

+

+

+

+



ฉบับที่ 3

ฉบับที่ 3 เดือน กรกฎาคม-กันยายน พ.ศ. 2551
ศูนย์พิษวิทยา ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

POISON & DRUG

July-September 2008 Vol.16, No.3

INFORMATION BULLETIN

จุฬารพิษวิทยา เดือนกรกฎาคม-กันยายน พ.ศ. 2551 ปีที่ 16 ฉบับที่ 3
ศูนย์พิษวิทยา ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

สารเมลามีน ในนมผงที่เป็นพิษ..... 3

พิษจากกระสุนปืน..... 5

ภาวะพิษจากยากลุ่ม β -BLOCKERS และ

กลุ่ม CALCIUM CHANNEL BLOCKERS..... 9

“สารเมลามีน” ในนมผงที่เป็นพิษ

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชัย วัฒนกุล

ในช่วงนี้ เราคงได้ข่าวเกี่ยวกับเด็กในประเทศจีนเกิดการเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากการกินนมผงซึ่งถูกเจือปนด้วยสารเมลามีน (melamine) อุบัติการณ์นี้มีผลกระทบไม่เฉพาะในประเทศจีนเท่านั้น แต่มีผลเกี่ยวเนื่องไปทั่วโลก โดยเฉพาะประเทศที่มีการนำเข้าผลิตภัณฑ์นมจากประเทศจีน เราจึงควรมาทำความเข้าใจเกี่ยวกับสารเมลามีนกันดีกว่า

สารเมลามีน (melamine) คืออะไร

เมลามีน เป็นสารอนินทรีย์ซึ่งประกอบด้วยคาร์บอนและไนโตรเจนดังรูปที่ 1 ทางด้านเคมีถือว่าเป็น trimer ของสาร cyanamide เมื่อพิจารณาตามโครงสร้างทางเคมีพบว่าเมลามีนมี nitrogen เป็นส่วนประกอบถึงประมาณ 66%

สารเมลามีนได้จากการสังเคราะห์ทางเคมี ส่วนร่างกายมีสารเมลามีนนอกจากการกินเข้าไปแล้ว ยังอาจจะเกิดจากที่ร่างกายได้รับสารชื่อ cyromazine ซึ่งใช้เป็นสารป้องกันกำจัดแมลงที่ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการสร้าง chitin ของแมลง (chitin synthesis inhibitors) และสารป้องกันกำจัดเห็บไร (acaricide) โดยการ metabolized สาร cyromazine จะให้เป็นสารเมลามีนในร่างกาย

สารเมลามีน เมื่อทำปฏิกิริยากับ formaldehyde จะได้เป็นเมลามีนเรซิน ซึ่งเป็นพลาสติกทนความร้อนชนิดหนึ่งที่น่ามาเป็นภาชนะบรรจุอาหารต่างๆ ส่วน sulfonated melamine formaldehyde จะเป็นส่วนผสมของคอนกรีตทำให้ทนทานต่อสิ่งแวดล้อมมากขึ้น

สารเมลามีนเมื่อกินเข้าร่างกายจะไม่ถูก metabolized และถูกขับออกทางปัสสาวะอย่างรวดเร็ว มีค่าครึ่งชีวิตในเลือดประมาณ 3 ชั่วโมง โดยทั่วไปแล้วสารเมลามีนจัดเป็นสารที่ไม่มีพิษ (non-toxic substance) เนื่องจากค่า lethal dose 50 (LD₅₀) เมื่อกิน

เท่ากับ 3,161 มก./กก.ในสัตว์ทดลอง ฉะนั้น การกินสารเมลามีนครั้งเดียวโอกาสก่อให้เกิดโรคเป็นไปได้น้อย

สารอีกชนิดหนึ่งที่จะขอแนะนำให้รู้จักในกรณีนี้คือกรดไซยานูริก

กรดไซยานูริก (Cyanuric acid)

เป็นสารประกอบของคาร์บอนและไนโตรเจน ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายสารเมลามีน (ดังรูป 1) กรดไซยานูริกนั้นนอกจากเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สารที่ใช้เป็นสารฆ่าเชื้อโรค (disinfectant) แล้วยังพบในขบวนการสังเคราะห์เมลามีนด้วย โดยถือเป็นสิ่งเจือปน (impurity) ของสารเมลามีน

กรดไซยานูริกจัดเป็นสารที่ไม่มีพิษเช่นเดียวกัน โดยมีค่า LD₅₀ ทางปากในสัตว์ทดลองเท่ากับ 7,700 มก./กก.

พิษจากสารเมลามีน

การศึกษาในสัตว์ทดลองที่ได้รับสารเมลามีนเป็นเวลานาน 6 เดือน พบว่ามีอุบัติการณ์ของนิ่วที่ไตและภาวะปัสสาวะสูงข้น แต่ไม่มีพิษต่อดับ

พิษของเมลามีนและกรดไซยานูริก

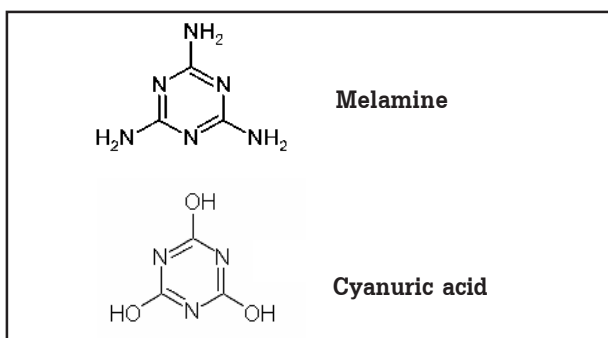
การศึกษาเทียบระหว่างเมื่อสัตว์ทดลองได้รับสารเมลามีนหรือกรดไซยานูริก หรือได้รับสาร 2 ชนิดรวมกัน เป็นเวลานาน 6 สัปดาห์ พบว่าสารเมลามีนหรือกรดไซยานูริกอย่างเดียวไม่ก่อให้เกิดความผิดปกติใดๆต่อไต แต่เมื่อได้รับสาร 2 ชนิดรวมกันจะทำให้เกิดผลึกของสารประกอบระหว่างเมลามีนและกรดไซยานูริกซึ่งไม่ละลายน้ำและเป็นพิษต่อเซลล์ท่อไต อย่างไรก็ตาม กลไกอย่างละเอียดของการเกิดนิ่วที่ไตและภาวะไตวายยังไม่ทราบแน่ชัด

