

ภาวะพิษจากยาในกลุ่มบาร์บิทูเรต Barbiturates Poisoning

พญ.สายสุดา ปลาคำ*

*แพทย์ประจำบ้านสาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิเชียร วนานกุล

Barbiturates เป็นยาที่ถูกค้นพบและใช้กันมานาน สมัยก่อนนิยมใช้เป็นยานอนหลับและยาลดปวด แต่ปัจจุบันเลิกใช้แล้ว เพราะว่ามีอาการข้างเคียงของยาสูงกว่ากลุ่ม benzodiazepines ยาในกลุ่ม barbiturates มีฤทธิ์ทำให้เสพติดและเมื่อมีการใช้เกินขนาดจะทำให้เสียชีวิตได้ ที่ยังมีการใช้ในปัจจุบันคือ ใช้เป็นยากันชัก ใช้เป็นยาระงับความรู้สึกในการทำหัตถการ และใช้เป็นยานำสลบในการใส่ท่อช่วยหายใจ ใช้ในการรักษาภาวะ alcohol withdrawal ที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยากลุ่มอื่น

กลไกการเกิดพิษและพิษจลนศาสตร์

ยาในกลุ่ม barbiturate จะออกฤทธิ์โดยการกดประสาทส่วนกลาง ระบบประสาทส่วนปลายและระบบไหลเวียนโลหิต โดยการ

กดประสาทส่วนกลางจะผ่านการกระตุ้น gamma aminobutyric acid (GABA) ยากลุ่ม barbiturates ถูกแบ่งเป็น 4 กลุ่ม ตามระยะเวลาการออกฤทธิ์ (ตารางที่ 1)

ยาในกลุ่ม ultrashort-acting จะละลายได้ดีในไขมัน ซึ่งจะทำให้กระจายและซึมเข้าสู่สมองได้อย่างรวดเร็ว ทำให้เกิดการกดประสาทภายในเวลาเป็นนาที และมีฤทธิ์อยู่ไม่เกิน 30 นาที หลังจากนั้นจะกระจายไปตามเนื้อเยื่อส่วนอื่น โดยยาจะจับกับโปรตีนในเลือดและถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านทางตับ ยาในกลุ่มนี้นิยมใช้เป็นยานำสลบ และใช้รักษาภาวะชัก (status epilepticus) ยาในกลุ่ม short-acting และ intermediate-acting จะละลายในไขมันได้ดีพอสมควร

สำหรับกลุ่ม long-acting จะละลายน้ำได้ดี แต่การดูดซึมยาจะช้ากว่า ทำให้ออกฤทธิ์ช้า แต่จะมีฤทธิ์ได้นาน ยาในกลุ่มนี้ใช้กัน

ตารางที่ 1 ยาในกลุ่ม barbiturates แบ่งตามการออกฤทธิ์

ยา	ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	ระยะเวลาที่ออกฤทธิ์ (ชั่วโมง)	ขนาดที่ใช้ในผู้ใหญ่ (มก.)	ระดับยาค่าที่สุดที่ก่อให้เกิดพิษ (มก./ลิตร)
Ultrashort-acting				
Methohexital	3-5	<0.5	50-120	>5
Thiopental	8-10	<0.5	50-75	>5
Short-acting				
Pentobarbital	15-50	>3-4	50-200	>10
Secobarbital	15-40	>3-4	100-200	>10
Intermediate-acting				
Amobarbital	10-40	>4-6	65-200	>10
Aprobarbital	14-34	>4-6	40-160	>10
Butobarbital	35-50	>4-6	100-200	>10
Butalbital	35		100-200	>7
Long-acting				
Mephobarbital	10-70	>6-12	50-100	>30
Phenobarbital	80-120	>6-12	100-320	>30

เช่น phenobarbital มีฤทธิ์เป็นกรดอ่อน มีค่า pKa 7.24 และร้อยละ 95 จะแตกตัวเมื่ออยู่ใน pH 7.4 ยาจะมีฤทธิ์อยู่นาน 6-12 ชั่วโมง และถูกขับออกทางไต

อาการทางคลินิก

อาการเป็นพิษจากยาเกินขนาดในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้คือ ผู้ป่วยจะมีอาการง่วงซึม พูดไม่ชัด เดินเซ สับสน ไม่สามารถควบคุมตัวเองได้ ในผู้ป่วยที่ได้รับยามากจะมีอาการง่วงซึมมากขึ้นจนถึงโคม่า สัญญาณชีพที่เปลี่ยนแปลงคือ ความดันโลหิตต่ำลง อุณหภูมิร่างกายต่ำ และการหายใจช้าลง โดยขนาดของรูมาตาอาจจะเล็กหรือใหญ่ก็ได้ nystagmus และ deep tendon reflex พบได้ไม่เฉพาะเจาะจง การเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารช้าลง ถ้ามีอาการมากอาจหยุดหายใจหรือหัวใจหยุดเต้นได้ ในผู้ป่วยบางรายอาจจะมีการเปลี่ยนแปลงทางผิวหนังคือ "barbiturate blisters" ซึ่งพบได้ไม่บ่อยและไม่เฉพาะเจาะจง บ่งบอกเพียงแค่ว่ามีการกดทับเป็นเวลานาน บริเวณที่พบได้บ่อยคือ มือ เข่า และสะโพก นอกจากนี้ผู้ป่วยยังอาจมีภาวะแทรกซ้อนทั่ว ๆ ไป เช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ aspiration pneumonia, pulmonary edema เป็นต้น

ผู้ป่วยที่ได้รับ barbiturates เกินขนาดนั้น จะต้องแยกโรคจากกลุ่มที่ได้รับ benzodiazepines เกินขนาด กล่าวคือผู้ป่วยที่เข้ามาด้วย

