



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

กิจกรรมของศูนย์ฯ
(เปิดบริการ 24 ชั่วโมง)

1. ให้บริการทางการแพทย์เกี่ยวกับข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาคลินิก วิถีวินิจจัย รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเป็นพิษจากยาและสารเคมี แก่แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์และประชาชนทั่วไป ทั้งทางโทรศัพท์ โทรสาร จุดหมาย และ Internet
2. ให้บริการคนข้อมูลเกี่ยวกับยา สารเคมีที่ใช้ในโรงงานอุตสาหกรรม สิ่งแวดล้อม และในบ้านเรือน จากฐานข้อมูลที่มีอยู่ สำหรับรายละเอียดของฐานข้อมูลที่มีติดต่อกับเจ้าหน้าที่ของศูนย์ฯ
3. ให้คำแนะนำตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ตรวจหาสารพิษ โลหะหนัก รวมทั้งการวัดระดับยาในเลือด
4. ให้การรักษาและรับโอนย้ายผู้ป่วยภาวะเป็นพิษที่มีอาการหนัก หรือมีปัญหาซับซ้อน หรือต้องได้รับยาต้านพิษ
5. จัดทำจูลสารพิษวิทยา (Poison and Drug Information Bulletin) เพื่อเผยแพร่ข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาทุก 3 เดือน ท่านที่สนใจสมัครสมาชิก ติดต่อได้ที่ศูนย์ฯ

บรรณาธิการ

ศาสตราจารย์นายแพทย์สมิง เก้าเจริญ

กองบรรณาธิการ

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์
จาวรรณ ศรีอาภา
จินตนา ศิริวาสัย
อัจฉรา ทองภู
สุนันท์ วงศ์วิเศษ
ภาณี ฤทธิเลิศ
นิตยา กล่อมจิต
โสฬิน อามาตรัทศน์

จูลสารพิษวิทยา

สมัครสมาชิกจูลสาร

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

หรือ 250 บาท/3 ปี

ชื่อ.....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....

ตำแหน่ง/หน้าที่รับผิดชอบ.....

ตั้งแต่ฉบับที่.....ปีที่.....

เป็นเวลา:

1 ปี 100 บาท

2 ปี 150 บาท

3 ปี 250 บาท

จ่ายโดย โอนเข้าบัญชีออมทรัพย์ นพ. สมิง เก้าเจริญ

เลขที่บัญชี 026-4-01398-4

ธนาคารไทยพาณิชย์ สาขารามาธิบดี

เป็นเงิน..... บาท

(กรุณาส่งสำเนาการโอนแนบมาด้วย)

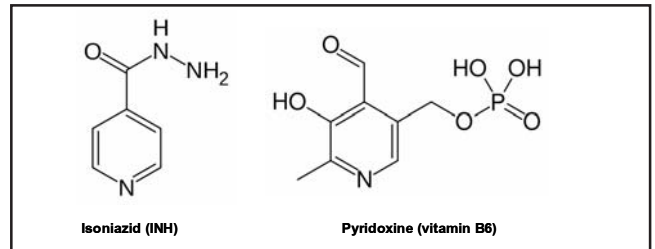
2552 4 17 1 ๒๕๕๒

ภาวะเป็นพิษจากยาไอโซไนอะไซด์ (Isoniazid Toxicity)

นพ. ชีวินัย สกลสิทธิ์*

*แพทย์ประจำบ้านปี 2 สาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลสงขลานครินทร์
รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชัย ขวานทอง

ยาไอโซไนอะไซด์ (Isoniazid, INH) เป็นยาหลักในการรักษาวัณโรค จึงจัดเป็นยาที่มีการใช้มากในทางเวชปฏิบัติ ถึงแม้ภาวะเป็นพิษเฉียบพลันจากยา INH พบได้ไม่บ่อยนัก แต่ภาวะพิษที่เกิดขึ้นนี้มีความสำคัญในทางคลินิกทั้งในด้านของการวินิจฉัยและการดูแลรักษา หากสามารถให้การวินิจฉัยและรักษาได้อย่างรวดเร็วและถูกต้องก็สามารถช่วยชีวิตผู้ป่วยให้ปลอดภัยได้



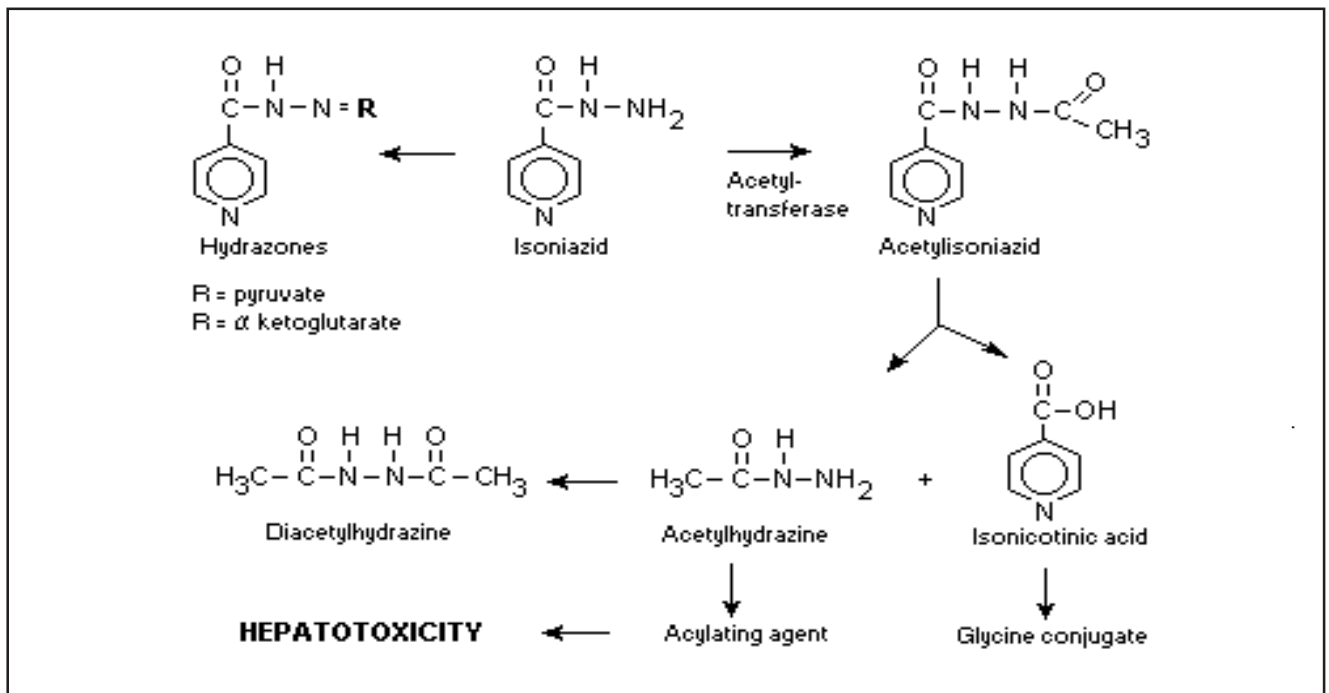
รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีระหว่าง isoniazid และ pyridoxine

เภสัชวิทยา (Pharmacology)