ปรากฏการณ์ที่บ่งชี้ว่ามีภาวะเป็นพิษจากสารเมลามีนเกิดขึ้น

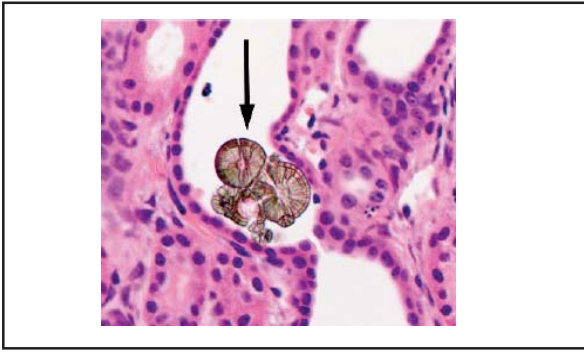
ในปีพ.ศ. 2550 อุบัติการณ์การเกิดนิ่วที่ไตและไตวายในแมวและสุนัขในทวีปอเมริกาเหนือสูงขึ้น พบว่าสัตว์เหล่านี้กินอาหารสัตว์ที่มาจากโรงงานในประเทศจีน การสอบสวนโรคและการตรวจสอบอาหารเหล่านี้พบว่ามีผงเมลามีนปนอยู่ การตรวจซากสัตว์ที่เสียชีวิตพบผลึกของสารประกอบระหว่างเมลามีนและกรดไซยานูริกอยู่ในท่อไต (distal renal tubules) ดังรูปที่ 2 เป็นผลให้มีการเรียกคืนผลิตภัณฑ์อาหารสัตว์ที่ผลิตจากประเทศจีนจำนวนมากในปีที่แล้ว เนื่องจากมีการเจือปนของสารเมลามีนและกรดไซยานูริก

เหตุการณ์นมผงเจือปนสารเมลามีน

อุบัติการณ์ของการเกิดนิ่วที่ไตและไตวายในเด็กทารก



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของเมลามีนและกรดไซยานูริก



รูปที่ 2 ผลึกของสารประกอบระหว่างเมลามีนและกรดไซยานูริก ที่อยู่ในท่อไต (จาก Brown CA, et al. J Vet Diagn Invest 2007; 19: 525-31.)

เพิ่มขึ้นอย่างมากในประเทศจีนในปีนี้ เด็กส่วนใหญ่อายุน้อยกว่า 18 เดือนและเด็กเหล่านี้ได้รับการเลี้ยงดูด้วยนมผง การสอบสวนพบว่า มีผลิตภัณฑ์นมและนมผงสำหรับทารกที่มีการเจือปนสารเมลามีนหลายชนิด โดยมีบริษัทต้นตอคือ Sanlu (กวาง 3 ตัว), Mengniu, Yili และ Yashili ในวันที่ 22 กันยายน 2551 มีทารกป่วย 53,000 ราย มากกว่า 12,800 รายต้องได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล และทารก 4 คนเสียชีวิตจากนิ้วที่ไตและไตวาย

มีการปนเปื้อนสารเมลามีนในนมได้อย่างไร

ขณะนี้เชื่อว่า เป็นความตั้งใจนำเอาสารเมลามีนมาผสมเจือปน (adulterate) ในผลิตภัณฑ์นม ซึ่งเมื่อตรวจวัดหาปริมาณโปรตีนแล้ว จะพบเสมือนหนึ่งว่าผลิตภัณฑ์นมนั้นมีปริมาณโปรตีนสูง เนื่องจากวิธีการวิเคราะห์ปริมาณโปรตีนในอาหารที่เชื่อกันคือ “Kjeldahl protein test” หรือ “Dumas protein test” เป็นการวัดหาปริมาณไนโตรเจนแล้วคำนวณกลับเป็นปริมาณโปรตีน ฉะนั้นสารเมลามีนซึ่งมีไนโตรเจนจำนวนมากจึงให้ผลบวกเทียม เชื่อว่าสารเมลามีนที่นำมาผสมในผลิตภัณฑ์นม นั้นจะเป็นสารเมลามีนที่มีราคาถูกจึงจะคุ้มกับการนำมาเจือปนในผลิตภัณฑ์นม สารเมลามีนนั้นจึงเป็นเมลามีนที่มีเกรดต่ำกว่าเกรดที่ใช้ในอุตสาหกรรมทั่วไปและเป็นสาเหตุให้มีการไตไซยานูริกซึ่งถือเป็นสารเจือปน ปนเปื้อนมากับสารเมลามีนด้วย

อีกสมมุติฐานหนึ่งเชื่อว่าสารเมลามีนในนมเกิดจากมีสารป้องกันกำจัดแมลง cyromazine อยู่ในห่วงโซ่อาหารของจีน เนื่องจากชาวจีนนิยมใช้สารชนิดนี้มาเป็นเวลานาน และสาร cyromazine สามารถถูก metabolized ในพืชและสัตว์ให้กลายเป็นสารเมลามีนได้

จะสามารถตรวจหาสารเมลามีนในอาหารและคนได้อย่างไร

สารเมลามีนในอาหาร สามารถตรวจหาได้ด้วยเครื่องมือ high performance liquid chromatography (HPLC) แต่ในคนยังไม่มีวิธีการตรวจหาสารเมลามีนหรือตัวแทนของมันในเลือดหรือในปัสสาวะของคน

การวินิจฉัยภาวะเป็นพิษจากสารเมลามีนทำได้อย่างไร

ขณะนี้การวินิจฉัย คงยังต้องอาศัยข้อมูลทางคลินิกเป็นหลัก กล่าวคือ ผู้ป่วยเด็กที่มีประวัติกินผลิตภัณฑ์นมซึ่งผลิตในประเทศ

จีนและมีอาการของนิ้วที่ไต หรือมีการทำงานของไตลดลง จะต้องสงสัยว่า**อาจจะ**เป็นภาวะเป็นพิษจากสารเมลามีน ซึ่งต้องการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อพิสูจน์ต่อไป

อย่างไรก็ตาม ในขณะนี้ยังไม่มีผู้ป่วยรายใดในประเทศไทยที่ต้องสงสัยว่าป่วยจากสารเมลามีน

จะทราบได้อย่างไรว่าผลิตภัณฑ์นมที่ใช้มีการปนเปื้อนสารเมลามีน

ขณะนี้กระทรวงสาธารณสุขโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ได้เก็บตัวอย่างนมมาตรวจสอบแล้ว ยังไม่พบผลิตภัณฑ์ใดที่มีสารเมลามีนปนเปื้อนเกินกำหนดมาตรฐาน ซึ่งในประเทศไทยตั้งไว้ที่น้อยกว่า 5 ppm สำหรับรายละเอียดว่าผลิตภัณฑ์ชนิดใดได้ผ่านการตรวจสอบแล้วสามารถสอบถามได้ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา **ทางโทรศัพท์ 02-590-7000**

หรือที่ **website URL: <http://www.fda.moph.go.th/>**

ในระหว่างนี้ควรปฏิบัติอย่างไร

เราควรตระหนักถึงอันตรายและอุบัติเหตุการฉี่ที่เกิดขึ้นแต่ไม่ตระหนักจนเกินไปกว่าเหตุ เพียงแต่ตรวจสอบผลิตภัณฑ์นมที่บริโภคอยู่ หากเป็นผลิตภัณฑ์ที่มาจากประเทศที่มีการปนเปื้อนสารเมลามีนอยู่ก็ควรหลีกเลี่ยงการบริโภคไปก่อน เปลี่ยนไปใช้ผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการตรวจสอบจาก อย. แล้วแทน และติดตามข่าวสารจาก อย. เป็นระยะๆต่อไป หากมีอาการที่สงสัยควรไปพบและปรึกษาแพทย์