อาการหมดสติ โดยไม่ทราบว่ามีรับประทานยาอะไรนั้น มักจะเป็น benzodiazepines ก่อน เพราะยา benzodiazepines เป็นยาที่ทำได้ง่ายกว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา barbiturates เกินขนาด มักจะเป็นกลุ่มเฉพาะที่หายได้ เช่น ผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักและได้รับยา barbiturates รักษาอยู่ หรือผู้ป่วยที่มีญาติเป็นโรคลมชัก กลุ่มผู้ป่วยที่เป็นบุคลากรทางการแพทย์ หรือผู้ป่วยที่ติดยา barbiturates ผู้ป่วยที่ได้รับยา benzodiazepines เกินขนาด จะมีอาการหมดสติ แต่ปลุกแล้วอาจรู้สึกตัว ส่วนภาวะ barbiturates เกินขนาดอาจจะกดระบบประสาทส่วนกลางถึงกับ deep coma ร่วมกับการกดการหายใจได้ แต่หากพบอาการทางผิวหนังหรือความคิดถึง barbiturates มากกว่า

ภาวะพิษจาก barbiturate แบ่งได้เป็นระดับคือ

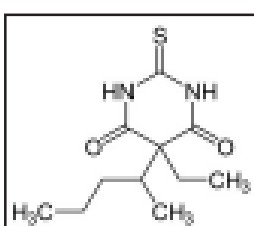
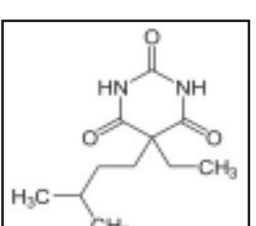
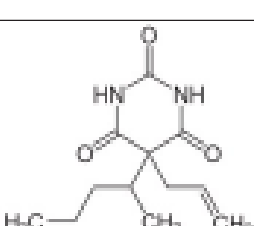
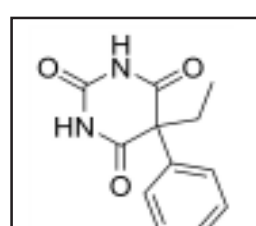
-เป็นพิษอย่างอ่อน (mild intoxication) ผู้ป่วยหลับแต่ปลุกตื่น พูดไม่ชัด และอาจตรวจพบว่ามี nystagmus

-เป็นพิษปานกลาง (moderate intoxication) ผู้ป่วยโคม่า ตรวจพบหายใจเร็วและ deep tendon reflex หายไป

-เป็นพิษที่รุนแรง ผู้ป่วยโคม่าไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นใดๆ แม้แต่ deep pain การหายใจและการเต้นของหัวใจผิดปกติ สัญญาณชีพไม่เสถียร ในรายที่รุนแรงมากอาจมีลักษณะเหมือนผู้ป่วยสมองตาย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการควรตรวจระดับน้ำตาลในเลือด blood chemistry, complete blood count, arterial blood gas, chest radiography และ ECG ส่วนการตรวจหาระดับ barbiturates

ตารางที่ 2 ตัวอย่างของยาและสูตรโครงสร้างยาในกลุ่ม barbiturates แบ่งตามการออกฤทธิ์

<p>Ultrashort-acting</p> <div style="text-align: center;">  <p>Thiopental</p> </div>	<p>Intermediate-acting</p> <div style="text-align: center;">  <p>Amobarbital</p> </div>
<p>Short-acting</p> <div style="text-align: center;">  <p>Secobarbital</p> </div>	<p>Long-acting</p> <div style="text-align: center;">  <p>Phenobarbital</p> </div>

ในเลือดนั้นควรตรวจหาเพื่อแยกกลุ่ม long-acting กับ short- acting ในระดับยาที่มากกว่า 10 mg/dL สำหรับกลุ่ม long- acting, 7 mg/dL สำหรับกลุ่ม intermediate- acting และ 3 mg/dL สำหรับกลุ่ม short-acting นั้นถือว่ามีความเสี่ยงที่จะเสียชีวิตได้

การรักษา

การให้การรักษาลำดับความสำคัญมากที่สุดประการหนึ่งคือ การรักษาแบบประคับประคองผู้ป่วย โดยดูจากอาการทางคลินิกมากกว่าระดับยาในเลือดเพียงอย่างเดียว เนื่องจากผู้ป่วยมักจะเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อน เช่นภาวะหายใจล้มเหลว การติดเชื้อทางเดินหายใจหรือภาวะ shock ดังนั้นจึงต้องให้การช่วยหายใจเป็นอันดับแรกในผู้ป่วยที่ซึมมาก จำเป็นจะต้องใส่ท่อช่วยหายใจ ส่วนการรักษาภาวะ shock นั้นต้องรีบให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็วและถ้าภาวะ shock ไม่ดีขึ้นจึงให้ vasopressors เช่น dopamine หรือ norepinephrine

การรักษาโดยการลดพิษจากยานั้น ให้รักษาโดยการลดการดูดซึมยา ส่วนการเพิ่มการขับยาออกจากร่างกายนั้นแตกต่างกันระหว่าง short-acting และ long-acting ในปัจจุบันยังไม่มียาต้านพิษ barbiturates โดยเฉพาะ ในการรักษาภาวะเป็นพิษจากยาในกลุ่ม long-acting นั้น การเพิ่มการกำจัดยาเป็นสิ่งสำคัญซึ่งสามารถจะให้การรักษาได้ดังนี้

1. การทำ forced alkaline diuresis จะมีประโยชน์ในการรักษา กลุ่ม long-acting เช่น phenobarbital แต่จะไม่มีประโยชน์สำหรับ ยากลุ่ม short-acting เนื่องจากยากลุ่มนี้ส่วนมากแล้วจะถูกขับออกทางตับ วิธีการนี้สามารถทำได้โดยให้ผสม sodium bicarbonate 2-3 ampules ใน 5%D/W 1000 มล. ในอัตรา 200 มล./ชม. ให้ค่า pH ของปัสสาวะเท่ากับ 7.5-8 ปัสสาวะออกมากกว่า 3 มล./กก./ชม. และต้องเฝ้าระวังไม่ให้ potassium ต่ำกว่า 4 mEq/L

