งพบน้อยที่จะเกิดพร้อมกัน 2 ข้าง

ในผู้ป่วยรายนี้อาการตามองไม่เห็นทั้ง 2 ตา หายเป็นปกติหลังจากเริ่มมีอาการทั้งหมด 10 ชั่วโมง ผลการตรวจ eye ground และ CT brain อยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งหากเป็นจากเรื่องของโรคทางระบบประสาทน่าจะหลงเหลือความผิดปกติที่ยังสามารถตรวจพบอยู่บ้าง ส่วน atypical forms of migraine และ occipital lobe epilepsy ไม่เข้ากับผู้ป่วยรายนี้ดังเหตุผลที่กล่าวไป

สาเหตุของอาการตามองไม่เห็นในผู้ป่วยรายนี้จึงคิดถึงจาก alcohol intoxication มากที่สุด ซึ่ง methanol intoxication เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด acute visual loss ได้แต่ผู้ป่วย methanol intoxication มักมีประวัติดื่มสุราเถื่อนและอาการเริ่มแรกคือ อาการคลื่นไส้อาเจียน ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย หลังจากได้รับ methanol 12-36 ชั่วโมง ส่วนอาการทางตา คือ อาการตามัว มองไม่ชัด ม่านตาขยาย มักเกิด 1-3 วันหลังได้รับ methanol และหากไม่ได้รับการรักษา อาการจะเป็นมากขึ้นจนตาบอดได้ สาเหตุเป็นจาก metabolized ของ methanol คือ formic acid ซึ่งทำให้เกิด optic nerve demyelination และ optic nerve atrophy ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้อาการตามองไม่เห็นเกิดอย่างรวดเร็วภายหลังดื่มสุรา 11 ชั่วโมง และหายเป็นปกติเอง โดยยังไม่ได้รับการรักษา รวมถึงไม่มี ประวัติการดื่มสุราเถื่อนหรือสาร

เจือปน methanol จึงเป็นข้อค้นของ acute methanol intoxication ในผู้ป่วยรายนี้ และได้ยืนยันด้วยการตรวจไม่พบ methanol ในเลือด ส่วนสารพิษอื่นๆ ที่ทำให้เกิดอาการคล้ายคลึงได้แก่ metformin แต่ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีประวัติการใช้ยา metformin

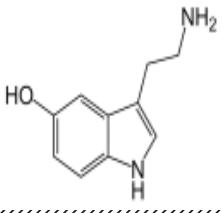
โดยรวมผู้ป่วยรายนี้เข้าได้กับภาวะ alcoholic ketoacidosis คือมีประวัติดื่มสุรามาก ไม่รับประทานอาหาร มีอาการหอบลึก (kussmaul's respiration) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ wide anion gap metabolic acidosis with wide osmolar gap ผล ketone ในเลือด positive ได้ยืนยันการวินิจฉัยด้วยการส่งระดับ ethanol ในเลือดได้เท่ากับ 35 mg/dl ซึ่งระดับที่ไม่สูงมาก อาจเป็นเนื่องจากส่งตรวจหลังจากเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลประมาณ 12 ชั่วโมง ส่วนอาการทางตาที่เกี่ยวข้องกับภาวะ alcoholic ketoacidosis เป็นอาการที่พบได้น้อยและมีรายงานเพียง 2 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยภาวะ severe alcoholic ketoacidosis และมี reversible bilateral blindness กลไกที่ทำให้ตาบอดยังไม่ทราบแน่ชัดแต่เชื่อว่าสาเหตุเกิดจากภาวะ acidosis ที่รุนแรงมาก และการยับยั้ง oxidative metabolism ใน retina และอาการจะหายเป็นปกติภายหลังจากการแก้ไขภาวะ acidosis สาเหตุของ transient blindness ของผู้ป่วยรายนี้ น่าจะเป็นจาก acute ethanol intoxication ซึ่งอาจจะมีอาการคล้ายกับ acute methanol intoxication ได้ ดังนั้นแพทย์จึงควรคิดถึงภาวะ acute ethanol intoxication ในกรณีวินิจฉัยแยกโรคด้วย