Isoniazid (INH หรือ isonicotinic hydrazide) เป็นยาสำหรับรักษาวัณโรค ในสูตรโครงสร้างจะมี pyridine ring (รูปที่ 1) และยังมีฤทธิ์ (prodrug) เมื่อยา INH ถูกดูดซึมเข้าไปในเซลล์ของแบคทีเรียจะถูกเปลี่ยนเป็นสาร isonicotinic ซึ่งมีฤทธิ์และทำปฏิกิริยาต่อไปโดยยับยั้งเอนไซม์ Inh A ในการสร้าง mycotic acid ซึ่งมีความสำคัญในการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อ mycobacteria จึงมีผลให้เซลล์เชื้อ mycobacteria ถูกทำลายโดยที่จะเป็น "bactericidal" เมื่อเชื้อกำลังแบ่งตัว และมีคุณสมบัติเป็น "bacteriostatic" เมื่อเชื้อโตช้าๆ ซึ่งมีฤทธิ์ในการทำลายเชื้อวัณโรค

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

ขนาด INH ที่ใช้ในการรักษาโรคคือให้รับประทาน 5-15 mg/kg โดย INH จะถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว มี peak plasma concentrations ภายใน 2 ชม. มีค่า volume of distribution เท่ากับ 0.6 L/kg และจับกับ serum proteins ได้น้อย INH จะถูก metabolized ผ่านทางกระบวนการ N-acetylation โดยเอนไซม์ N-acetyltransferase เป็น acetylisoniazid จากนั้นผ่านกระบวนการ hydrolysis ต่อ กลายเป็นสาร acetylhydrazine ซึ่งเป็นพิษต่อตับ (รูปที่ 2) แต่ metabolite นี้จะถูกขับออกได้ทางปัสสาวะ อย่างไรก็ตาม หากได้รับยา INH ในขนาดการรักษาเป็นเวลานาน ก็อาจจะทำให้เกิดอันตรายต่อตับ (liver injury) ได้



รูปที่ 2 Metabolism ของยา isoniazid

กลไกการเกิดพิษ (Mechanism of Toxicity)

กลไกการเกิดพิษจากยา INH มีหลายกระบวนการ คือ

1. ยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึมของ pyridoxine

1.1 Metabolite ของ INH จะไปยับยั้งเอนไซม์ pyridoxine phosphokinase ทำให้ pyridoxine ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น pyridoxal 5'-phosphate ซึ่งเป็น active form ได้

1.2 INH ยังไปทำปฏิกิริยากับ pyridoxal phosphate เกิดเป็น inactive hydrazone complex ซึ่งจะถูกขับออกทางไตในที่สุด ผลของการยับยั้งเมตาบอลิซึมของ pyridoxine ทำให้เกิดการขาด pyridoxine ทำให้กระบวนการต่างๆในร่างกายที่ต้องใช้ pyridoxine ลดลง รวมทั้งการลดลงของ catecholamine synthesis ด้วย

2. ขัดขวางกระบวนการเมตาบอลิซึมของ GABA

INH ส่งผลกระทบต่อสร้างและเมตาบอลิซึมของ gamma-aminobutyric acid (GABA) ซึ่งเป็น inhibitory neurotransmitter ในประสาทส่วนกลาง (CNS) ซึ่งในส่วนของ GABA metabolism จะอาศัยเอนไซม์ pyridoxine-dependent 2 ชนิดคือ glutamic acid decarboxylase (GAD) เป็นตัว catalyze ในกระบวนการสร้าง GABA และ GABA aminotransferase ซึ่งจะไปทำลาย neurotransmitter โดย INH จะส่งผลยับยั้ง GAD มากกว่า จึงทำให้ปริมาณของ GABA ลดต่ำลง ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเกิดอาการชักเกร็ง (seizure) ได้

3. ยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึมของกรดแลคติก (lactic acid)

INH จะไปยับยั้งเอนไซม์ lactate dehydrogenase ทำให้ lactate ไม่สามารถถูกเปลี่ยนไปเป็น pyruvate ได้ จึงเกิด metabolic acidosis ขึ้น

อาการทางคลินิก (Clinical Manifestations)

ในภาวะเป็นพิษเฉียบพลันจาก INH ประกอบด้วย 3 อาการหลัก (triad) ซึ่งอาการต่างๆ เหล่านี้พบได้ภายใน 30 นาทีหลังรับประทานได้แก่

1. Seizures refractory to conventional therapy คือการชักเกร็งที่ต่อการรักษามาตรฐาน อาการนี้เป็นอาการเริ่มต้นของภาวะพิษเฉียบพลัน โดยเกิดขึ้นเมื่อรับประทาน INH มากกว่า 20 mg/kg แต่ในผู้ป่วยที่มีโรคลมชักเป็นโรคประจำตัวอยู่แล้วก็จะเกิดชักได้ แม้รับประทานยาเพียงปริมาณน้อย

2. Severe metabolic acidosis เป็นชนิด wide anion gap และมี serum lactate สูง โดยทั่วไป pH จะอยู่ในช่วง 6.80 ถึง 7.30 กลไกการเกิดเชื่อว่า NAD hydrazones ไปยับยั้งไม่ให้ lactate เปลี่ยนไปเป็น pyruvate

3. Protracted coma อาการโคม่าจะเป็นอยู่นานถึง 24-36 ชม. และจะยังคงอยู่แม้ว่าผู้ป่วยจะหยุดชักและหายจากภาวะ acidemia แล้ว ซึ่งยังไม่ทราบสาเหตุของโคม่าในขณะนี้

ภาวะเป็นพิษเรื้อรัง (Chronic Toxicity)

ผลข้างเคียงสำคัญของ INH ที่ผู้ป่วยได้รับในขนาดที่ใช้ในการรักษา คือ

1. Hepatitis

INH จะทำให้เกิด hepatitis ได้ 2 กระบวนการคือ

1.1 เป็น autoimmune mechanism ทำให้เกิด hepatic injury ซึ่งสาเหตุเป็น idiopathic

1.2 กระบวนการที่เกิดมากกว่าคือ direct injury ของ INH โดยสาร metabolite ที่เชื่อว่าเป็นพิษต่อตับคือ acetylhydrazine ซึ่งเกิดจากการ acetylation ของ INH ได้เป็น acetylisoniazid แล้วผ่านกระบวนการ hydrolysis อีกครั้ง ภาวะเป็นพิษต่อตับจะสัมพันธ์กับการใช้ยาเกินขนาดเป็นเวลานาน, อายุที่มากขึ้น, โรคประจำตัวของผู้ป่วย เช่น malnutrition และการใช้ยาต้านไวรัสรวมกันหลายๆตัว ผู้ป่วยจะเกิดตับวาย (hepatic failure) ได้ หากยังให้ยา INH อยู่หลังจากเกิด hepatocellular injury แล้ว

2. Peripheral neuropathy เป็นผลมาจาก pyridoxine deficiency ลักษณะจะเป็นแบบ glove-stocking และกระจายไปทางด้าน proximal โดยมักจะมีปัญหาของ sensory เป็นหลัก แต่ก็สามารถพบ myalgias และ weakness ได้ ผู้ป่วยที่ขาดสารอาหาร, alcoholic, uremic, หรือผู้ป่วยเบาหวานจะมีความเสี่ยงมากขึ้น