2. การให้ผงถ่านกัมมันต์ซ้ำๆ (multiple doses of activated charcoal, MDAC) เพื่อจะดูดซับปริมาณยาในส่วนที่อยู่ใน enterohepatic circulation และยังสามารรถจะทำหน้าที่เป็น gastrointestinal dialysis โดยการดูดซับยาออกมาจากกระแสเลือดได้ด้วย มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้ MDAC อย่างเดียว การให้ MDAC ร่วมกับ forced diuresis และการให้ forced diuresis อย่างเดียว ในอาสาสมัครที่ได้รับยา phenobarbital พบว่าการให้ MDAC สามารถลดระดับยาได้ดีกว่าการให้ forced alkaline diuresis ซึ่งสามารถลด half-life ของยาได้ 4 เท่าตัว ขนาดที่ให้คือ 50 กรัมผสมน้ำให้รับประทานทุก 4-6 ชั่วโมง จนกระทั่งผู้ป่วยดีขึ้น และควรให้ยาระบายรวมด้วย

3. การทำ hemodialysis และ hemoperfusion ในกรณีผู้ป่วยที่มีอาการหนัก เช่น มีประวัติได้รับยาขนาดสูง หรือระดับยาในเลือดสูงมาก จนพยากรณ์ได้ว่าคนไข้จะอยู่ในอาการโคม่าจนทำให้การรักษาโดยการประคับประคองด้วยความยากลำบาก หรือผู้ป่วยมีอาการแทรกซ้อนเช่น การหายใจล้มเหลวจนต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ หรือมีอาการติดเชื้อร่วมด้วย ควรจะพิจารณาทำ hemodialysis หรือ hemoperfusion เพื่อขจัดยาออกจากร่างกาย อย่างรวดเร็ว โดยทั่วไป hemoperfusion มีประสิทธิภาพดีกว่า ผู้ป่วยอาจจะฟื้นได้เลยหลังทำ hemoperfusion

เอกสารประกอบการเรียนเรียง

1. Albertson TE. Barbiturates. In: Olson KR, Anderson IB, editors. Poison & drug overdose. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p.124-6.
2. Chamey DS, Mihic SJ, Harris RA. Hypnotics and sedatives. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw Hill; 2001. p.399-427.
3. Frenia ML, Schauben JL, Wears RL, Karlix JL, Tucker CA, Kunisaki TA. Multiple-dose activated charcoal compared to urinary alkalinization for the enhancement of phenobarbital elimination. J Toxicol Clin Toxicol 1996;34(2):169-75.
4. Lal R, Faiz S, Garg RK, Baweja KS, Guntupalli J, Finkel KW. Use of continuous venovenous hemodiafiltration in a case of severe phenobarbital poisoning. Am J Kidney Dis 2006;48(2):13-5.
5. Lee DC. Sedative hypnotics. In: Goldfrank LR, Flomenbaum N, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2006. p.1098-110.
6. Lindberg MC, Cunningham A, Lindberg NH. Acute phenobarbital intoxication. South Med J 1992;85(8):803-7.
7. Pond SM, Olson KR, Osterloh JD, Tong TG. Randomized study of the treatment of phenobarbital overdose with repeated doses of activated charcoal. JAMA 1984;251(23):3104-8.
8. Schears RM. Barbiturates. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, editors. Emergency medicine a comprehensive study guide. 6th ed. New York: McGraw Hill; 2004. p.1051-4. 



Tax Case Conference

พิษจากเมล็ดสบู่ดำ

แพทย์หญิงกัญญา รุ่งเรืองวงษ์ในท *

*แพทย์ประจำบ้านเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลสนามศรีบุรี

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกุล

นักเรียนชาย-หญิง ชั้นอนุบาล 1 ถึงชั้น ป.6 จำนวน 34 คน ถูกนำส่งโรงพยาบาลประจำจังหวัดด้วยอาการหน้ามืด คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องและท้องเสียรุนแรง

แพทย์และพยาบาลได้ให้การรักษาแล้ว ผลการรักษามีผู้ป่วยจำนวน 16 คน ต้องรับไว้สังเกตอาการในโรงพยาบาล แต่สุดท้ายผู้ป่วยก็สามารถกลับบ้านได้ทุกราย หลังเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวสอบถามจากอาจารย์ที่โรงเรียนบอกว่าช่วงเวลาดังกล่าวทางโรงเรียนได้จัดกิจกรรมทำความสะอาดโรงเรียน มีนักเรียนคนหนึ่งไปเก็บเมล็ดสบู่ดำจากต้นที่ทางโรงเรียนปลูกไว้เพื่อใช้ศึกษา เด็กเข้าใจว่ากินได้ เพราะลักษณะและสีคล้ายลูกตะขบ จึงนำมากิน และชักชวนเพื่อน ๆ มากินด้วยเพราะรสชาติดี หลังจากกินประมาณ 3-4 ชม. เด็กเริ่มมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดหัว ปวดท้อง ท้องเสีย ทางโรงเรียนจึงรีบนำส่งโรงพยาบาล

เหตุการณ์ดังกล่าว เป็นตัวอย่างของความเป็นพิษจากเมล็ดสบู่ดำที่พบเป็นประจำในช่วงหลายปีที่ผ่านมา เนื่องจากทางราชการได้แนะนำให้มีการปลูกสบู่ดำเพื่อนำมาใช้ผลิตพลังงานทดแทน ประชาชนทั่วไปยังไม่ค่อยรู้จักพืชชนิดนี้มากนัก ทำให้เกิดความเข้าใจผิดและก่อให้เกิดพิษตามมา ในบทความนี้ จึงขอกล่าวถึงข้อมูลและความเป็นพิษของเมล็ดสบู่ดำ

สบู่ดำมีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Jatropha Curcas* Linn. อยู่ในวงศ์ไมยางพารา (Euphorbiaceae) เป็นไม้พุ่ม ลำต้นกลมเรียบ