ผู้ป่วยรายนี้มีอาการกลับมาเป็นปกติภายหลังเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล 4 วัน

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Chu CK, Chang YT, Lee BJ, et al. Metformin-associated lactic acidosis and acute renal failure in a type 2 diabetic patient. J Chin Med Assoc 2003 Aug;66(8):505-8.
2. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, et al. American academy of clinical toxicology practice guide lines on the treatment of methanol poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 2002;40(4):415-46.
3. Feeney C, Muller M, Bryzman S, et al. Reversible blindness associated with alcoholic ketoacidosis : pseudo-methanol intoxication. J Emerg Med 1998;16(4):597-9.
4. Yanagawa Y, Kiyozumi T, Hatanaka K, et al. Reversible blindness associated with alcoholic ketoacidosis. Am J Ophthalmol 2004;137:775-7.





Serotonin Syndrome

นายแพทย์สรสิทธิ์ บุญยะวีโรจ รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิญญู วนานกุล
 *แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ท่ามกลางกระแสสังคมที่แปรผัน หากมองในด้านบวก การดูแลผู้ป่วยโดยแพทย์จึงต้องมีความละเอียดถี่ถ้วนมากขึ้น เครื่องมือที่แพทย์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยอย่างหนึ่งก็คือยา ปัจจุบันมียาที่ถูกผลิตและพัฒนาขึ้นมาใหม่ออกสู่ท้องตลาดมากมาย แพทย์ในฐานะผู้เข่าจำเป็นต้องมีความรู้เรื่องยาเป็นอย่างดี ทั้งคุณสมบัติของยานั้น รวมไปถึงภาวะข้างเคียงจากการใช้ยานั้นๆ หรือจากการใช้ยานั้นร่วมกับยาตัวอื่น (drug interaction) อีกด้วย

ปัจจุบันด้วยภาวะสังคมที่ตึงเครียด ผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งที่แพทย์พบมากขึ้นเรื่อยๆ คือ ผู้ป่วยทางจิต โดยเฉพาะภาวะซึมเศร้า ซึ่งการรักษาที่มีการพัฒนาตามไปด้วย ยากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) และ monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) เป็นยาต้านอาการซึมเศร้าซึ่งได้รับการพัฒนาขึ้นมาใหม่ โดยทำให้ผลข้างเคียงที่มีอยู่ในกลุ่ม tricyclic antidepressants เช่นฤทธิ์ anticholinergic และผลต่อหัวใจซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง sodium channel ลดลง แต่ยาที่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดอื่นขึ้น ซึ่งสามารถเกิดได้จากการกินยาเกินขนาด หรือกินร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เสริมกันที่นั่นก็คือ "serotonin syndrome"

Serotonin syndrome คืออะไร

Serotonin syndrome เป็นภาวะอันไม่พึงประสงค์ของยาหลังจากผู้ป่วยได้รับยากกลุ่ม SSRIs ทำให้มีการเชื่อมร่วมกับมีระบบประสาทอัตโนมัติทำงานผิดปกติ (autonomic dysfunction) และมีกล้ามเนื้อเคลื่อนไหวผิดปกติหรือแข็งเกร็ง เชื่อว่าในกลไกทำให้เกิด serotonin syndrome ของยา SSRIs ก่อให้เกิดภาวะคั่งเกินของสารสื่อประสาท serotonin บริเวณส่วนต่อเชื่อมเซลล์ประสาท (synapse) ก่อให้เกิดการกระตุ้นของ serotonin receptors โดยเฉพาะชนิด 5-HT_{1A} ซึ่งอยู่ที่ central grey nuclei และ medulla ส่วนหน่วยที่ 5-HT₂ ก่อผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการรับรู้และพฤติกรรม (cognition and behavior) การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system) และระบบประสาทสั่งงานกล้ามเนื้อ (neuromuscular activity)