3. Optic neuritis เป็นผลมาจาก pyridoxine deficiency จะตรวจพบ visual acuity ลดลง และการตรวจ visual field จะพบ central scotoma

การวินิจฉัย (Diagnosis)

การวินิจฉัยภาวะเป็นพิษเฉียบพลันจาก INH จะเป็น clinical diagnosis โดยใช้ประวัติของผู้ป่วยและใช้ระดับยา (serum INH concentrations) ช่วยยืนยันการวินิจฉัย โดยจะถือว่าภาวะเป็นพิษเฉียบพลันเมื่อระดับความเข้มข้น INH มากกว่า 10 mg/L ใน 1 ชม. หรือมากกว่า 3.2 mg/L ใน 2 ชม. หรือมากกว่า 0.2 mg/L ใน 6 ชม. หลังจากรับประทานยา

อย่างไรก็ตาม ในโรงพยาบาลส่วนใหญ่ไม่สามารถส่งตรวจระดับยาได้ ดังนั้นจึงไม่สามารถใช้ระดับยาในเลือดมาเป็นข้อมูลสำหรับการวินิจฉัยหรือการตัดสินใจให้การรักษา

ภาวะพิษเรื้อรัง (chronic toxicity) จาก INH จะทำให้เกิด hepatitis ได้ ดังนั้นในการรักษาผู้ป่วยจะต้องมีการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจ hepatic aminotransferases เป็นระยะๆอย่างสม่ำเสมอ

การรักษา (Management)

ภาวะเป็นพิษเฉียบพลัน (Acute Toxicity)

1. การรักษาเบื้องต้น คือการทำให้ผู้ป่วยหยุดชัก การให้สารน้ำและการดูแลเรื่อง airway ของผู้ป่วย

2. GI decontamination โดยการทำให้ gastric lavage และ/หรือ

การให้ activated charcoal ไม่แนะนำให้ยากระตุ้นอาเจียนเนื่องจากผู้ป่วยที่เกิดภาวะเป็นพิษเฉียบพลันจะมีอาการชักซึ่งอาจทำให้สำลักได้

3. Antidote ยาต้านพิษของ INH คือ pyridoxine (vitamin B₆; vit B₆) ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยหยุดชัก ช่วยแก้ไขภาวะ metabolic acidosis และหายจากโคม่า โดยขนาดยา vit B₆ ที่ให้ (กรัม) จะเท่ากับขนาดยา INH ที่กิน (กรัม) แต่ขนาดยาครั้งแรกให้ได้ไม่เกิน 5 กรัมในผู้ใหญ่ แต่หากไม่ทราบปริมาณยาที่ผู้ป่วยกินมา การเริ่มให้ vit B₆ จะไม่เกิน 5 กรัม (ขนาดยาในเด็กเท่ากับ 70 mg/kg แต่ไม่เกิน 5 กรัม) โดยจะให้ในอัตรา 1 กรัมต่อ 2-3 นาที หากให้ vit B₆ ขนาดแรกไปแล้วผู้ป่วยยังคงมีอาการชักเกร็งอยู่ สามารถให้เพิ่มได้อีก 5 กรัม ในบางโรงพยาบาล อาจจะมี vit B₆ ในรูปแบบฉีดปริมาณจำกัด ถ้ามี vit B₆ ในรูปแบบฉีดทางหลอดเลือดดำไม่เพียงพอ สามารถใช้ vit B₆ ในรูปแบบเม็ดนำมามาบดและให้พร้อมกับน้ำทาง NG tube ได้ ในประเทศไทยมี vit B₆ ในรูปแบบฉีดขนาดเดียว คือ 100 mg เช่น vit B₆ 100 mg/mL, Neurobion[®] (vit B₁ 100 mg, vit B₆ 100 mg, vit B₁₂ 1 mg) 3 mL/vial ส่วนรูปแบบกินมีขนาดเม็ดละ 25 mg และ 100 mg (Besix[®])

4. Sodium bicarbonate สำหรับรักษาภาวะ severe acidemia จะพิจารณาให้เมื่อ pH น้อยกว่า 7.0

5. Anticonvulsive drugs การเลือกใช้ยากันชักในผู้ป่วยเกิดภาวะพิษเฉียบพลันจาก INH จะใช้ยาที่ส่งผลให้มี GABA activity เกิดขึ้น

5.1 Benzodiazepines: แนะนำให้ใช้ benzodiazepines เนื่องจากมีฤทธิ์เป็น GABA agonist นอกจากนี้ benzodiazepines ยังเสริมฤทธิ์ยา pyridoxine อีกด้วย อย่างไรก็ตาม **การให้ benzodiazepines อย่างเดียวโดยที่ไม่ได้ให้ pyridoxine ก็ไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยหยุดชักได้**

5.2 Phenytoin: ไม่มีฤทธิ์ GABAergic effect จึงไม่แนะนำให้ใช้ในกรณีผู้ป่วยชักเกร็งจากภาวะที่เกิดจาก INH

5.3 Barbiturates: มีฤทธิ์เป็น GABA agonist ที่ได้ผลดีเทียบเท่ากับ benzodiazepines แต่จะมีภาวะแทรกซ้อนจากยาได้มากกว่า benzodiazepines

5.4 Propofol: ยังไม่มีข้อมูลจึงยังไม่แนะนำให้ใช้


6. Hemodialysis แมวยา INH สามารถถูกกำจัดออกทางร่างกายด้วยการทำ hemodialysis แต่ในทางปฏิบัติมักไม่มีความจำเป็นต้องให้การรักษาดังวิธีนี้

ภาวะเป็นพิษเรื้อรัง (Chronic Toxicity)

1. Hepatitis ผู้ป่วยที่ได้รับ INH ในขนาดปกติแล้วเกิด hepatitis (aminotransferase มากกว่าค่าพื้นฐาน 2-3 เท่า) จะต้องหยุดให้ยากับผู้ป่วย แต่สามารถเริ่มยาได้อีกครั้งเมื่อ liver injury หายแล้ว ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยา INH จะต้องได้รับการตรวจระดับ aminotransferases เป็นระยะๆ และการให้ pyridoxine ไม่ได้ช่วยรักษาภาวะ hepatic injury


2. Neurologic toxicity ได้แก่ peripheral neuropathies, cerebellar findings หรือ psychosis จะตอบสนองต่อการรักษาด้วย pyridoxine โดยขนาดที่ให้อยู่ในช่วง 6-50 mg/d โดยจะให้ไปพร้อมกับยา INH

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Boyer EW. Antituberculous Medications. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoftman RS, Howland MA, Lewm NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergency. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 861-6.
2. Bruno GR, Carter WA. Antimicrobials. 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. 1164-5. 

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

“ภาวะเป็นพิษจากโซเดียมวาลโปรเอท” (ต่อจากหน้า 9)

7. Kane SL, Constantiner M, Staubus AE, Meinecke CD, Sedor JR. High-flux hemodialysis without hemoperfusion is effective in acute valproic acid overdose. Ann Pharmacother 2000;34(10):1146-51.
8. Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-schwartz W, Winter ML, Weber JA, Solee DR. Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. J Toxicol Clin Toxicol 1999;37:637.
9. Connacher AA, MacNab MS, Moody JP, Jung RT. Fatality due to massive overdose of sodium valproate. Scott Med J 1987; 32(3):85-6.
10. Andersen G, Ritland S. Life threatening intoxication with sodium valproate. J Toxicol Clin Toxicol 1995;33:279-84. 