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Wikipedia. Melamine. [online]. 2008 [cited 2008 Oct 3]. Available from: [URL:http://www.en.wikipedia.org/wiki/Melamine.html](http://www.en.wikipedia.org/wiki/Melamine.html)
2. Wikipedia. 2008 Chinese milk scandal. [online]. 2008 [cited 2008 Oct 3]. Available from: [URL:http://www.en.wikipedia.org/wiki/2008_baby_milk_scandal.html](http://www.en.wikipedia.org/wiki/2008_baby_milk_scandal.html)
3. Community updates. Melamine and cyanuric acid - the apparent crystals [online]. 2008 [cited 2008 Oct 3]. Available from: [URL:http://www.vin.com/Promo/News/RecallMelamine.html](http://www.vin.com/Promo/News/RecallMelamine.html)
4. WHO. Melamine and cyanuric acid: toxicity, preliminary risk assessment and guidance on levels in food. 25 Sep 2008.
5. Puschner B, Poppenga RH, Lowenstine LJ, Filigenzi MS, Pesavento PA. Assessment of melamine and cyanuric acid toxicity in cats. J Vet Diagn Invest. 2007;19(6):616-24.
6. Cianciolo RE, Bischoff K, Ebel JG, Van Winkle TJ, Goldstein RE, Serfilippi LM. Clinicopathologic, histologic, and toxicologic findings in 70 cats inadvertently exposed to pet food contaminated with melamine and cyanuric acid. Journal of the American Veterinary Medical Association. 2008;233(5):729-37.
7. Brown CA, Jeong KS, Poppenga RH, Puschner B, Miller DM, Ellis AE, et al. Outbreaks of renal failure associated with melamine and cyanuric acid in dogs and cats in 2004 and 2007. J Vet Diagn Invest. 2007;19(5):525-31.

พิษจากกระสุนปืน

นายแพทย์กฤษณ์ ลิ้มสวัสดิ์

โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ เชียงใหม่

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชัย วนานกุล

ในช่วงทศวรรษ 1970 ภาวะพิษจากตะกั่ว (lead poisoning หรือ plumbism) เป็นภาวะที่ทั่วโลกตื่นตัวและให้ความสนใจ มีเด็กจำนวนมาก โดยเฉพาะในกลุ่มประเทศอุตสาหกรรม มีอาการผิดปกติทางสมอง (encephalopathy) และเสียชีวิตเนื่องจากได้รับสารตะกั่วจากการปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อมทั้งขณะอยู่ในครรภ์และหลังคลอด ทำให้มีการลดการใช้สารตะกั่วในหลายๆ แห่ง โดยเฉพาะน้ำมันเชื้อเพลิง

ในปัจจุบัน ภาวะพิษจากตะกั่วจึงเกิดขึ้นเป็นส่วนใหญ่กับคนที่ประกอบอาชีพที่ต้องสัมผัสกับสารตะกั่ว โดยคนกลุ่มดังกล่าวสามารถจะตรวจได้ง่ายและให้การรักษได้ตั้งแต่ต้น ต่างจากภาวะพิษจากตะกั่วที่เกิดขึ้นจากการมีกระสุนปืนค้างอยู่ในร่างกายหลังจากถูกปืนยิง ซึ่งมีรายงานอยู่เรื่อยๆ เป็นระยะๆ และมักจะมาพบแพทย์เมื่อมีอาการรุนแรงแล้ว องค์ความรู้ในแง่มุมดังกล่าวก็มีจำกัด เนื่องจากมีปริมาณผู้ป่วยไม่มากนัก จึงเป็นเรื่องที่น่าสนใจจะทำให้การดูแลรักษาผู้ที่มีการกระสุนปืนค้างอยู่ในร่างกายอย่างไร บทความนี้จะกล่าวถึงข้อมูลในแง่มุมดังกล่าว

ปัจจัย และระยะเวลาที่เกิดพิษจากตะกั่วหลังจากถูกปืนยิง

กลไกในการดูดซึมตะกั่วจากกระสุนปืนที่ค้างอยู่ในร่างกายยังไม่ทราบแน่ชัดเนื่องจากมีหลายปัจจัยเข้ามาเกี่ยวข้อง ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการดูดซึมตะกั่ว และระยะเวลาการเกิดพิษจากตะกั่ว ได้แก่

1. พื้นที่ผิวสัมผัสของกระสุนปืน ระยะเวลาโดยเฉลี่ยที่เกิดพิษจากตะกั่ว หลังจากถูกยิง สำหรับกระสุนปืนลูกซอง (buckshot) ประมาณ 8 เดือน สะเก็ดกระสุนปืนใหญ่ (shrapnel) ประมาณ 10 ปี และกระสุนปืนลูกโดด (bullet) ประมาณ 17 ปี โดยทั้งนี้กระสุนปืนชนิดเดียวกันแต่พื้นที่ผิวสัมผัสแตกต่างกันอาจทำให้ระดับตะกั่วในเลือดแตกต่างกันได้ถึง 25.6%

2. บริเวณที่กระสุนปืนค้างอยู่บริเวณกระดูกที่หัก (bony fracture) อยู่ในไขข้อหรืออยู่ในข้อ (within synovial fluid) อยู่ในช่องเยื่อปอด (within pleural fluid) อยู่ในน้ำเลี้ยงสมองและไขสันหลัง

(within cerebrospinal fluid) และบริเวณที่มีเลือดมาเลี้ยงมาก (hypervascularity) เป็นบริเวณที่ดูดซึมตะกั่วจากกระสุนปืนได้มาก มีรายงานว่าเกิดภาวะพิษจากตะกั่วได้ในระยะเวลาเพียง 3 วันหลังจากถูกปืนยิง ผู้ป่วยดังกล่าวมีกระสุนปืนค้างอยู่ในบริเวณกระดูกที่หัก

3. ถุงน้ำ (pseudocyst) การเกิดถุงน้ำในบริเวณที่กระสุนปืนค้างอยู่ จะทำให้มีการดูดซึมตะกั่วจากกระสุนปืนได้มากยิ่งขึ้น ไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด จากการศึกษาในถุงน้ำ (pseudocyst fluid) พบว่ามีตะกั่ว ละลายอยู่ในปริมาณมาก และผนังของถุงน้ำ (pseudocyst wall) มักจะมีลักษณะทึบแสงรังสี (radiopaque) ซึ่งเกิดจากการสะสมของตะกั่วรูปแบบหนึ่ง

4. ชนิดของกระสุนปืน กระสุนปืนที่หุ้มทองแดง (coated or jacket bullet) จะมีโอกาสเกิดพิษจากตะกั่วได้น้อย

พิษจลนศาสตร์ (Toxicokinetics)