สีน้ำตาลอ่อน มียางสีขาว สูง 2-4 เมตร ใบเดี่ยวทรงกลม ขอบจักเว้ารูปฝ่ามือ 3-5 หยัก ก้านเล็กกลมยาวสีเขียว ดอกสีเขียวอมเหลืองเป็นช่อ ผลทรงกลมมี 3 พู เมล็ดสีดำเรียบ (ดังรูปที่ 1-4)

สบู่ดำเป็นพืชพื้นเมืองของทวีปอเมริกาใต้ ชาวโปรตุเกสนำเข้ามาปลูกในประเทศไทยตั้งแต่ปลายสมัยกรุงศรีอยุธยา ปัจจุบันสบู่ดำมีปลูกอยู่ทั่วทุกภาคของประเทศไทย มีชื่อเรียกแตกต่างกันไป เช่น ภาคเหนือเรียกว่า "มะหุ้งฮั่ว" ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ เรียกว่า "มะเข่าหรือสีหลอด" ภาคใต้เรียกว่า "มาเคาะ" นอกจากนี้ยังมีชื่ออื่นๆ



รูปที่ 1 ใบสบู่ดำ



รูปที่ 2 ดอกสบู่ดำ



รูปที่ 3 ผลสบู่ดำ



รูปที่ 4 เมล็ดสบู่ดำ

ได้แก่ สลัดปลา สลัดใหญ่ หงเทก มะหั่ว คนนิยมปลูกกันเนื่องจาก ต้นสบู่ดำมีประโยชน์หลายอย่าง เช่น น้ำมันที่ได้จากเมล็ดสบู่ดำ สามารถใช้กับเครื่องยนต์ดีเซลที่เกษตรกรใช้อยู่ได้ โดยไม่ต้องใช้น้ำมันชนิดอื่นผสม ใช้เป็นสมุนไพรรักษาโรค ใช้ปลูกเป็นแนวรั้ว เพื่อป้องกันสัตว์เลื้อยเข้าทำลายผลผลิต

ความเป็นพิษของสบู่ดำ

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าทุกส่วนของสบู่ดำมีความเป็นพิษต่อมนุษย์ ส่วนที่มีพิษได้แก่ ส่วนเมล็ดและน้ำยาง

1. เมล็ด สารพิษในเมล็ดคือ curcin มีฤทธิ์ต่อสัตว์หลายชนิดและมนุษย์ดังนี้

Curcin จัดเป็น toxalbumin และ phorbol ester ซึ่งอยู่ในน้ำยางและเมล็ด เป็นสารโมเลกุลใหญ่ สามารถทำลายได้ด้วยความร้อน

-สารพิษในเมล็ดมีฤทธิ์ระคายเคืองต่อเยื่อทางเดินอาหาร คลายพิษจากเมล็ดละหุง ผู้ป่วยที่กินเมล็ดสบู่ดำจะมีอาการกระสับกระส่าย คลื่นไส้ อาเจียน และขาดน้ำ และอาการที่รุนแรงมักพบในผู้ป่วยเด็ก

-การศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าสารพิษในเมล็ดสบู่ดำบางชนิด มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างโปรตีนบางชนิด มีฤทธิ์เป็น tumor promoter กล่าวคือ ไม่ใช่สารก่อมะเร็งโดยตรง แต่สามารถกระตุ้นให้เซลล์ที่มีแนวโน้มเกิดเนื้องอกจากสารก่อมะเร็ง แบ่งตัวอย่างรวดเร็วและอาจพัฒนาเจริญเป็นก้อนมะเร็งได้

2. น้ำยาง ถ้าน้ำยางถูกผิวหนังมีโอกาสเกิดผิวหนังอักเสบจากการสัมผัสโดยตรง ซึ่งความรุนแรงขึ้นกับปริมาณและระยะเวลาที่สัมผัส และอาจเกิดภาวะไวต่อแสงได้

การวินิจฉัย

เนื่องจากอาการและอาการแสดงไม่จำเพาะ การวินิจฉัยจึงอาศัยประวัติและอาการแสดงเท่านั้น ไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการวินิจฉัย การวินิจฉัยแยกโรคที่สำคัญคือพิษจากเมล็ดละหุง (castor bean)

การดูแลรักษา

1. Primary survey: แรกเริ่มต้องประเมินเบื้องต้น (airway, breathing, circulation) หากมีภาวะที่รุนแรงให้ทำการรักษาทันที

2. Decontamination:

-หากผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากรับประทาน พิจารณาการล้างท้อง (gastric lavage) ร่วมกับการให้ผงถ่านกัมมันต์ ครั้งเดียว (single dose activated charcoal) 1 กรัม/กก.

-ผู้ป่วยที่น้ำยางถูกผิวหนัง ควรล้างบริเวณที่สัมผัสด้วยน้ำ และสบู่ จะทำให้เกิดอาการน้อยลงและอาจป้องกันการเกิดผื่นได้

3. Supportive care:

การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ การรักษาแบบประคับประคอง มีความสำคัญมาก เนื่องจากผู้ป่วยมักจะมีอาการคลื่นไส้อาเจียน ถ่ายเหลว จนทำให้ร่างกายมีการขาดน้ำและเสียสมดุลเกลือแร่ ดังนั้นการรักษาได้แก่การให้สารน้ำทดแทนและควบคุมสมดุลเกลือแร่ให้ปกติ เพื่อป้องกันผลเสียอื่น ๆ ที่ตามมา

ในกรณีที่มีผื่นคัน ถ้ามีอาการน้อยให้รักษาตามอาการด้วย antihistamine และ topical steroid ในกรณีที่มีอาการมาก มีตุ่มน้ำพอง ควรทำ wet dressing ด้วย normal saline solution, boric acid หรือ Buran's solution ร่วมกับ systemic steroid