ภาวะเป็นพิษจากโซเดียมวาลโปรเอท (Sodium Valproate Toxicity)

ร.พ. นพ. จักรพงษ์ เครือเจริญ*

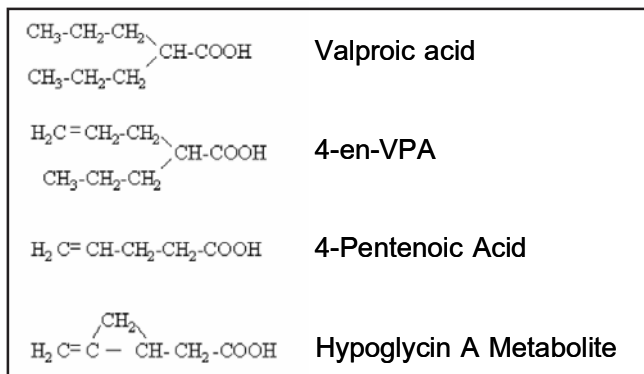
*แพทย์ประจำบ้านสาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชัย วงนอก

องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (FDA) ยอมรับให้ยา sodium valproate (valproic acid, VPA) เข้าในตำรับยารักษาโรคลมชักตั้งแต่ปี พ.ศ. 2521 โดยในระยะแรกใช้ในการรักษาภาวะชักชนิด complex partial seizures และ absence seizures¹ ต่อมาในปี พ.ศ. 2538 ก็ได้รับการยอมรับเพื่อใช้รักษาภาวะ mania และ bipolar disorder² นอกจากนี้ยังมีที่ใช้ในการรักษาภาวะอื่นๆ ซึ่งยังไม่ได้รับการอนุมัติอย่างเป็นทางการจาก FDA อาทิเช่น ระวังอาการ aggression หรือ agitation ในผู้ป่วยที่เป็นโรคต่อไปนี้คือ dementia, alcohol withdrawal, personality disorder, catatonia, chorea, cluster headache, mood disorder, myelodysplastic syndrome, neuropathic pain, panic, social phobia รวมไปถึงการป้องกันและรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนด้วย

เนื่องจาก VPA ถูกให้เป็นยาที่รักษาอาการทางจิตเวชหลายชนิดดังที่กล่าวข้างต้น จึงมีการใช้ยานี้เพิ่มขึ้นและแพร่หลายมากขึ้น ขณะเดียวกันผู้ป่วยเหล่านี้มีโอกาสใช้ยาเกินขนาดมากขึ้นทั้งจากอุบัติเหตุหรือเกิดจากความตั้งใจ ทำให้ในปัจจุบันมีรายงานการใช้ยา VPA เกินขนาดและเกิดภาวะเป็นพิษมากขึ้นตามลำดับ

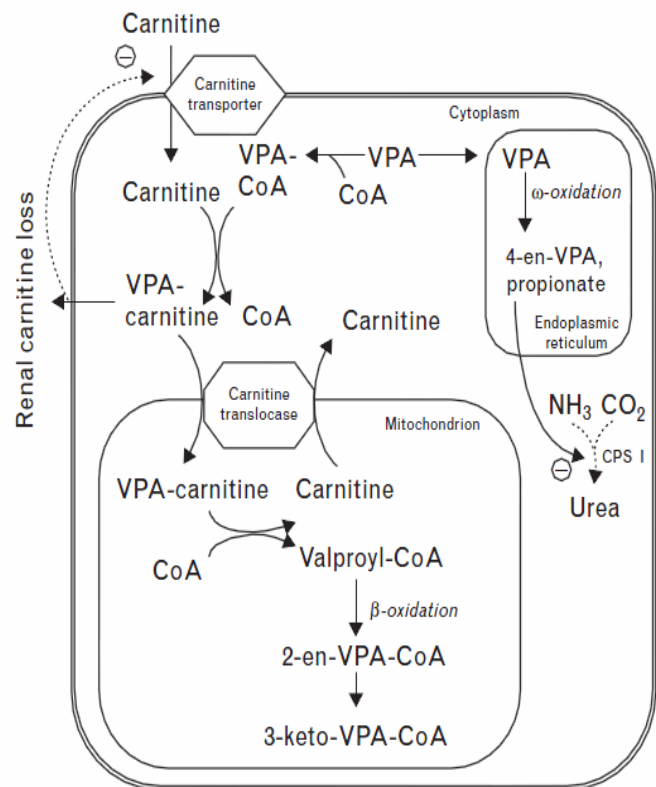
คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

ยา VPA มีชื่อเต็มทางเคมีว่า N-dipropylacetic acid เป็น simple branch chain carboxylic acid (รูปที่ 1) ซึ่งมีลักษณะคล้ายๆ กับ short chain fatty acid มีความเป็นกรดอ่อนๆ ค่า pKa เท่ากับ 4.8



รูปที่ 1 ลักษณะโครงสร้างทางเคมีของ sodium valproate และ metabolites บางชนิด

ยา VPA ดูดซึมผ่านลำไส้ได้เร็ว ระดับยาขึ้นสูงสุดภายในระยะเวลา 1-4 ชั่วโมง ยกเว้นในกรณีที่เป็น enteric coated ระดับยาสูงสุดอาจเห็นนานไปถึง 24 ชั่วโมงก็ได้^{2,3} VPA มีค่าการกระจายตัวของยา (volume of distribution; Vd) ค่อนข้างน้อยคือประมาณ 0.3 L/kg^{2,4} สามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้สูงสุดประมาณ 90% ที่ระดับยาประมาณ 50-150 µg/mL ซึ่งเป็น therapeutic range หลังจากนั้นจะถึงจุดอิ่มตัว และระดับยาในรูปสารประกอบอิสระจะสูงขึ้นๆ จากการคั่งค้างที่ผ่านมาพบว่าถ้าระดับยาในเลือดสูงเกิน 150 µg/mL ปริมาณยาที่จับกับโปรตีนจะมีประมาณ 54-70% แต่ถ้าระดับยาถึง 300 µg/mL จะมียาที่จับกับโปรตีนเหลือแค่ประมาณ 35% เท่านั้น²⁻⁷ ดังนั้นระดับยาในเลือดสูงขึ้นเท่าไร ความเป็นพิษจากยาก็จะสูงขึ้นมากเท่านั้น เมื่อยาเข้าสู่ร่างกายแล้วจะถูก metabolized ที่ตับด้วยกระบวนการอันซับซ้อนสามกลไกหลัก (รูปที่ 2) ได้แก่



รูปที่ 2 Sodium valproate metabolism ในเซลล์ตับ

1) Direct glucuronide conjugation จัดว่าเป็นกลไกหลักในการขับยาออกจากร่างกาย โดยมียาประมาณ 30-50% จะถูกขจัดออกโดยกระบวนการนี้

2) Mitochondrial β -oxidation ยาในระดับ therapeutic level ประมาณ 40% ของยาที่ถูก metabolized จะเข้าสู่กระบวนการ β -oxidation ซึ่งเป็น pathway เกี่ยวกับการเคลื่อนย้าย long chain fatty acid โดยมี cofactor ที่สำคัญ คือ carnitine เป็นตัวพา VPA เข้าสู่ mitochondria หลังจากนั้นจะได้ end product เป็นสารประกอบที่สำคัญสามตัว คือ 2-propyl-2-pentenoic acid (2-en-VPA), 3-hydroxy-2-propylpentanoic acid (3-OH-VPA), 3-oxo-2-propylpentanoic acid (3-keto-VPA)