Serotonin syndrome มีโอกาสพบได้บ่อยแค่ไหน

ภาวะ serotonin syndrome พบได้ไม่บ่อยนักในปัจจุบัน แต่

เชื่อว่าแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามความนิยมในการใช้ยา SSRIs และ MAOIs อย่างไม่รู้ดี ในรายที่รุนแรงทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

Serotonin receptor และ serotonin neurotransmitter

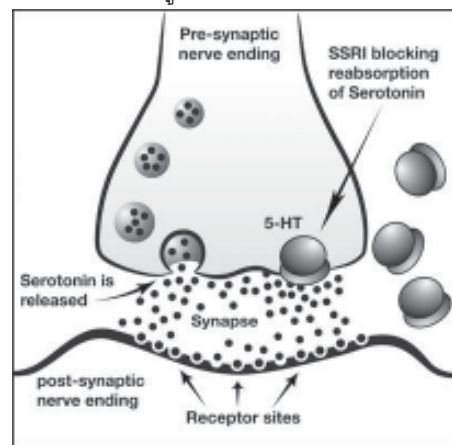
Serotonin receptor มักใช้ตัวย่อว่า 5-HT ซึ่งก็คือ 5-hydroxytryptamine receptor ซึ่งไม่ได้มีเฉพาะแต่ 5-HT_{1A} และ 5-HT₂ ตามที่กล่าวไปแล้ว เพราะมีถึง 4 กลุ่มด้วยกัน ได้แก่ 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ ในแต่ละกลุ่มมีเบงกลุ่มย่อยๆ เช่น 5-HT_{1A} ก็เป็นกลุ่มย่อยของ 5-HT₁ เป็นต้น

Serotonin receptor จะมียูทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและนอกระบบประสาทส่วนกลาง โดยจะอยู่ที่ระบบทางเดินอาหารและเส้นเลือด ซึ่งที่สมองมีเพียง 2% แต่เป็นส่วนสำคัญเพราะควบคุมการทำงานของทั้งร่างกาย พบว่า serotonin receptor อยู่ที่ dopaminergic neuron อีกด้วย ดังนั้นสารสื่อประสาท serotonin สามารถกระตุ้นให้ dopamine ออกมาทำงานได้

นอกจากนี้สารสื่อประสาท serotonin ยังสามารถออกฤทธิ์เหมือนกับสารสื่อประสาทอื่น เช่น norepinephrine และ GABA อีกด้วย

Serotonin มีมากได้อย่างไร

ในภาวะปกติ (ดังรูป) เมื่อเส้นประสาทถูกกระตุ้น สารสื่อประสาท serotonin จะถูกปล่อยออกมาจากปลายประสาท เมื่อไป



ที่มา Neal CR et al. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn: A Meta-Analysis. J Perinatol 2005;25:595-604.

จับกับ serotonin receptor แล้วออกฤทธิ์ตามชนิดของเซลล์ประสาท และสารสื่อประสาท serotonin ที่เหลือจะถูกดึงกลับเข้าปลายประสาท ส่วนที่ปล่อยสารสื่อประสาท หลังจากนั้น serotonin จะถูกทำลายด้วย monoamine oxidase enzyme (MAO) วงจรเช่นนี้ก่อให้เกิดการทำงานที่สมดุล หากแต่มีภาวะใดก็ตามที่มีผลกระทบต่อการทำงานดังกล่าวเป็นผลให้ serotonin activity มากขึ้น ซึ่งจากการศึกษาพบว่า ส่วนใหญ่เกิดจากยาโดยออกฤทธิ์แตกต่างกันไปดังตารางที่ 1