4. Antidote: ไม่มียาต้านพิษที่จำเพาะสำหรับสบู่ดำ

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. IPCS. *Jatropha curcas* L.(PIM570). [cited 2008 dec 9] Available from: URL: <http://www.inchem.org/documents/pims/plant/jcurc.htm>
2. Kulkarni ML, Sreekar H, Keshavamurthy KS, Shenoy N. *Jatropha curcas* -poisoning. Indian J Pediatr 2005;72(1):75-6.
3. Ramathiboi poison center. poisonous plant. [cited 2008 dec 9] Available from: URL: <http://www.ra2.mahidol.ac.th/poisoncenter>
4. นันทวรรณ สโรบล. พิษวิทยาของของสบู่ดำ (*Jatropha curcas* L). [cited 2008 dec 9]. Available from: URL: <http://www.phalangthai.com/index.php?lay=show&ac=article&Id=5366222>
5. วุฒิ วุฒิธรรมเวช. สารานุกรมสมุนไพร รวมหลักเภสัชกรรมไทย. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โอ.เอส.พรีนติ้ง เฮาส์; 2540.
6. ศูนย์ข้อมูลพิษวิทยาข้อมูลจากไพเจตริ วราชิต. เตือนอันตรายสบู่ดำ. [cited 2008 dec 9]. Available from: URL: webdb.dmasc.moph.go.th/ifc_toxic/a_tx_21_002c.asp?info_id=332.



Disulfiram Toxicity

ร้อยโทนายแพทย์อรรถสิทธิ์ เล้าสินทอง

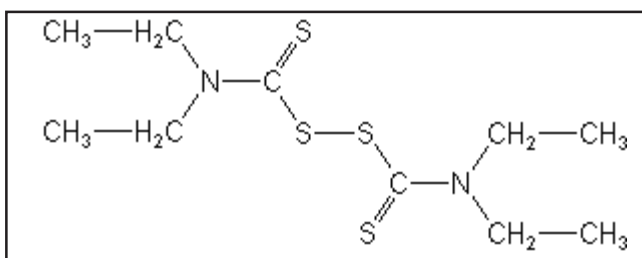
แพทย์ประจำบ้านสาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย จวนกุล

Disulfiram หรือ Antabuse[®] ที่คนไทยรู้จักกันในชื่อยาเลิกเหล้า หรือยาเบื่อเหล้า เป็นยาตัวหนึ่งที่ใช้ในการรักษาโรคติดสุราเรื้อรัง (chronic alcoholism) ช่วยป้องกันการกลับมาดื่มสุราซ้ำ ยาชนิดนี้ถูกนำมาใช้รักษาโรคพิษสุราเรื้อรังครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ.2480 เมื่อแพทย์ชาวอเมริกันพบว่าคนงานในโรงงานยางลบที่สัมผัสกับ tetraethylthiuram disulfide เกิดอาการป่วยหลังจากดื่มสุรา

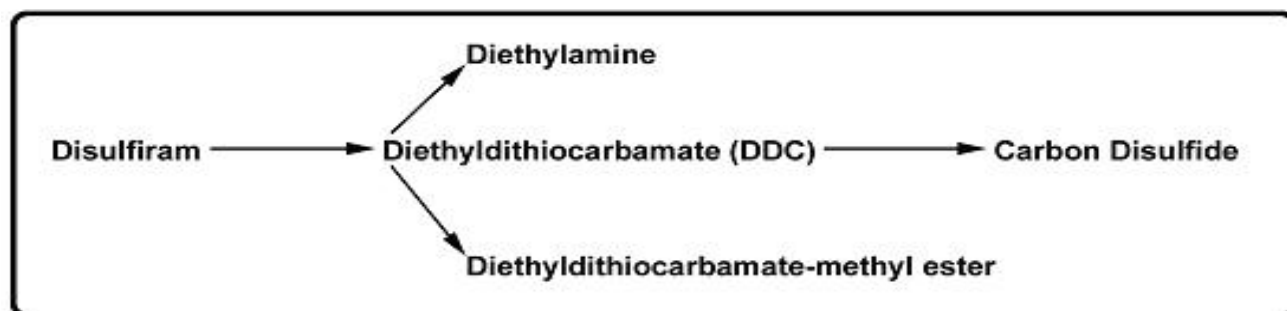
ในทางระบาดวิทยาพบว่าเกิดการเกิดพิษในผู้ป่วยที่รับประทาน disulfiram อย่างเดียวพบได้น้อย แต่จะพบปฏิกิริยาระหว่าง disulfiram-ethanol มากกว่า และส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรง แต่ก็พบว่ามียาบางชนิดที่อาจเสียชีวิตจากยาชนิดนี้บ้าง

Disulfiram มีชื่อตาม International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC): tetraethylthiuram disulfide [TETD] หรือชื่อตาม CAS: tetraethylthio peroxydicarbonic diamide $(((C_2H_5)_2N)C(S)_2)_2$ เลขทะเบียน CAS 97-77-8 สูตรโครงสร้าง $C_{10}H_{20}N_2S_4$ น้ำหนักโมเลกุล 296.55 ตามรูปที่ 1

รูปที่ 1 โครงสร้างของ disulfiram



รูปที่ 2 Metabolic pathway ของ disulfiram



ยา disulfiram ละลายได้ดีในไขมัน ไม่ละลายในน้ำ ร้อยละ 80-95 ของปริมาณยาที่รับประทานถูกดูดซึมในระบบทางเดินอาหารและกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อและอวัยวะ เช่น ตับ ม้าม ไต เนื้อเยื่อไขมัน และสมองอย่างรวดเร็ว ขณะอยู่ในกระแสโลหิตร้อยละ 80 ของยาจะจับกับโปรตีนและถูก metabolize ที่ตับและเม็ดเลือดแดง และขับถ่ายออกผ่านระบบทางเดินอาหาร ไต และหายใจอย่างช้าๆ ดังกระบวนการตามรูปที่ 2 พบว่าประมาณร้อยละ 20 ของยายังคงอยู่ในร่างกายหลังจากรับประทานได้นาน 1-2 สัปดาห์

Disulfiram ในประเทศไทยมีทั้งรูปแบบเม็ด (250 หรือ 500 มก./เม็ด) และน้ำ (25 มก./มล.) ขนาดยาที่แนะนำคือ 500 มก./วัน นาน 1-2 สัปดาห์ แล้วตามด้วย 250 มก./วัน จนกว่าผู้ป่วยจะเลิกสุราได้