หลังจากตะกั่วถูกดูดซึม จะไปสะสมอยู่ในเลือด เนื้อเยื่อต่างๆ และกระดูก โดยสะสมที่กระดูกในปริมาณที่มากที่สุด กล่าวคือ 95% ของปริมาณตะกั่วทั้งหมดในผู้ใหญ่ และประมาณ 70% ในเด็กที่ยังมีการเจริญของกระดูก ตะกั่วที่สะสมในกระดูกมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ยาวนานหลายปีถึงหลายสิบปี ขึ้นกับอัตราการสร้างและซ่อมแซมกระดูก (bone turnover rate) เช่น ในเด็ก ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ วิทยุหมดประจำเดือน ตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร จะมีค่าครึ่งชีวิตของตะกั่วที่สะสมในกระดูกสั้นลง และมีระดับตะกั่วในเลือดสูงขึ้น

สำหรับในเลือดนั้น ตะกั่วจะจับกับเม็ดเลือดแดงสูงถึง 99% และมีเพียง 1% ที่ละลายอยู่ในพลาสมา สำหรับการแลกเปลี่ยนกับเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น ไต ตับ สมอง และไขกระดูก ตะกั่วในพลาสมาสามารถถูกขับออกทางไตได้อย่างรวดเร็ว โดยมีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย 30-36 วัน ในคนที่มีการทำงานของไตปกติ และยาวนานขึ้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงหรือได้รับสารตะกั่วติดต่อกันเป็นเวลานานรวมไปถึงผู้ป่วยที่มีการกระสุนปืนค้างอยู่ในร่างกาย

พยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology)

ตะกั่วเป็นโลหะหนักมีประจุเป็นบวก มีความสามารถสูงในการจับ (high affinity) กับประจุลบบน sulfhydryl group (SH group) ส่งผลให้เกิดการยับยั้ง SH group-dependent enzymes เช่น delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALA-D) และ ferrochelatase ในขบวนการสังเคราะห์ heme ทำให้เกิดความผิดปกติในการสร้างเม็ดเลือดแดง การยับยั้งเอนไซม์ erythrocyte pyrimidine specific, 5'-nucleotidase ในเม็ดเลือดแดงทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) และพบลักษณะ basophilic stippling จาก blood smear

ตะกั่วมีประจุเป็น divalent สามารถแย่งจับกับแคลเซียมได้ในหลายระบบ โดยเฉพาะระบบการหายใจใน mitochondria และระบบการนำไฟฟ้าในระบบประสาท นอกจากนี้ตะก้วยังมีผลต่อ nucleic acid เช่น DNA และ RNA โดยกลไกยังไม่ทราบแน่ชัด

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยภาวะพิษจากตะกั่วที่เกิดจากการมีกระสุนปืนค้างอยู่ในร่างกาย จะเริ่มรู้สึกว่ามีอาการผิดปกติเมื่อมีระดับตะกั่วสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับสารตะกั่วจากสิ่งแวดล้อมเป็นครั้งคราว (intermittent exposure) โดยอาจจะมึนระดับตะกั่วในเลือดสูงได้ถึง 350-500 µg/dL อาการที่เกิดขึ้นน่าจะมึนปัจจัยกระตุ้นอื่นได้แก่ภาวะที่มีผลต่อกระดูก (เช่น acidosis, hyperparathyroidism) ภาวะที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง (เช่น viral meningitis) หรือทั้งสองภาวะรวมกัน (เช่น hyperthyroidism, acute infection) ปัจจัยกระตุ้นอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องแต่ยังไม่แน่ชัด เช่น การดื่มสุราอาจจะกระตุ้นให้ระดับตะกั่วในเลือดสูงขึ้นจนเกิดอาการทางคลินิกได้จากการกระจายตัวออกมาจากกระดูกและเนื้อเยื่อต่างๆ

อาการของผู้ป่วยภาวะพิษจากตะกั่วมีได้ตั้งแต่อาการไม่รุนแรง เช่น เบื่ออาหาร ปวดท้อง ซึ่งส่วนใหญ่มักเป็นอาการที่ไม่จำเพาะ (non-specific symptoms) จนถึงอาการรุนแรงมาก เช่น ภาวะซีด (anemia), nephropathy, encephalopathy หรือชัก (seizure) ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับระยะเวลา และระดับตะกั่วในเลือด (ดังรูปที่ 1)

อาการและอาการแสดงในผู้ป่วยภาวะพิษจากตะกั่วที่เกิดจากกระสุนปืนค้างอยู่ในร่างกาย ที่พบได้บ่อย และมักเป็นอาการที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ ได้แก่

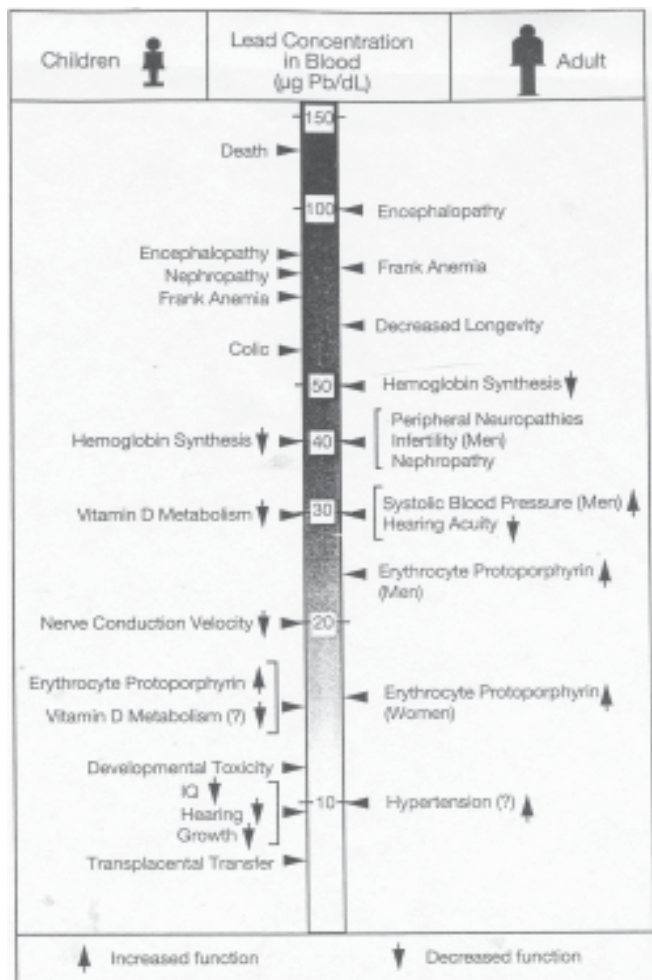
- อาการที่ไม่จำเพาะ เช่น อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ปวดเมื่อยเนื้อตัว ปวดข้อ เป็นต้น

- อาการปวดท้อง ซึ่งอาจจะเป็นลักษณะปวดบิดเป็นครั้งคราว (lead colic) หรือปวดรุนแรงลักษณะคล้าย peritonitis ก็ได้ และอาจจะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องผูกร่วมด้วย