โดยที่ส่วนใหญ่เกิดจากการใช้ยาดังกล่าวมากเกินไปขนาดหรือใช้ยาดังกล่าวร่วมกันสองตัวขึ้นไป มีการศึกษาที่ใช้ร่วมกันแล้วก่อให้เกิด serotonin syndrome ดังตารางที่ 2

ลักษณะของผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ เป็นอย่างไร

อาการที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์หรืออาการตรวจพบ จะแบ่งเป็น 3 กลุ่มอาการได้แก่

1. อาการของกล้ามเนื้อ (neuromuscular activity)
2. อาการที่เกิดจากระบบประสาทอัตโนมัติทำงานมากเกินไป (autonomic nervous over activity)
3. การรับรู้และพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง (cognitive-behavioral changes)

ดังรายละเอียดอาการที่พบบอຍในตารางที่ 3

ตารางที่ 1 Drugs that Affect Serotonin Levels

เพิ่มการสร้างของสารสื่อประสาท serotonin			
L-tryptophan			
ลดการทำลายสารสื่อประสาท serotonin			
isocarboxazid	phenelzine	selegiline	tranylcypromine
เพิ่มการหลั่งสารสื่อประสาท serotonin			
amphetamines	cocaine	reserpine	
ยับยั้งการกลับเข้าปลายประสาทของสารสื่อประสาท serotonin			
amitriptyline	clomipramine	desipramine	doxepin
imipramine	nortriptyline	protriptyline	fluvoxamine
fluoxetine	paroxetine	nefazadone	sertraline
trazodone	amphetamines	cocaine	dextromethorphan
mepiridine	venlafaxine		
ออกฤทธิ์จับกับ serotonin receptor โดยตรง			
bupirone	lysergic acid	diethylamide(LSD)	sumatriptan
เพิ่มฤทธิ์ serotonin activity แบบไม่จำเพาะ			
lithium			
Dopamine agonists			
amantadine	bromocriptine	bupropion	levodopa
pergolide	pramipexole		

ตารางที่ 2 ยาทางจิตเวชที่มีรายงานการเกิด serotonin syndrome (ยกเว้นยากลุ่ม irreversible MAOI)

clomipramine-lithium	clomipramine-alprazolam	sertraline-clomipramine
sertraline-nortriptyline	sertraline-fentanyl	paroxetine-dextromethorphan
paroxetine-trazodone	moclobemide-clomipramine	moclobemide-imipramine
moclobemide-citalopram	moclobemide-pethidine	fluoxetine-lithium
fluoxetine-carbamazepine	fluoxetine-pentazocine	fluoxetine-sertraline

จะวินิจฉัยได้อย่างไร

1. ประวัติการได้รับยา

ผู้ป่วยต้องมีประวัติเพิ่งได้รับยาหรือเพิ่มขนาดยาที่มีผลต่อการทำงานของ serotonin ก่อนเกิดอาการโดยเฉพาะภายในช่วง 24 ชั่วโมงที่ผ่านมาให้คิดถึง serotonin syndrome เนื่องจาก serotonin syndrome มักจะเกิดได้เร็ว

2. จากอาการของผู้ป่วย

เนื่องจากเป็นอาการที่ไม่จำเพาะเจาะจง ดังนั้นการวินิจฉัยจึงค่อนข้างท้าทาย โดยเฉพาะถ้าอาการน้อยๆ (mild case) แพทย์อาจคิดว่าเป็นเพราะอาการทางจิตที่แยลงได้ และต้องแยกสาเหตุอื่นออกไปก่อน ซึ่งมีแนวทางการวินิจฉัยคือ

- อาการกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (muscle rigidity) หากพบว่ามีอาการแข็งเกร็งในส่วนของขามากกว่าแขนและเป็นทั้งสองข้างช่วยให้คิดถึง serotonin syndrome มากได้แต่หากเป็นแบบเฉพาะที่ (foot rigidity) หรือเป็นข้างเดียว ควรคิดถึงสาเหตุอื่นร่วมด้วย