ในผู้ที่รับประทาน disulfiram อยู่หากรับประทานแอลกอฮอล์จะมีอาการที่เรียกว่า disulfiram-ethanol reaction (DER) ซึ่งมีความรุนแรงแตกต่างกันไปตามขนาดยาที่ใช้ และปริมาณแอลกอฮอล์ที่ดื่มเข้าไป ดังจะกล่าวถึงต่อไป

การเกิดภาวะเป็นพิษของ disulfiram เกิดได้ 3 รูปแบบ คือ

- 1.ภาวะเป็นพิษจากการได้ยาปริมาณเกินขนาดอย่างฉับพลัน (acute overdose)
- 2.ภาวะเป็นพิษจากการได้ยาในการรักษาระยะยาว (chronic therapy)
- 3.ภาวะเป็นพิษจากปฏิกิริยาของ disulfiram กับ ethanol (disulfiram-ethanol reaction)

ยา disulfiram เกิดพิษจาก 3 กลไกคือ

1. Disulfiram ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 2 ชนิด ได้แก่

1.1 Aldehyde dehydrogenase (ADH) ทำให้เกิดการสะสมของ acetaldehyde ในกระบวนการ metabolism ของ ethanol ดังรูปที่ 3

1.2 Dopamine β -hydroxylase ผลทำให้ระดับ norepinephrine บริเวณปลายประสาท presynaptic sympathetic ลดลง ทำให้เกิด vasodilatation และ orthostatic hypotension

2. Metabolite ของ disulfiram คือ carbon disulfide เป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย

3. สูตรโครงสร้างของ disulfiram มี sulfur ซึ่งเป็น chelating agents ดังนั้นการใช้ยาระยะยาวอาจเพิ่มการขจัดออกของธาตุโลหะที่จำเป็นในร่างกาย ได้แก่ copper และ zinc ถูกกำจัดออกจากร่างกายเพิ่มขึ้น โดยกระบวนการ chelation ทำให้เกิดการยับยั้ง enzyme ที่มี copper เป็น cofactor เช่น aldehyde dehydrogenase

ปริมาณที่เป็นพิษ

A. ภาวะเป็นพิษของ disulfiram เกินขนาด (disulfiram overdose) การรับประทานปริมาณตั้งแต่ 2.5 กรัมขึ้นไป ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษในเด็กได้ โดยอาจมีอาการหลังจากรับประทาน 3-12 ชั่วโมง

B. ภาวะเป็นพิษจากปฏิกิริยาระหว่าง disulfiram-ethanol หากรับประทาน disulfiram อย่างน้อย 200 มก./วัน แม้จะรับประทาน ethanol เพียง 7 มล.ก็เกิดอาการได้ มีรายงานการเกิดอาการหลังจากใช้น้ำแกงไก่ ใช้โลชั่นโกนหนวด หรือผลิตภัณฑ์อื่นๆที่มีส่วนประกอบของแอลกอฮอล์

อาการทางคลินิก

อาการแสดงแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ดังตารางที่ 1

ในผู้ป่วยที่เป็น acute overdose โดยไม่ได้ดื่มสุราพบได้น้อยและอาการมักไม่เป็นอันตรายถึงชีวิตโดยอาการต่างๆจะเกิดใน 12 ชั่วโมง และจะหายใน 24 ชั่วโมงหลังรับประทานยา

ในกลุ่มของผู้ป่วยที่ได้ยา ในการรักษากระยะยาว อาการส่วนใหญ่จะเกี่ยวข้องกับตับ ผิวหนัง และระบบประสาท ในการใช้ระยะยาวจะเกิดภาวะตับอักเสบได้ จึงควรตรวจการทำงานของตับภายใน 2-4 สัปดาห์แรก และทุก 1 เดือนเป็นเวลา 2 ครั้ง และต่อไปทุก 4 เดือนเป็นเวลา 1 ปี และทุกๆ 6 เดือน ตลอดไปในขณะที่ผู้ป่วยยังรับประทานยาอยู่

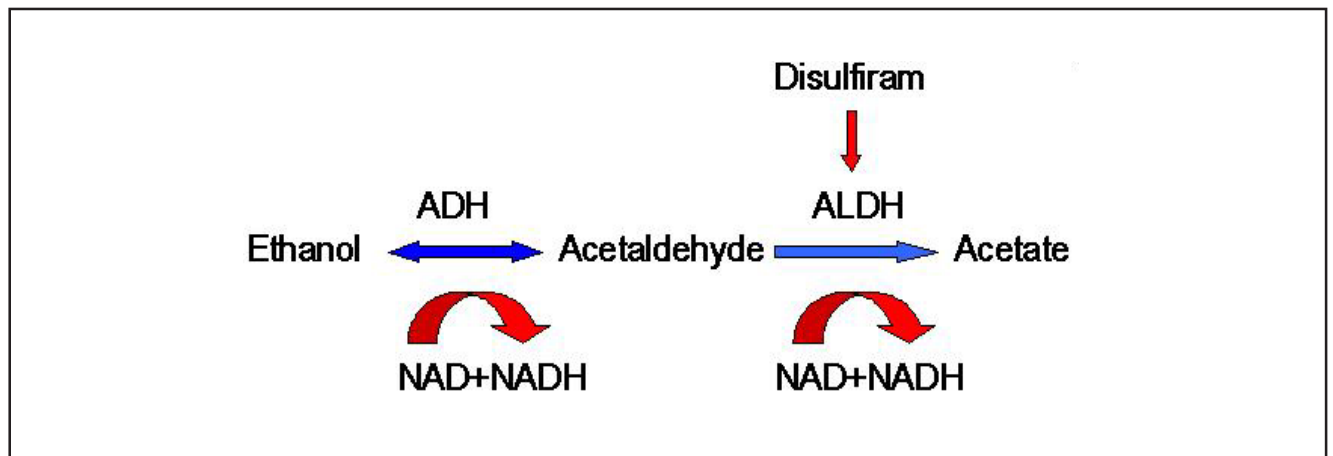
อาการเป็นพิษส่วนใหญ่ที่พบมักจะเป็นผู้ป่วยที่รับประทานยา disulfiram แล้วไปดื่ม ethanol มากกว่า โดยหลังดื่มภายใน 15 นาที จะมีอาการที่เรียกว่า disulfiram-ethanol reaction โดยอาการเป็นมากที่สุด ช่วง 30 นาที -1 ชั่วโมง อาการจะดีขึ้นใน 2-4 ชั่วโมง หากรับประทาน disulfiram ต่อเนื่องกันนาน ผลของยาต่อ ethanol จะยังมีอยู่ต่อเนื่อง 2 สัปดาห์หลังหยุดยา กลไกการเกิดอาการดังกล่าวเข้าใจว่าเกิดจากการสะสมของ acetaldehyde ทำให้เรียกอีกอย่างว่า acetaldehyde syndrome (ตารางที่2)