3) Cytosolic ω และ ω oxidation ในระดับ therapeutic level 15-20% ของยาจะถูก metabolized โดยกระบวนการนี้เกิดขึ้นใน cytoplasm ซึ่งได้ end product ที่สำคัญ คือ 5-hydroxy-2-propylpentanoic acid (5-OH-VPA), 2-propyl-4-pentanoic acid (4-en-VPA), 2-polyglutaric acid (PGA), 4-hydroxy-2-propylpentanoic acid (4-OH-VPA), 4-oxo-2-propylpentanoic acid (4-keto-VPA) และ 2-propyl-3-pentenoic acid (3-en-VPA)

กระบวนการ metabolism ทั้งสองกระบวนการหลังนี้เกิดขึ้นประมาณ 45% ของปริมาณยาที่ได้รับทั้งหมด แต่มีความสำคัญต่อการเกิดพิษในกรณีที่ได้รับยาเกินขนาด นอกจากนี้ยังมียาส่วนน้อยไม่เกิน 3% จะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูป unchanged form

สำหรับการขจัดยาออกจากร่างกายเป็นรูปแบบ first order kinetics มีค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) ตั้งแต่ 8-21.5 ชั่วโมง แต่ถ้าได้รับยาเกินขนาดเข้าไป $t_{1/2}$ อาจเพิ่มมากขึ้นสองถึงสามเท่า

กลไกการออกฤทธิ์

ปัจจุบันยังไม่สามารถอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของ VPA ได้ทั้งหมด แต่พบว่าการออกฤทธิ์นั้นแตกต่างจากยา phenytoin และ carbamazepine ซึ่งกลไกหลักอยู่ที่ sodium channel แต่ยา VPA น่าจะมีผลโดยอ้อมในการเพิ่มปริมาณ γ -aminobutyric acid (GABA) ซึ่งเป็น inhibitory neurotransmitter ที่สำคัญในสมอง โดยการยับยั้งเอนไซม์ succinate semialdehyde dehydrogenase (SSA-DH) ที่บริเวณ GABA shunt ผลที่ตามมาคือทำให้สาร α -ketoglutarate ไม่สามารถเข้าสู่ tricarboxylic acid และเปลี่ยนเป็น succinate ได้โดยตรง แต่จะต้องแปรสภาพไปเป็น glutamate ซึ่งจะถูกเปลี่ยนโดยเอนไซม์ glutamate decarboxylase (GAD) เป็น GABA หลังจากนั้น GABA ก็จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ GABA-transaminase (GABA-T) ไปเป็น succinate semialdehyde (SSA) และท้ายที่สุดจึงแปรสภาพเป็น succinate โดย SSA-DH อีกครั้ง

นอกจากนี้ยังพบว่า VPA มีฤทธิ์อ่อนๆ ในการยับยั้งเอนไซม์ GABA-T และ α -ketoglutarate dehydrogenase ด้วย ผลรวมที่เกิดขึ้นจึงทำให้มีการสะสมของ GABA เพิ่มขึ้นในสมอง

กลไกการเกิดพิษ

กลไกในการเกิดพิษจากยา VPA มีองค์ประกอบที่สำคัญดังนี้

1. Carnitine deficiency ผู้ป่วยที่ได้รับยา VPA ทั้งในชนิดเฉียบพลันและเรื้อรังจะเกิดภาวะ carnitine deficiency ได้ในหลายกระบวนการดังนี้ (รูปที่ 2)

1.1 ยา VPA จะมีคุณลักษณะเช่นเดียวกับ branched chain fatty acid โดยเข้าจับกับ carnitine กลายเป็นสารประกอบ valproyl-carnitine ซึ่งจะถูกขับออกทางปัสสาวะ การขับออกทางนี้ประมาณ 1% ของ acylcarnitine ทั้งหมดที่ได้รับการขับออกทางปัสสาวะ

1.2 ยา VPA ลดการดูดกลับของสาร free carnitine และ acyl-carnitine บริเวณ renal tubular ร่างกายจึงเสีย carnitine ออกทางปัสสาวะมากขึ้น

1.3 ยา VPA ลดการสังเคราะห์ endogenous carnitine โดยการยับยั้งเอนไซม์ butyrobetaine hydroxylase

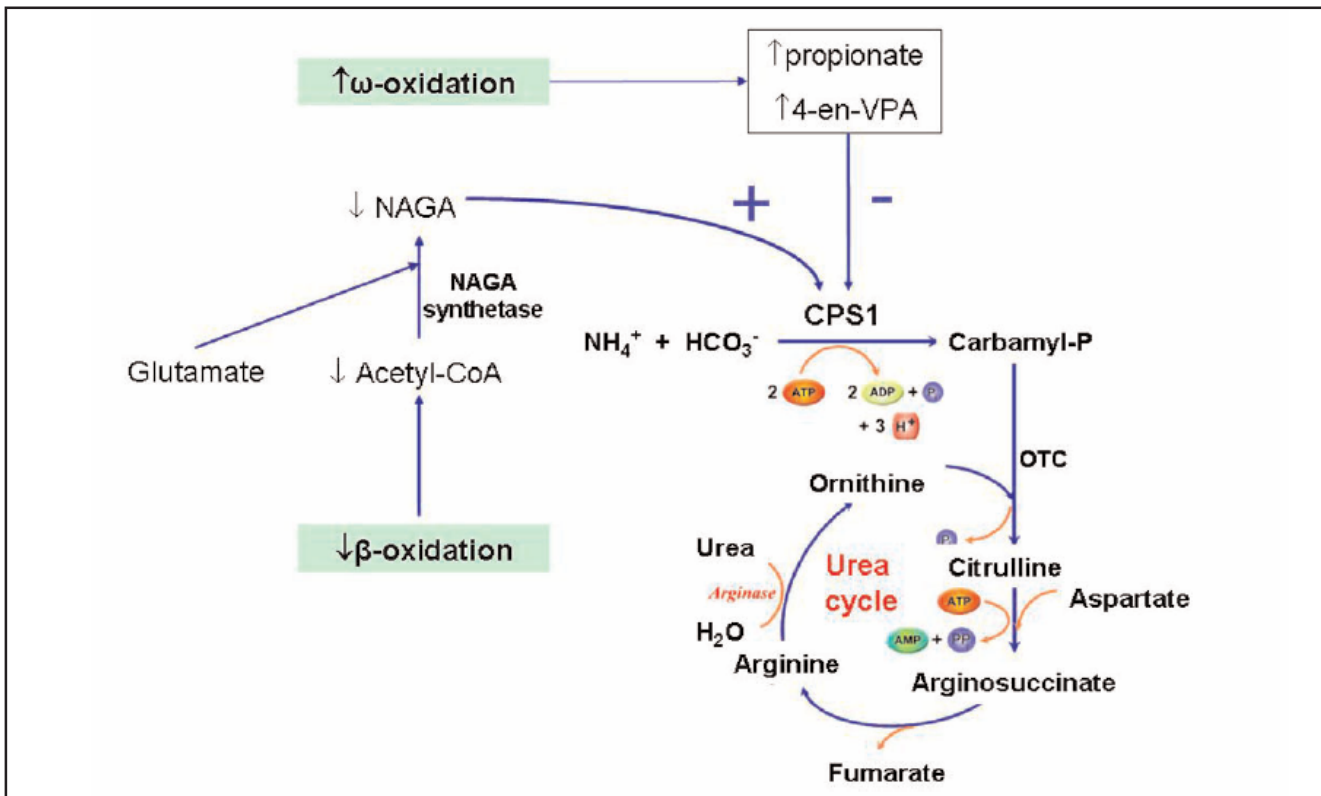
1.4 สาร valproylcarnitine ที่ได้รับการสังเคราะห์ขึ้นภายในเซลล์จะมีผลยับยั้ง membrane carnitine transporter ซึ่งจะลดการขนถ่าย free carnitine เข้าสู่ cytoplasm และ mitochondria