- อาการชักในผู้ป่วย serotonin syndrome มักเป็นการชักแบบทั่วร่างกาย (generalized) และจะหยุดชักเร็ว มักไม่มีลักษณะเป็น status epilepticus

- หากมีภาวะอุณหภูมิร่างกายสูงเกิน (hyperthermia) แสดงถึงความรุนแรงของโรคชนิดปานกลางขึ้นไป

3. การแยกสาเหตุอื่นออกไป

เช่นการติดเชื้อในระบบประสาท, malignant hypothermia, thyroid storm, pheochromocytoma และภาวะเป็นพิษจากยาในกลุ่ม

anticholinergic, strychnine และที่สำคัญซึ่งแยกกันได้ง่ายคือ neuroleptic malignant syndrome เป็นต้น

มีอะไรที่ช่วยยืนยันการวินิจฉัยหรือไม่

การวินิจฉัยใช้ประวัติและอาการของผู้ป่วยเป็นหลัก ไม่มีการตรวจสืบค้นทางห้องปฏิบัติการใดๆ ที่จะช่วยยืนยันการวินิจฉัยได้ แต่จะใช้ช่วยแยกสาเหตุอื่นออกไปมากกว่าได้แก่ serum chemistry tests, drug level, CSF analysis, เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง เป็นต้น

การแยกโรค serotonin syndrome และ neuroleptic malignant อาศัยข้อมูลทางด้านคลินิก ดังตารางที่ 4

จะทำการรักษาผู้ป่วยอย่างไร

การดูแลใช้หลักการ 3 ข้อ

1. หยุดยาที่คิดว่าเป็นสาเหตุทันที

2. การดูแลรักษาแบบประคับประคอง

กรณีมีอาการเกร็งแข็งของกล้ามเนื้อหรืออาการชัก มีการศึกษาพบว่า lorazepam และ diazepam ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม benzodiazepine ได้ผลดีในการควบคุมอาการ myoclonus และยังช่วยลดภาวะ hyperthermia อีกด้วย โดยออกฤทธิ์แบบไม่เฉพาะเจาะจงต่อฤทธิ์ serotonin (nonspecific antiserotonergists) แต่หากอาการไม่ดีขึ้น อาจให้ยาคลายกล้ามเนื้อเช่น dantrolene ได้โดยให้ 0.5-2.5 mg/kg

ตารางที่ 3 Symptoms Associated with Serotonin Syndrome

1. Mental status changes	
Confusion (51%)	Agitation (34%)
Hypomania (21%)	Anxiety (15%)
Coma (29%)	
2. Motor Abnormalities	
Myoclonus (58%)	Hyperreflexia (52%)
Muscle rigidity (51%)	Restlessness (48%)
Tremor (43%)	Ataxia/incoordination (40%)
Shivering (26%)	Nystagmus (15%)
Seizures (12%)	
3. Autonomic nervous overactivity	
Diaphoresis (45%)	Unreactive pupils (20%)
Tachypnea (26%)	Hyperpyrexia (45%)
4. Cardiovascular	
Sinus tachycardia (36%)	Hypertension (35%)
Hypotension (15%)	
5. Gastrointestinal	
Nausea (23%)	Diarrhea (8%)
Abdominal pain (4%)	Salivation (2%)

เข้าเส้นเลือดทุก 6 ชั่วโมง โดยขนาดสูงสุดที่ 10 mg/kg/day หรือ 50-100 mg วันละ 2 ครั้ง

3. การให้ยาต้าน serotonin (serotonin antagonist)