- ภาวะซีด (anemia) โดยทั่วไปมักเกิดจากการสร้างเม็ดเลือดแดงลดลงจากการยับยั้ง ALA-D และ ferrochelatase แต่ส่วนหนึ่งอาจมีอาการของเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) ได้ จาก blood smear จะพบลักษณะ basophilic stippling ซึ่งปริมาณจะสัมพันธ์กับความรุนแรง

- Peripheral neuropathy มักมีอาการเด่นด้าน motor และเกิดกับเส้นประสาทที่ควบคุมกล้ามเนื้อ extensor มากกว่ากลุ่ม flexor ผู้ป่วยจึงมีอาการ wrist/foot drop กลไกเกิดจาก axonal degeneration

- Encephalopathy อาจมีอาการแบบค่อยเป็นค่อยไปจาก cognitive impairment จนถึงระดับความรู้สึกตัวลดลง (alteration of consciousness) และ coma หรืออาจจะเป็นแบบเฉียบพลันซึ่งมักจะมีอาการชัก (seizure)



รูปที่ 1 ผลของตะกั่วต่อเด็กและผู้ใหญ่ (ค่าต่ำสุดที่อาจทำให้เกิดอาการ) (จาก: Ellenhorn 1997 หน้า 1567)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจระดับตะกั่วในเลือด (blood lead level) เป็นการตรวจเพื่อวินิจฉัยภาวะพิษจากตะกั่ว และใช้สำหรับติดตามผลการรักษา การตรวจระดับตะกั่วจากเส้นผม บัสสาวะ หรือเนื้อเยื่ออื่นๆ จะไม่ค่อยแม่นยำ และเชื่อถือได้น้อย แต่การแปลผลระดับตะกั่วในเลือดก็ต้องแปลด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากจะบ่งบอกถึงการสัมผัส หรือดูดซึมสารตะกั่วในช่วง 2-3 สัปดาห์ที่ผ่านมา ไม่ได้บ่งบอกว่าผู้ป่วยเกิดภาวะพิษจากตะกั่ว สำหรับผู้ป่วยที่มีกระสุนปืนค้างอยู่ในร่างกาย มีอาการหรืออาการแสดง และตรวจพบระดับตะกั่วในเลือดสูง ถือว่ามีความสำคัญ และสัมพันธ์กับปริมาณตะกั่วที่สะสมอยู่ทั่วร่างกาย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ที่ควรส่งตรวจ เพื่อดูผลจากตะกั่ว ได้แก่ free erythrocyte protoporphyrin (FEP), complete blood count with blood smear, BUN, serum creatinine และ urinalysis

ส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่เลือกส่งตรวจเป็นกรณีขึ้นอยู่กับอาการผู้ป่วย ได้แก่

- Neurobehavioral testing ในผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านการรับรู้และความจำ (cognitive impairment) ซึ่งมักจะสัมพันธ์กับระดับตะกั่วในเลือดที่มากกว่า 80 µg/dL
- Sperm analysis ในผู้ป่วยที่มีปัญหาสืบพันธุ์
- Nerve conduction velocity testing ในผู้ป่วยที่มีปัญหาหรือสงสัยว่าจะมี polyneuropathy มักจะสัมพันธ์กับระดับตะกั่วในเลือดที่มากกว่า 80 µg/dL
- ภาพถ่ายทางรังสี (CT หรือ MRI) เพื่อดูตำแหน่งของกระสุนปืนสำหรับวางแผนการผ่าตัด ในกรณีที่กระสุนปืนอยู่ในตำแหน่งที่มีอวัยวะหรือโครงสร้างสำคัญ

การรักษา

การตัดสินใจให้การรักษาผู้ป่วยเด็ก พิจารณาตามแนวทางการรักษาของ CDC (ดังตารางที่ 1) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอาการทุกคนควรได้รับการรักษา ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการและมีระดับตะกั่วในเลือดระหว่าง 40-79 µg/dL และ FEP level มากกว่า 60 µg/dL อาจพิจารณาให้การรักษา ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความเสี่ยงของผู้ป่วยที่จะเกิดพิษจากตะกั่ว ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับตะกั่วในเลือดมากกว่า 80 µg/dl มักจะเกิดอาการพิษจากตะกั่วแล้ว

การรักษาที่สำคัญของภาวะพิษจากตะกั่วที่เกิดจากกระสุนปืนค้างอยู่ในร่างกาย คือการผ่าตัดเอากระสุนปืนออก ไม่มีหลักฐานแน่ชัดว่าจำเป็นต้องให้การรักษาด้วย chelating agent ก่อนการผ่าตัดหรือไม่

ตารางที่ 1 การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเด็กตามระดับตะกั่วในเลือดและคำแนะนำในการให้การดูแลรักษา

Class	Blood lead level (µg/dL)	Comment
I	≤9	Not considered to be lead-poisoned
IIA	10-14	May need to be rescreened frequently
IIB	15-19	Should receive more frequent screening
III	20-44	May need treatment
IV	45-69	Need treatment
V	≥70	Medical emergency, must begin treatment immediately

(ดัดแปลงจาก: CDC, Preventing lead poisoning in young children, October 1991 หน้า 3)

แต่ก็มีรายงานว่าระดับตะกั่วในเลือดเพิ่มสูงขึ้นและเกิดพิษจากตะกั่วได้ หลังจากการผ่าตัดเอากระสุนปืนออก ดังนั้นจึงแนะนำให้รักษาด้วย chelating agent จนระดับตะกั่วในเลือดต่ำกว่า 80 µg/dL จึงพิจารณาการผ่าตัด chelating agent ที่ใช้ในการรักษาภาวะพิษจากตะกั่ว ดังตารางที่ 2

การป้องกัน

มีผู้ป่วยจำนวนมากไม่น้อยที่เกิดพิษจากตะกั่วจากการมีกระสุนปืนค้างอยู่ในร่างกาย แต่ไม่ได้รับการวินิจฉัยและให้การรักษา เนื่องจากผู้ป่วยมักไม่สังเกตว่าตนเองมีอาการผิดปกติ จึงไม่ได้มาพบแพทย์ ดังนั้นการตรวจติดตามผู้ที่มีกระสุนปืนค้างอยู่ในร่างกายที่ยังไม่เกิดพิษจากตะกั่วจึงมีความสำคัญ

ในเด็กทุกคน แนะนำให้ตรวจระดับตะกั่วในเลือด ตั้งแต่พบว่า มีกระสุนปืนค้างอยู่ในร่างกาย ทุกเดือนจนครบ 3 เดือน และหลังจากนั้นทุกปี ส่วนในผู้ใหญ่แนะนำให้ตรวจระดับตะกั่วในเลือดเฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงสูงอันได้แก่ มีกระสุนปืนอยู่ในบริเวณที่มีการดูดซึมได้มาก เกิดถุงน้ำ (pseudocyst) หรือมีกระสุนปืนจำนวนมากค้างอยู่ในร่างกาย ระยะเวลาการตรวจติดตามระดับตะกั่วในเลือดขึ้นอยู่กับความเหมาะสมในแต่ละราย