1.5 Metabolites ที่เกิดจาก VPA จะไปรวมตัวกับ mitochondrial reduced acetyl CoA (CoA-SH) ทำให้ free CoA-SH ภายใน mitochondria ลดลง ผลที่เกิดขึ้นทำให้ acylcarnitine ไม่สามารถเปลี่ยนกลับมาเป็น free carnitine ที่ใช้ประโยชน์ได้

1.6 ภาวะที่มีการลดลงของ mitochondrial CoA-SH นี้มีผลยับยั้งกระบวนการ β -oxydation ของ fatty acid รวมทั้ง VPA เองทำให้เกิด fatty liver และยังทำให้ VPA ส่วนที่เหลือหลังไหลเข้าสู่กระบวนการ ω -oxydation ภายใน cytoplasm เกิดเป็น toxic metabolites โดยเฉพาะ 4-en-VPA นอกจากนี้ CoA-SH ที่ลดลงยังมีผลทำให้กระบวนการสร้าง ATP ลดลงด้วยซึ่งก็มีผลย้อนกลับไปทำให้ membrane carnitine transporter ทำงานได้น้อยลง

2. ภาวะ hyperammonemia เกิดขึ้นหลังจากการขาด carnitine และมีการเพิ่มกระบวนการ ω -oxidation เกิดเป็น 4-en-VPA ซึ่งเป็น metabolite ที่มีผลในการยับยั้งเอนไซม์ carbamoylphosphate synthase I (CPS I) ใน urea cycle (รูปที่ 3) ทำให้มีการสะสมของ ammonia มากขึ้น

3. Toxic metabolites ที่เกิดจาก VPA metabolism มีสารประกอบสองตัวซึ่งเกิดจากการสลาย VPA คือ 2-en-VPA และ 4-en-VPA 2-en-VPA เป็น product ของกระบวนการ β -oxidation มีผลเป็น



รูปที่ 3 การเกิดภาวะ hyperammonemia: กลไกการเกิดภาวะ hyperammonemia จากสาเหตุ 2 ประการ ได้แก่ 1) การเพิ่มกระบวนการ ω -oxidation ทำให้ 4-en-VPA และ propionate เพิ่มขึ้นมีผลไปยับยั้ง CPS I ใน mitochondrial enzymatic step 2) การสังเคราะห์ N-acetyl glutamic acid (NAGA) ซึ่งเป็น cofactor ที่สำคัญ ของ CPS I ลดลงจาก acetyl CoA ที่ต่ำกว่าปกติ

neurotoxic effect โดยร่วมกับ ammonia ทำให้เกิด cerebral edema ส่วน 4-en-VPA เป็น product ของกระบวนการ ω -oxidation ทำให้เกิดภาวะ hyperammonemia และ hepatotoxicity จาก microvesicular steatosis นอกจากนี้ 4-en-VPA ยังมีโครงสร้างคล้ายกับ hypoglycin A metabolite (รูปที่ 1) ซึ่งมีผลระคายเคืองต่อลำไส้ ทำให้มีอาการเหมือนกับผู้ป่วย Jamaican vomiting sickness ด้วย

ลักษณะอาการทางคลินิก

1. อาการทางระบบประสาท (CNS toxicity)

เป็นอาการที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาดแบบเฉียบพลัน โดยเกิดในลักษณะของการกดประสาท พบได้แม้ในระดับยาในเลือดจะอยู่ในเกณฑ์ปกติ ภาวะเป็นพิษที่มีความสัมพันธ์กับภาวะ hyperammonemia และ cerebral edema ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับระดับ VPA เรียกว่า “valproate-induced hyperammonemic encephalopathy (VHE)” ซึ่งเริ่มพบได้ตั้งแต่ 48-72 ชั่วโมงหลังได้รับยาเกินขนาด กลไกการเกิดเกี่ยวข้องกับระดับ ammonia ในสมอง เนื่องจาก ammonia สามารถผ่าน blood brain barrier ได้ดี และรบกวนขั้นตอนการดูดซึม glutamate (glutamate uptake) และการสร้าง ATP ทำให้การควบคุม osmotic pressure ในสมองเสียไป ความรุนแรง

ของอาการน้อยลงในกลุ่มผู้ที่ได้รับยาเป็นประจำอยู่ก่อนแล้ว

2. อาการทางระบบไหลเวียนโลหิต (Cardiovascular toxicity)

มีรายงานการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำหลังได้รับยาเกินขนาดอยู่บ้างแต่ไม่มากนัก^{8,9} แต่ยังไม่พบว่ายากระตุ้นให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ กลไกยังไม่ทราบแน่ชัด

3. อาการทางระบบทางเดินอาหารและตับ (Gastrointestinal toxicity)

ภาวะที่สำคัญคือ valproate-induced hepatotoxicity (VHT) ส่วนใหญ่มักเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อเนื่องมานาน ซึ่งอาจไม่เกี่ยวข้องกับการได้รับยาเกินขนาดก็ได้ กลไกที่เชื่อว่ามีส่วนต่อการเกิดความเป็นพิษคือ การเสียสมดุลระหว่างกระบวนการ β -oxidation และ ω -oxidation ทำให้มี metabolites ที่ก่อให้เกิดพิษขึ้น ภาวะเป็นพิษต่อตับที่เกิดขึ้นนี้สามารถกลับสู่สภาวะปกติได้เมื่อผู้ป่วยหยุดยา (reversible) ผู้ป่วยมักจะมีอาการซึมลง (lethargy) ตัวเหลืองตาเหลือง (jaundice) คลื่นไส้อาเจียน (nausea/vomiting) มีเลือดออกผิดปกติ (hemorrhage) ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบเป็นแบบเดียวกับในผู้ป่วย Reye's syndrome นอกจากนี้ยังพบว่า VPA ทำให้เกิดตับอ่อนอักเสบได้ (pancreatitis)

4. อาการทางระบบเมตาบอลิซึม (Metabolic toxicity)

ภาวะความผิดปกติทาง metabolic ที่สามารถพบได้ คือ hypernatremia, hypocalcemia และ wide gap metabolic acidosis ภาวะ wide anion gap เชื่อว่าเกิดจาก VPA เองมากกว่า lactic acidosis

5. อาการทางระบบโลหิตวิทยา (Hematologic toxicity)

มีรายงานพบว่า VPA สามารถทำให้เกิดการกดไขกระดูกได้ (bone marrow suppression)¹⁰ โดยภาวะที่พบบ่อยที่สุด คือ thrombocytopenia รองลงมาคือ leucopenia แต่ภาวะ anemia พบได้น้อย