Cyproheptadine ออกฤทธิ์เป็น nonspecific 5-HT₁ และ 5-HT₂ receptor antagonist เป็นยาต้านฤทธิ์ serotonin ที่ดีที่สุด บางรายงานแนะนำให้ใช้ในขนาด 4-8 mg ให้ได้ทุก 2-4 ชั่วโมง โดยขนาดทั้งหมดไม่เกิน 0.5 mg/kg/day โดยต้องระมัดระวังอาการ anticholinergic จากการมีฤทธิ์ต้าน muscarinic cholinergic receptor จึงแนะนำให้เริ่มให้จากขนาด 4-8 mg ก่อนแล้วสังเกตอาการ 2 ชั่วโมง หากอาการยังไม่ดีขึ้นให้กินซ้ำในขนาดที่ให้ครั้งแรก แล้วดูการตอบสนอง ต่อยา cyproheptadine หากไม่ดีขึ้นอีก แสดงว่า cyproheptadine ไม่ช่วยให้ผู้ป่วยดีขึ้นแล้วควรเปลี่ยนเป็น ยานชนิดอื่นต่อไป แต่หากอาการดีขึ้น ให้ใช้ยาต่อในขนาด 4 mg ทุก 6 ชั่วโมง โดยให้ต่อไปจนครบ 2 วัน เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (recurrence)

ยาอื่นๆ ได้แก่

Propranolol ซึ่งออกฤทธิ์เป็น 5-HT_{1A} antagonist

Methylsergide โดยออกฤทธิ์เป็น nonspecific 5-HT₁, 5-HT₂ antagonist

การดำเนินโรค

โดยปกติอาการจะดีขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 24 ชั่วโมงหลังหยุดยาที่เป็นสาเหตุ ผู้ป่วย 1 ใน 4 มีความจำเป็นต้องได้รับการดูแลโดยใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจ อัตราการตายประมาณ 11 % โดยมักเสียชีวิตจาก 2 สาเหตุหลัก คือ

ภาวะอุณหภูมิร่างกายสูงเกิน (hyperthermia) และภาวะไตวายหลังการสลายตัวของกล้ามเนื้อ (rhabdomyolysis)

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin Syndrome: Presentation of 2 Cases and Review of the Literature. *Medicine*. 2000;79(4):201-209.
2. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-and Serotonin Syndrome. Wikipedia, the free encyclopedia. Serotonin syndrome
3. Tintinalli JE, et al (ed). Newer antidepressants and serotonin syndrome. In: Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 6th edition. New York:McGraw-Hill; 2004:1033-1039.
4. Nolan S, Scoggin JA. Serotonin Syndrome: Recognition and Management. Available from: URL: <http://www.uspharmacist.com/oldformat.asp?url=newlook/files/feat/acf2fa6.htm>
5. Stork CM. Serotonin reuptake inhibitors and atypical antidepressants. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoftman RS, Howland MA, Lewm NA, Nelseon LS ed., Goldfrank's Toxicologic Emergency. 8th edition. New York:McGraw-Hill; 2006:1070-1082.
6. Neal CR, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn: A Meta-analysis. *J Perinayol* 2005;25:595-604.



ตารางที่ 4 Comparison of Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) and Serotonin Syndrome (SS)

	NMS	SS
Historical Diagnostic Clue		
Inciting drug pharmacology	Dopamine antagonist	Serotonin agonist
Time course of initiation of symptoms after exposure	Days to weeks	Hours
Duration of symptoms	Days to 2 weeks	Usually 24 hour
Symptoms		
Autonomic instability	+++	+++
Fever	+++	+++
Altered mental status (depression/confusion)	+++	+++
Altered mental status (agitation/hyperactivity)	+++	+
Lead pipe rigidity	+++	+
Tremor, hyperreflexia, myoclonus	+	+++
Shivering	-	+++
Bradykinesia	+++	-

- not found; + rare finding; +++ common finding

ที่มา Stork CM. Serotonin reuptake inhibitors and atypical antidepressants. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoftman RS, Howland MA, Lewm NA, Nelseon LS ed. Goldfrank's Toxicologic Emergency. 8th edition. New York:McGraw-Hill; 2006:1070-1082.