การผ่าตัดเพื่อเอากระสุนปืนออกจากร่างกาย ไม่ได้แนะนำสำหรับทุกคน ต้องชั่งระหว่างความเสี่ยงในการเกิดพิษจากตะกั่วกับผลแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้จากการผ่าตัด ควรปรึกษาแพทย์ พิษวิทยา (toxicologist) และศัลยแพทย์ เพื่อพิจารณาถึงผลดีและผลเสีย (risk and benefit) ส่วนในรายที่ต้องได้รับการผ่าตัดอยู่แล้ว

ตารางที่ 2 ขนาดยาและคำแนะนำของ chelating agent ในการรักษาผู้ป่วยภาวะพิษจากตะกั่ว

Drug and dose	Comment
<p>Calcium disodium edetate (Calcium Disodium Versenate) 50-75 mg/kg/day IV infusion over 8-24 hrs IM in 2-6 divided dose For 5 days or extension</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mixing with lidocaine for IM dose - Associate with redistribution of lead to brain, increase risk of encephalopathy or worsen symptoms of encephalopathy - Available in Thailand
<p>Dimercaprol (British antilewisite; BAL) 3-5 mg/kg/dose up to 7 mg/kg/dose in severe case IM every 4-6 hrs</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 1st chelator in encephalopathy - Usually combine with calcium disodium edetate - Painful injection and potential adverse events (fever, nausea, vomiting, headache, sterile abscess) - Avoid in G-6-PD deficiency
<p>Succimer (2,3-dimercaptosuccinic; DMSA) 10 mg/kg/dose PO every 8 hrs for 5 days then every 12 hrs up to 2 wks</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No redistribution of lead to brain - Lower adverse effects, compared with BAL (?) - Only drug approved by US FDA - Few evidence or reports
<p>D-Penicillamine 25-35 mg/kg/day PO in 3-4 divided dose</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Over 30 yrs use - Not effective as calcium disodium edetate - Can be given over long period (up to months) - Mainly for children with blood lead level < 45 µg/dL - Available in Thailand

เช่นกระดูกหัก ควรเอากระดูกที่พบและเอาออกได้ง่ายออกให้หมด
โดยเฉพาะกระดูกสันหลังที่ค้างอยู่ในข้อ

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Ellenhorn MJ. In: Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J, editors. *Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*. 2nd ed. Baltimore: William & Wilkins; 1997.p.1563-79.
2. Linden MA, Manton WI, Stewart RM, Thal ER, Feit H. Lead poisoning from retained bullets: pathogenesis, diagnosis, and management. *Ann Surg* 1982;195(3):305-13.
3. Kristin Wenger. Lead poisoning prevention & treatment updated. *Lead Newslett* 2006;2(1):1-3.
4. Gerhardsson L, Dahlin L, Knebel R, Schutz A. Blood lead concentration after a shotgun accident. *Environ Health Perspect* 2002; 110(1):115-7.
5. Valentine WN, Paglia DE, Fink K, Madokoro G. Lead poisoning: association with hemolytic anemia, basophilic stippling, erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency and intraerythrocytic accumulation of pyrimidines. *J Clin Invest* 1976;58(4):926-32.
6. CDC. Preventing lead poisoning in young children. USDHHS, October 1991;p.3.
7. John BE, Boatright D. Lead toxicity from gunshot wound. *South Med J* 1999;92(2):223-4.
8. Cory-Slechta DA, Weiss B, Cox C. Mobilization and redistribution of lead over the course of calcium disodium ethylenediamine tetraacetate chelation therapy. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;243(3):804-13.
9. Meggs WJ, Gerr F, Aly MH, Kierena T, Roberts DL, Shih R, et al. The treatment of lead poisoning from gunshot wounds with succimer (DMSA). *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32(4):377-85.



ภาวะเป็นพิษจากยากลุ่ม β -Blockers และ Calcium Channel Blockers

แพทย์หญิงเฉลิมพร เตียวศิริมงคล

แพทย์ประจำบ้าน กายวิद्याบูรศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิริยะ วรรณกุล

ยาในกลุ่ม β -blockers และ calcium channel blockers (CCBs) เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคของหัวใจและหลอดเลือด โดยใช้เป็นยาที่ควบคุมความดันโลหิต และรักษาหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย แต่สามารถทำให้เกิดความเป็นพิษที่รุนแรง โดยจะทำให้เกิดภาวะช็อค ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นผิดจังหวะ เช่น หัวใจเต้นช้าผิดปกติ (sinus bradycardia), AV-nodal block ซึ่งมักไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยการ resuscitation และอาการมักรุนแรงจนมีผลทำให้ถึงแก่ชีวิตได้

การเกิดพิษนอกจากการกินยาเกินขนาดทั้งตั้งใจและไม่ตั้งใจแล้ว อาจเกิดจากภาวะอันตรกิริยาของยา (drug interaction) กล่าวคือ ผู้ป่วยกินยาในปริมาณเดิมแต่ได้รับยาบางชนิดรวมด้วย ซึ่งมีผลต่อการทำลายยา β -blockers และ calcium channel blockers ให้ metabolized ยาน้อยลง เอ็นไซม์ที่ทำหน้าที่ metabolized ยาในกลุ่มนี้คือ cytochrome P 450 โดยเฉพาะ CYP 3A4 ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP 3A4 ได้แก่ ยาในกลุ่ม antifungals, cimetidine, fluoxetine และ

macrolide antibiotics การได้รับยาในกลุ่มเหล่านี้ร่วมกับยา β -blockers หรือ calcium channel blocker จะทำให้ระดับยาควบคุมความดันโลหิตทั้ง 2 กลุ่มนี้สูงขึ้นได้

เภสัชวิทยาของยาในกลุ่ม β -blockers

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ต้านการทำงานของ β -adrenergic receptors ซึ่งแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือ

β -1 receptors มีผลต่อการทำงานของ myocardial tissue และการควบคุมจังหวะการเต้นของหัวใจ

β -2 receptors มีผลให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัว (smooth muscle tone) ทำให้เกิดการขยายตัวของเส้นเลือด และหลอดลม

β -3 receptors ยังไม่มีการศึกษาที่แน่ชัด แต่พบว่าน่าจะมีผลต่อขบวนการ lipolysis และ cardiac inotropy

โดยยาที่ใช้ในปัจจุบัน ยาแต่ละตัวจะมีความจำเพาะในการออกฤทธิ์แตกต่างกันไป ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบคุณสมบัติจากเภสัชวิทยาของยาในกลุ่ม β -blockers

Agent	Adrenergic Receptor Blocking Activity	Lipid Solubility	Intrinsic Sympathomimetic Activity	Sodium Channel Blocking
Acebutolol	β_1	Low	Yes	Yes
Atenolol	β_1	Low	No	No
Bisoprolol	β_1	Low	No	No
Carvedilol	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	High	No	No
Esmolol	β_1	Low	No	No
Labetalol	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	Moderate	Yes	No
Metoprolol	β_1	Moderate	No	No
Nadolol	β_1, β_2	Low	No	No
Oxprenolol	β_1, β_2	High	Yes	Yes
Penbutolol	β_1, β_2	High	Yes	No
Pindolol	β_1, β_2	Moderate	Yes	No
Propranolol	β_1, β_2	High	No	Yes
Sotalol	β_1, β_2	Low	No	No
Timolol	β_1, β_2	Low to moderate	No	No

ที่มา: ดัดแปลงมาจาก Shepherd G. Treatment of poisoning caused by [beta]-adrenergic and calcium-channel blockers.