การดูแลรักษาผู้ที่ได้รับพิษ

การดูแลผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก VPA เริ่มด้วยการช่วยเหลือชีวิตขั้นต้น (initial resuscitation) ตามปกติ อาจพิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจ ถ้าผู้ป่วยมีระดับการรุกรูสติเปลี่ยนแปลง ควรติดตามระดับยาในกระแสเลือดเป็นระยะและสังเกตอาการต่อเนื่อง แม้ว่าในช่วงแรกผู้ป่วยอาจจะยังไม่มีลักษณะของการเป็นพิษใดๆ เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยา VPA ในรูปแบบที่ปลดปล่อยช้า (delayed-release หรือ sustained-release) โดยจะเริ่มแสดงอาการหลังได้รับยาไปแล้วประมาณ 8-12 ชั่วโมง การพิจารณาว่าผู้ป่วยอยู่ในสภาวะคงที่แล้วหรือไม่ ต้องประเมินจากอาการที่ดีขึ้นร่วมกับการที่มีระดับยาในเลือดอยู่ในระดับคงที่หรือมีแนวโน้มลดลง

1. Decontamination

ผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาดมาเบื้องต้นน้อยกว่า 1 ชั่วโมงทุกราย ควรได้รับการล้างท้อง (gastric lavage) และให้ผงถ่านกัมมันต์ครั้งเดียว (single dose activated charcoal) ยกเว้นในรายที่ได้รับยาเกิน 4 ชั่วโมงไปแล้ว ไม่พบว่าทำให้ activated charcoal มีประโยชน์

ผู้ป่วยที่ได้รับยา VPA ชนิดที่เป็น slow release ควรได้รับการทำ whole bowel irrigation ด้วยสาร polyethylene electrolyte solution (PEG) ทาง nasogastric tube จนกระทั่งอุจจาระใส

2. Enhanced elimination

ในปัจจุบันยังไม่พบว่าการให้ multiple-dose activated charcoal จะสามารถช่วยในการขจัดยาออกจากร่างกาย

-Extracorporeal elimination: ตามทฤษฎีการทำ hemodialysis มีประโยชน์น้อยในระดับ therapeutic range เนื่องจากยา VPA จับโปรตีนในเลือดในอัตราที่สูง อย่างไรก็ตาม พบว่าระดับยาที่มากกว่า 150 µg/mL การจับกับโปรตีนจะอิ่มตัวจึงมียาในรูอิสระมากขึ้น ซึ่งการทำ hemodialysis จึงได้ประโยชน์มากขึ้น มีการศึกษาหลายรายงานที่พบว่าการทำ hemodialysis หรือ hemoperfusion ทำให้การขับยาเร็วมากขึ้นกว่าเดิม^{2,4,6,7} การพิจารณารักษาด้วยวิธีนี้ขึ้นกับการตอบสนองของผู้ป่วยหลังได้รับการรักษาด้วยแนวทางอื่นอย่างเต็มที่แล้ว รวมทั้ง

การแก้ไขภาวะอื่นๆที่เกี่ยวข้องด้วย เช่น ภาวะ metabolic acidosis, hemodynamic unstable, hepatic dysfunction แล้ว หรือในผู้ป่วยที่มีการรุกรูสติเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว (rapid deterioration) ใดๆก็ตาม ยังไม่มี cutpoint ของระดับยาในเลือดที่แน่นอนสำหรับการพิจารณาเลือกทำ hemodialysis/hemoperfusion แต่แนะนำว่าสมควรทำเมื่อระดับยาในเลือดสูงเกิน 1,000 µg/mL^{3,4}

3. Antidotal therapy

จากกลไกการเกิดพิษที่เกี่ยวข้องกับการขาด carnitine ดังที่ได้กล่าวไว้แล้วข้างต้น L-carnitine จึงเป็น antidote ที่อาจจะมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับ VPA เกินขนาดทั้งแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง เป็นยาต้านพิษที่มีผลข้างเคียงต่ำ อย่างไรก็ตาม ยานชนิดนี้ไม่มีในประเทศไทย ขนาดที่แนะนำสำหรับ prophylactic therapy ในผู้ป่วยที่ยังไม่มีปัญหาพิษต่อตับ คือ 100 mg/kg/day แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง สูงสุดไม่เกิน 3g/day สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการของ hepatotoxicity หรือ hyperammonemia ขนาดที่แนะนำคือ loading 100 mg/kg ทางหลอดเลือดดำภายในเวลา 30 นาที สูงสุด ไม่เกิน 6 g ตามด้วย maintenance 15 mg/kg ทุก 4 ชั่วโมง ทางหลอดเลือดดำภายใน 15-30 นาทีจนกว่าอาการจะดีขึ้น อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีรายงานที่ชัดเจนว่าการให้ L-carnitine จะช่วยเรื่อง clinical outcome ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Manoguerra AS, Erdman AR, Woolf AD, Chyka PA, Caravati EM, Scharman EJ, et al. Valproic acid poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol 2008;46(7):661-76.
2. Sztajnkrycer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. J Toxicol Clin Toxicol 2002;40(6):789-801.
3. Doyon S. Anticonvulsants. In: Goldfrank LR, Flomembaum NE, Hoftman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 731-45.
4. Russell S. Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children. Curr Opin Pediatr 2007;19(2):206-10.
5. Lheureux PE, Penaloza A, Zahir S, Gris M. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity - what is the evidence? Crit Care 2005 Oct 5;9(5):431-40.
6. Franssen EJ, van Essen GG, Portman AT, de Jong J, Go G, Stegeman CA, et al. Valproic acid toxicokinetics: serial hemodialysis and hemoperfusion. Ther Drug Monit 1999;21(3), 289-92.



Toxic Case Conference

Sodium Valproate Toxicity

นพ. พิชัย สรรพโรจนพัฒนา*
*แพทย์ประจำบ้านสาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล

ผู้ป่วยหญิงอายุ 77 ปี เป็นผู้ป่วยจิตเวช

อาการสำคัญ: ญาติพบซีมลงก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน: 1 วันก่อนมาโรงพยาบาล ยาของผู้ป่วยหมดจึงมาขอยาเดิม
3 ชั่วโมงก่อน ญาติพบผู้ป่วยนอนหมดสติ ช่างตัวมีแต่ซองยาเปล่า ยาที่ผู้ป่วยกินอยู่ได้แก่
sodium valproate (500 mg) มีทั้งหมด 60 เม็ด
clonazepam (2 mg) มีทั้งหมด 60 เม็ด
perphenazine (8 mg) มีทั้งหมด 60 เม็ด
trihexyphenidyl (2 mg) มีทั้งหมด 60 เม็ด

ญาติพบผู้ป่วยครั้งสุดท้ายก่อนผู้ป่วยหมดสติเมื่อ 6 ชั่วโมงก่อน

การตรวจร่างกาย: BT 38.2 °C, BP 187/113 mmHg, PR 96/min, RR 16/min
Coma, E1M1V1, Pupil: Rt 3 mm fixed (blind), Lt 2 mm SRTL
Skin: dry, no sweating
Heart and lung: normal
Abdomen: absent bowel sound

สาเหตุของการหมดสติของผู้ป่วยรายนี้เป็นอะไรได้บ้าง?