ปฏิกิริยาต่อกันของ disulfiram-ethanol นั้นอาจจะเกิดได้ในกรณีอื่นที่ผู้ป่วยได้ยาบางชนิดที่มีฤทธิ์คล้ายคลึงกับ disulfiram ทำให้มีอาการดังกล่าวเวลาดื่มสุรา ยาที่มีรายงานทำให้เกิด disulfiram-like reaction เช่น metronidazole ดังตารางที่ 3

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยภาวะ disulfiram overdose อาศัยประวัติการรับประทานและการปรากฏอาการทางระบบประสาทและอาเจียน ส่วนภาวะ disulfiram-ethanol reaction นั้นวินิจฉัยในผู้ป่วย

รูปที่ 3 Metabolic pathway ของ ethanol



ที่มีประวัติใช้ยา disulfiram มานานและอาจสัมผัสกับ ethanol โดยมีอาการ hypotensive-flushing reaction ในส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าการตรวจที่จำเพาะ เช่น acetaldehyde level (toxic level >5 mg/L), DDC level, CS₂ level และ tetraethylthiuram level (disulfiram level) นั้น มีประโยชน์น้อยมากในการรักษา acute management จึงไม่นิยมตรวจ การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แนะนำ ได้แก่ electrolytes, glucose, BUN, creatinine, liver transaminases และ ethanol level

การรักษา

การรักษาส่วนใหญ่เป็นการรักษาตามอาการ

การรักษาที่ห้องฉุกเฉิน

- เปิดทางเดินหายใจและช่วยหายใจถ้าจำเป็น
- รักษาภาวะ hypotension โดยให้นอนราบและให้สารน้ำทางหลอดเลือดและอาจใช้ vasopressor เช่น norepinephrine ได้
- ในรายที่วุ่นวายมากใช้ benzodiazepines เช่น diazepam lorazepam หรือ midazolam ได้ แต่ควรระวังในผู้ป่วยที่อาเจียนมากเนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการสำลัก และยากลุ่มนี้ยังอาจทำให้ความดันโลหิตต่ำได้

- รักษาอาการอาเจียนด้วย metoclopramide, ondansetron, granisetron ควรหลีกเลี่ยงการใช้ phenothiazine เนื่องจากมีฤทธิ์ α -receptor blocking ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำได้

- การ decontamination มักไม่มีประโยชน์

- ไม่ควรทำให้ผู้ป่วยอาเจียนด้วย ipecac syrup เนื่องจาก ipecac syrup มี ethanol เป็นส่วนประกอบซึ่งจะกระตุ้นให้เกิด disulfiram-ethanol reaction และการทำให้อาเจียนจะทำให้การให้ activated charcoal สำลัก นอกจากนี้ยังมีโอกาสสำลักลงปอด หากมีอาการชักและโคมาเกิดขึ้น

- การใช้ multiple doses activated charcoal มีข้อบ่งชี้เฉพาะในรายที่เป็น acute disulfiram overdose โดยเพิ่มอัตราการขจัดยาและ metabolites ทาง enterohepatic recirculation แต่ไม่มีข้อบ่งชี้ในรายที่เป็น disulfiram-like syndromes และ disulfiram-ethanol reaction

- การทำ hemodialysis มีข้อบ่งชี้ในรายที่มี disulfiram-ethanol reaction รุนแรง โดยช่วยขจัด ethanol และ acetaldehyde แต่ไม่มีข้อบ่งชี้ในราย acute disulfiram overdose

ผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำให้ใช้ fomepizole (Antizol[®]) ซึ่งไปลดการสร้าง acetaldehyde โดยยับยั้งเอนไซม์ alcohol dehydrogenase ในรายที่มี disulfiram-ethanol reaction รุนแรง หลังจากรับประทาน

ethanol ปริมาณมาก

ควรรับไว้ในโรงพยาบาลเมื่อ

- Altered mental status
- Persistent symptoms
- Cardiac ischemia
- Severe hypotension

การจำหน่ายผู้ป่วยจากแผนกฉุกเฉินจะพิจารณาต่อเมื่อ

ภายหลังการทำ gastrointestinal decontamination แล้ว ในรายที่ไม่มีอาการสามารถกลับได้ใน 8-12 ชั่วโมง หลังจากรับประทาน disulfiram อย่างเดียว หรือ 4-6 ชั่วโมงหลังจากเกิด disulfiram-ethanol reaction และจัดการปัญหาทางจิตเวชเรียบร้อยแล้วจากโรงพยาบาล

กลับได้หลังจากอาการแสดงของอาการเป็นพิษของ disulfiram หดไปและจัดการปัญหาทางจิตเวชเรียบร้อยแล้ว