Am J Health Syst Pharm 2006;63(19):1828-35.

เภสัชวิทยาของยาในกลุ่ม CCBs

Voltage-gated calcium channels พบได้ใน myocardial cells, smooth muscle cells, and β -islet cells ของตับอ่อน

CCBs จะไปขัดขวาง voltage-gated calcium channels ซึ่งมีผลต่อการไหลของ calcium เข้าสู่เซลล์ ในช่วง phase 2 ของ action potential

CCBs แต่ละกลุ่มจะมีผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจและหลอดเลือดแตกต่างกันตามกลุ่ม ดังนี้

- Dihydropyridines เช่น amlodipine and nifedipine จะมีผลต่อหลอดเลือดแดงเป็นหลัก

- Non-dihydropyridines เช่น verapamil และ diltiazem จะมีผลต่อทั้งกล้ามเนื้อหัวใจโดยลดแรงบีบตัว (inotropy), อัตราการบีบตัว (chronotropy) และ dromotropy และมีผลต่อ α -adrenergic receptor ที่ตำแหน่งหลอดเลือดแดงด้วย

ดังนั้นการเป็นพิษจากยาในกลุ่ม CCBs ที่สำคัญมีดังนี้

1. หลอดเลือดขยายตัวอย่างมาก (vasodilatation) ทำให้มีความดันโลหิตต่ำ จนช็อกและเสียชีวิตได้
2. ก่อกการทำงานของ SA-node และ AV-node เกิดเป็น bradyarrhythmias และ nodal conduction block
3. ก่อกการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardium contractility depression) ทำให้มีภาวะหัวใจล้มเหลว และความดันโลหิตต่ำ
4. การหลั่งอินซูลินของตับอ่อนลดลง ทำให้มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงได้

ขนาดเป็นพิษของยาในกลุ่ม β blockers และ CCBs

ขนาดของยาที่จะทำให้เกิดอาการเป็นพิษไม่แน่นอน โดยมีปัจจัยหลายอย่าง เช่นอายุ, ลักษณะทางพันธุกรรมของแต่ละบุคคลที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาและการทำลายยา, โรคประจำตัวอื่นๆ, และ

ตารางที่ 2 ขนาดเป็นพิษของยาในกลุ่ม CCBs

ชื่อยาและอายุของผู้ป่วย	ขนาดยาต่ำสุดที่เคยมีรายงานว่าเกิดพิษ
Amlodipine besylate	
ผู้ใหญ่	30 mg
เด็ก	0.4 mg/kg
Diltiazem, hydrochloride	
ผู้ใหญ่	
Immediate-release formulation	360 mg
12-hr extended-release formulation	700 mg
24-hr extended-release formulation	no case reports available
เด็ก	180 mg
Felodipine	
ผู้ใหญ่	no case reports available
เด็ก	no case reports available
Isradipine,	
ผู้ใหญ่	no case reports available
เด็ก	2.5 mg/kg
Nicardipine hydrochloride	
ผู้ใหญ่	
Immediate-release formulation	260 mg
Extended-release formulation	600 mg
เด็ก	1.25 mg/kg
Nifedipine	
ผู้ใหญ่	
Immediate-release formulation	50 mg
Extended-release formulation	200 mg
เด็ก	2.8 mg/kg
Nimodipine	
ผู้ใหญ่	no case reports available
เด็ก	no case reports available
Verapamil, hydrochloride	
ผู้ใหญ่	
Immediate-release formulation	160 mg
Extended-release formulation	720 mg
เด็ก	12 mg/kg

ที่มา: ดัดแปลงมาจาก Shepherd G. Treatment of poisoning caused by [beta]-adrenergic and calcium-channel blockers.

Am J Health Syst Pharm 2006;63(19):1828-35.

ยาที่ผู้ป่วยรับประทานอยู่ที่จะมีผลออกฤทธิ์คล้ายกัน หรือยาที่มีผลต่อการทำลายยา

โดยได้มีรายงานขนาดยาน้อยที่สุดที่มีโอกาสทำให้เกิดภาวะเป็นพิษดังนี้ (ตารางที่ 2, 3)

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงในผู้ป่วยที่ได้รับยา β -blockers และ CCBs มักมีลักษณะทางคลินิกที่คล้ายคลึงกัน อาการแสดงได้แก่ ผู้ป่วยจะมีความดันโลหิตต่ำ และมีหัวใจเต้นช้า (bradycardia) อาการแสดงอาจพบแตกต่างกันไปในแต่ละกลุ่มยาแต่ละชนิดบ้าง เช่น β -blockers ที่มีการละลายตัวในไขมันได้ดี เช่น propranolol จะกดการทำงานของสมอง (CNS depression) รวมด้วย ผู้ป่วยอาจมีอาการซึมมากกว่าแต่อย่างไรก็ตาม อาการเป็นพิษจากยาในกลุ่มที่มีการละลายในไขมันต่ำ ผู้ป่วยก็จะมีอาการซึมจากภาวะช็อกซึ่งมีผลทำให้เลือดไปเลี้ยงสมองได้ลดลง นอกจากนี้ยาบางตัวเช่น propranolol จะออกฤทธิ์คล้าย

quinidine-like sodium channel blocking ทำให้เกิดภาวะ ventricular arrhythmia ได้ ส่วน CCBs นอกจากภาวะช็อกหัวใจเต้นช้า อาจพบภาวะ varying atrioventricular block, hyperglycemia และ metabolic acidosis, ภาวะซึมจาก hypotension ดังที่กล่าวไว้ข้างต้นได้

การรักษา

การรักษาภาวะเป็นพิษจาก β blockers และ CCBs ที่สำคัญคือการรักษาตามอาการ โดยในผู้ป่วยที่ซึมควรได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ และการช่วยหายใจที่เหมาะสม การประคับประคองภาวะช็อกและภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ

การให้ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) ในผู้ป่วยเพื่อลดการดูดซึมของยา และอาจทำการล้างท้องในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับสารพิษมานานน้อยกว่า 1 ชั่วโมง

ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่อยู่ในรูป extended-release tablets ควรพิจารณาทำ whole bowel irrigation

ตารางที่ 3 ขนาดเป็นพิษของยากลุ่ม β -blocker

ชื่อยาและอายุของผู้ป่วย	ขนาดยาดำสุดที่เคยมีรายงานว่าเกิดพิษ
Atenolol	
ผู้ใหญ่	500 mg
เด็ก	5.3 mg/kg
Carvedilol	
ผู้ใหญ่	1050 mg
เด็ก	no case reports available
Labetalol hydrochloride	
ผู้ใหญ่	6000 mg
เด็ก	no case reports available
Metoprolol tartrate (immediated-release formulation)	
ผู้ใหญ่	7500 mg
เด็ก	no case reports available
Nadolol	
ผู้ใหญ่	no case reports available
เด็ก	no case reports available
Propranolol hydrochloride	
ผู้ใหญ่	800 mg
เด็ก	
Immediate-release formulation	5 mg/kg
Extended release formulation	12 mg/kg

ที่มา: ดัดแปลงมาจาก Shepherd G. Treatment of poisoning caused by [beta]-adrenergic and calcium-channel blockers.

Am J Health Syst Pharm 2006;63(19):1828-35.

การรักษาผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำ ประกอบด้วย การให้สารน้ำ, ยาเพิ่มความดันโลหิต ซึ่งมักไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาดีเท่าที่ควร จึงควรจะได้รับ specific antidote ดังที่จะได้กล่าวต่อไป

ในรายที่มีหัวใจเต้นช้าผิดปกติ พิจารณาให้ atropine ได้ แต่มักพบว่าได้ผลตอบสนองไม่ค่อยดีนัก

ยาดานพิษสำหรับยาในกลุ่ม β -blockers

Glucagon เป็นฮอร์โมนที่หลั่งมาจาก α -cell ของตับอ่อน ซึ่งจะออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ adenylate cyclase ในหัวใจ โดยเริ่มให้ยาขนาด 50-150 μ g/kg ผ่านทางหลอดเลือดดำใน 1-2 นาที ซึ่งถ้ามีการตอบสนองจะออกฤทธิ์ค่อนข้างสั้นภายในเวลาประมาณ 5 นาที ซึ่งจะต้องให้ยาต่อ โดยให้ 2-5 mg/hr continuous drip โดยถ้าอาการผู้ป่วยค่อยๆ ดีขึ้น ค่อยพิจารณาลดขนาดยาลง

Sodium bicarbonate พิจารณาให้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกเป็นแบบ quinidine-like dysrhythmias กล่าวคือมี prolong QRS interval

ยาดานพิษสำหรับยาในกลุ่ม CCBs

Calcium ควรให้ในผู้ป่วยทุกรายที่มีความดันโลหิตต่ำ โดยให้เป็น 10 % calcium chloride (13.6 mEq/L) 10 ml ซึ่งจะต้องให้ทาง central line

หรือเป็น 10 % calcium gluconate (4 mEq/L) 30 ml ซึ่งสามารถให้ทาง peripheral line ได้ โดยให้ช้าๆ ภายใน 5 นาที สามารถให้ซ้ำได้ ทุก 10-20 นาที ถ้าผู้ป่วยอาการยังไม่ดีขึ้น ในกรณีนี้ให้หลายๆ ครั้ง ควรตรวจวัดระดับแคลเซียมในเลือดเพราะอาจมีภาวะ hypercalcemia ได้

Glucagon มีรายงานพบว่าอาจได้ประโยชน์ในการให้ โดย glucagon จะกระตุ้นการทำงานของ protein kinase A ซึ่งจะส่งผลต่อการ phosphorylate L-type calcium channel ช่วยทำให้ calcium สามารถไหลเข้าเซลล์ได้ดีขึ้น ซึ่งมีผลทำให้การบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจดีขึ้น

High dose insulin euglycemia โดยมีสมมุติฐานว่าในภาวะปกติกล้ามเนื้อหัวใจจะใช้พลังงานหลักจาก free fatty acids แต่ในภาวะช็อกจะมีการเปลี่ยนไปใช้พลังงานจากกลูโคสเป็นหลักได้ชั่วคราว ซึ่งในภาวะที่ผู้ป่วยได้รับพิษจาก CCBs จะพบว่ามีความ hypoinsulinemia จากการที่มีการลดการหลั่งของ insulin ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจขาดแหล่งพลังงานมีผลทำให้กล้ามเนื้อหัวใจมีการบีบตัวได้ลดลง จึงได้มีการศึกษาโดยการให้ insulin high dose ในผู้ป่วย CCBs intoxication พบว่าช่วยทำให้การบีบตัวของหัวใจและความดันโลหิตของผู้ป่วยดีขึ้น ทำให้อัตราการตายลดลง แต่

ไม่ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น

การให้ insulin จะต้องให้ในขนาดที่สูงมาก โดยให้เริ่มต้น 1U/kg bolus dose ตามด้วย 0.5-1 U/kg/hr ร่วมกับ glucose ขนาด 1 gm/kg/hr และสามารถเพิ่มขนาดของ insulin โดยดูการตอบสนองของความดันโลหิตเป็นหลัก โดยมีรายงานว่าผู้ป่วยบางรายต้องเพิ่มขนาดของ insulin ถึง 10 U/kg/hr จะมีการตอบสนองที่ดี

โดยพบว่า การตอบสนองจะได้ผลดีถ้าเริ่มให้เร็วและให้ในปริมาณที่เหมาะสม

ข้อผิดพลาดที่พบบ่อยคือพิจารณาให้ยาช้า และให้ยาในขนาดที่น้อยเกินไป นอกจากนี้ควรจะมีการติดตามระดับน้ำตาลและโพแทสเซียมในเลือดเป็นระยะทุก 1-2 ชั่วโมง เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดและโพแทสเซียมในเลือดต่ำจากการให้อินซูลินที่ให้อินปริมาณมาก

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Shepherd G. Treatment of poisoning caused by [beta]-adrenergic and calcium-channel blockers. Am J Health Syst Pharm 2006;63(19):1828-35.
2. Levine MD, Boyer E. Hyperinsulinemia-euglycemia therapy: a useful tool in treating calcium channel blocker poisoning. Crit care 2006;10:149.
3. Hedge M. Calcium channel blocker toxicology. J Pharm Pract 2005;18(3):169-74.



การประชุมพิษวิทยาแห่งชาติครั้งที่ 1

“โลกทัศน์ทางด้านพิษวิทยา”

จัดโดย

สมาคมพิษวิทยาแห่งประเทศไทย

ร่วมกับ

สมาคมพิษวิทยาคลินิก และ

ชมรมพันธุพิษแห่งประเทศไทย

วันที่ 17-18 พฤศจิกายน 2551

ณ โรงแรมเดอะทวินทาวเวอร์ ปทุมวัน กรุงเทพมหานคร

ผู้สนใจเข้าร่วมประชุมสามารถ download ใบสมัคร และรายละเอียดได้ที่ website

http://webdb.dmsc.moph.go.th/ifc_toxic/ez.mm_main.asp