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Anton RF. Pharmacological approaches to the management of alcoholism. J Clin Psychiatry 2001;62(suppl 20):11-7.
2. Ellenhorn MJ, Disulfiram. In: Schonwald S, Ordog G, Wasserkerger J. Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p. 1356-62.
3. Geller RJ. Disulfiram. In: Poisoning & drug overdose. 5th ed. New York: McGraw Hill; 2007. p. 184-7.
4. Kuffner EK. Disulfiram and disulfiramlike reactions. In: Goldfrank LR, Flomenbaum N, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2006. p. 1176-83.
6. Internet Mental Health. Disulfiram [cited 2009 Jan 15] Available from: URL: <http://www.mentalhealth.com/drug/p30-a02.html>
6. Soghoian S, Wiener SW, Daz-Alcala JE. Toxicity, Disulfiram [cited 2009 Jan 15] Available from: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/814525-overview>
7. Volpicelli JR. Alcohol abuse and alcoholism: an overview. J Clin Psychiatry 2001;62(suppl 20):4-10.
8. Wikipedia. Disulfiram. [cited 2009 Jan 15] Available from: URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/Disulfiram>
9. สมิท เกาเจริญ. Toxcase conference: disulfiram. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. มกราคม-มีนาคม 2549 ปีที่ 10 ฉบับที่ 1 หน้า 6-9.



ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทางคลินิกของภาวะพิษจาก disulfiram

Acute disulfiram overdose (without ethanol)	Chronic disulfiram toxicity	Disulfiram-ethanol reaction
Garlic-like breath odor Headache Hypotension Nausea and vomiting Abdominal pain Ataxia Confusion Lethargy Seizures Coma Chronic neuropsychological Impairment and fatal hepatic failure (uncommon)	A metallic taste in the mouth Nausea Halitosis Skin odor (sulfur or garlic smell) Decreased libido Impotence Hypertension Hepatotoxicity Dermatologic -exfoliative dermatitis -contact dermatitis -urticaria -pruritus -yellow palms Neuropsychiatric -headache -dizziness -confusion -memory impairment -ataxia -parkinsonian symptoms -seizures -optic neuropathy -coma -peripheral neuropathy -psychosis -depression -catatonia -organic brain syndrome	Flushing Throbbing headache Dyspnea Anxiety Vertigo Vomiting Confusion Orthostatic hypotension with warm extremities is very common

ตารางที่ 2 อาการและอาการแสดงของ acetaldehyde syndrome

- Head, neck, and chest flushing - histamine-induced vasodilation
- Throbbing headaches
- Nausea, vomiting (may be refractory), diarrhea, and abdominal pain
- Weakness, dizziness, confusion, and anxiety
- Vertigo and ataxia
- Orthostatic hypotension - hypotensive flushing reaction with warm extremities
- Diaphoresis
- Palpitations and dysrhythmias
- Pruritus
- Refractory cyanosis (eg, methemoglobinemia)

ตารางที่ 3 ยาและสารเคมีที่ก่อให้เกิดอาการคล้าย disulfiram เมื่อดื่ม ethanol

Pharmaceuticals	Chemicals
<p>Antimicrobial Agents</p> <p>Cephalosporins(cefoperazone,cefamandole,and moxalactam)</p> <p>Chloramphenicol</p> <p>Furazolidone</p> <p>Griseofulvin</p> <p>Ketoconazole</p> <p>Metronidazole</p> <p>Nitrofurantoin</p> <p>Quinacrine</p> <p>MAO Inhibitors</p> <p>Procarbazine</p> <p>Pargyline</p> <p>Tranlycypromine</p> <p>Sulfonylureas</p> <p>Acetohexamide</p> <p>Chlorpropamide</p> <p>Glipizide</p> <p>Glyburide</p> <p>Tolazamide</p> <p>Tolbutamide</p> <p>Miscellaneous</p> <p>Chloral hydrate</p> <p>Calcium carbimide</p> <p>Mushrooms (Coprinus atramentarius[inky cap], Clitocybe clavipes)</p>	<p>Butanol oxime</p> <p>Calcium cyanamide</p> <p>Carbon disulfide</p> <p>Hydrogen sulfide</p> <p>Tetraethyllead</p> <p>Tetramethylthiuram disulfide</p> <p>Tetrachlorethylene</p> <p>Trichlorethylene</p> <p>Industrial agents</p>

ตารางที่ 4 ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะเป็นพิษจาก disulfiram

Drugs	Dose
<p>GI decontaminant</p> <p>Activated charcoal</p>	<p>Adult: 50-75 g PO/NG; may administer 0.5 g/kg PO/NG as repeat dose if desired</p> <p>Pediatric: 1 g/kg PO/NG</p>
<p>Cardiovascular agents</p> <p>Norepinephrine</p>	<p>Adult: 4-8 mcg/min IV initial; titrate prn q 5-10 min</p> <p>Pediatric: 1-2 mcg/min IV or 0.1 mcg/kg/min IV initial; titrate prn</p>
<p>Antihistamines</p> <p>Diphenhydramine</p> <p>Cimetidine</p> <p>Ranitidine</p>	<p>Adult: 25-50 mg PO/IV/IM q 6-8 h</p> <p>Pediatric: 5 mg/kg/d PO/IV/IM in divided qid (0.5-1 mg/kg/dose)</p> <p>Adult: 300 mg IV/IM q 6 h, continuous infusion 37.5 mg/h (900 mg/d), 400 mg PO bid, or 400-800 mg q hs</p> <p>Pediatric: 40-60 mg/kg/d IV/IM</p> <p>Adult: 50 mg IV q 6-8 h, continuous infusion at 6.25 mg/h, 150 mg PO bid, or 300 mg q hs</p> <p>Pediatric: 5-10 mg/kg/d</p>
<p>Antiemetics</p> <p>Metoclopramide</p> <p>Ondansetron</p> <p>Granisetron</p>	<p>Adult: 10 mg IV/IM q 2-3 h prn</p> <p>Pediatric: 0.4-0.8 mg/kg/d PO/IV/IM divided qid; not to exceed to 5 mg/dose</p> <p>Adult: 4 mg IV over 30 sec to 5 min</p> <p>Pediatric: 4-12 years: 100 mcg/kg IV over 30 sec to 5 min If >40 kg: 4 mg IV</p> <p>Adult: 10 mcg/kg IV over 5 min</p> <p>Pediatric: Not established</p>