ผู้ป่วยรายนี้มาโรงพยาบาลเพราะมีการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัวอย่างเฉียบพลัน ไม่มีประวัติอุบัติเหตุที่น่ามาก่อน และจากการตรวจร่างกายไม่พบลักษณะของ localizing sign สาเหตุของอาการเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัวในผู้ป่วยรายนี้ น่าจะนึกถึงสาเหตุภายนอกศีรษะมากกว่าภายในศีรษะ สาเหตุที่พบบ่อยได้แก่ สาเหตุทาง metabolic และ toxic substance ในแง่สาเหตุทาง metabolic หลังจากทราบผลทางห้องปฏิบัติการก็สามารถแยกโรคทาง metabolic ออกไปได้ ทำให้นึกถึงภาวะของการได้รับสารพิษมากที่สุด ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้มีประวัติได้รับยาถึง 4 ชนิด

ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงของการกดระบบประสาทส่วนกลาง ร่วมกับมีอาการและอาการแสดงที่รวมเรียกว่า "anticholinergic toxidrome" ได้แก่ ซีพจรเร็ว ความดันโลหิตสูง ผิวน้ำแห้ง ไม่มีเสียงการบีบตัวของลำไส้ ทำให้ต้องคิดถึงสาเหตุจากยาในกลุ่ม

antipsychotics และกลุ่ม tricyclic antidepressants (TCAs) ซึ่งแยกกันได้โดยดูจากขนาดรูม่านตา หากรูม่านตาเล็กจะคิดถึงกลุ่ม antipsychotics มากกว่ากลุ่ม TCAs ซึ่งมักจะทำให้รูม่านตาขยายมากกว่า ยาที่ต้องสงสัยว่าเป็นสาเหตุให้มีลักษณะทางคลินิกในผู้ป่วยรายนี้คือ perphenazine โดยมีการวินิจฉัยแยกโรคที่สำคัญ ที่เป็นผลจากยาที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทคือ clonazepam และ sodium valproate ร่วมกับยากกลุ่ม anticholinergic คือ trihexyphenidyl ที่ผู้ป่วยรายนี้กินเข้าไปด้วยเช่นกัน

การวินิจฉัย: antipsychotic (perphenazine) poisoning
การวินิจฉัยแยกโรค: combined anticholinergic (trihexyphenidyl) with benzodiazepine (clonazepam) or/and sodium valproate

การรักษาเบื้องต้นคือ:

Endotracheal tube intubation

Nasogastric lavage

Activated charcoal 50 g

BP 98/61 mmHg, PR 140 /min จึงได้ load NSS 200 mL

หลังจากนั้น BP 118/81 mmHg, PR 97/min, O₂ sat 100%

แนวทางการรักษาจึงยังคงเหมือนเดิม โดยรักษาแบบประคับประคอง และติดตามอาการของผู้ป่วยต่อไป

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการติดตามดูแลต่อไป พบว่า 6 ชั่วโมงต่อมาอาการ anticholinergic ต่างๆดีขึ้นแล้ว แต่ผู้ป่วยยังอยู่ในภาวะโคมาเหมือนเดิม

จะมีแนวทางการดูแลรักษา และหาทางวินิจฉัยอย่างไร?

การดูแลรักษาที่จำเพาะสำหรับผู้ป่วยรายนี้ จำเป็นต้องเน้นสารพิษที่อาจก่อให้เกิดอันตรายในระยะต่อไปได้ ซึ่งได้แก่ยา perphenazine และ sodium valproate โดย perphenazine อาจทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (ventricular arrhythmias) แบบต่างๆซึ่งมักจะเกิดภายใน 24 ชั่วโมงหลังกิน ส่วนยา sodium valproate อาจทำให้ผู้ป่วยหมดสติ โคมาได้นาน และทำให้เกิดภาวะช็อคได้

การรักษาที่สำคัญคือ ระวังไม่ให้เกิดภาวะเป็นกรดในเลือด (metabolic acidosis) ภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญได้แก่ การตรวจดูระดับ electrolyte และตรวจ electrocardiography (ECG) เพื่อช่วยในการประเมินผู้ป่วย และตรวจวัดระดับยา sodium valproate ในเลือด

ECG: sinus tachycardia rate 120/min, normal axis

QRS 0.96 sec QTc 0.42

Plasma glucose 140 mg%

Electrolyte: Na 140 K 3.8 Cl 102 CO₂ 20 mEq/L

BUN/Cr: 12/0.8 mg%

Liver function test: normal

Blood sodium valproate: รอผล

การวินิจฉัยยังคงเหมือนเดิมหรือไม่?

เมื่ออาการแสดงของ anticholinergic ไม่มีแล้ว แต่ผู้ป่วยยังคงมีอาการโคมาเหมือนเดิม ทำให้โอกาสที่จะเป็นภาวะเป็นพิษจาก perphenazine น้อยลง ต้องคิดถึงภาวะเป็นพิษจากยา clonazepam หรือ sodium valproate มากขึ้น

เนื่องจากภาวะเป็นพิษจาก sodium valproate อาจทำให้เกิดอันตรายรุนแรงกว่า clonazepam และมีวิธีการรักษาที่จำเพาะด้วย ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยได้มากกว่า จึงต้องพิจารณาการรักษาแบบ sodium valproate รวมด้วย

ได้ให้การรักษามาร่วมด้วย polyethylene glycol electrolyte solution ทาง NG tube

ผลการตรวจวัดระดับยาในเลือดของ sodium valproate ที่ 4.5 ชั่วโมงหลังให้การรักษานี้ในโรงพยาบาล = 232 µg/mL

การตรวจทางห้องปฏิบัติการให้ข้อมูลในการวินิจฉัยอย่างไร?

ยา perphenazine มีฤทธิ์ต่อหัวใจโดยการยับยั้งการไหลของกระแสโซเดียมเข้าเซลล์ (sodium channel blockade) ได้คล้ายยากลุ่ม tricyclic antidepressants (TCAs) แต่มีพบได้น้อยกว่า ส่วนภาวะ sinus tachycardia พบในผู้ป่วยเกือบทุกราย เพียงแต่ว่า sinus tachycardia เกิดได้จากหลายสาเหตุ จึงไม่มีความจำเพาะมากนัก ผู้ป่วยรายนี้ ECG ไม่มี QRS complex กว้าง จึงไม่ช่วยยืนยันว่าผู้ป่วยมีภาวะเป็นพิษจากยา perphenazine อย่างไรก็ตาม การไม่พบภาวะดังกล่าวก็ไม่ได้ช่วยให้ตัดภาวะเป็นพิษจาก perphenazine ได้

ระดับ sodium valproate ในเลือดมีความสัมพันธ์กับภาวะเป็นพิษอย่างไร?

ระดับยาในขนาดปกติ (therapeutic level) คือ 50-150 µg/mL ระดับยาที่สูงกว่า 200 µg/mL พบว่ามีความเสี่ยงสูงที่จะมีการกดระบบประสาทส่วนกลาง

โดยทั่วไประดับยาที่ 450 µg/mL ทำให้เกิดอาการ drowsiness หรือ obtundation

ระดับยาที่เกิน 850 µg/mL ทำให้เกิดอาการ coma, respiratory depression และ metabolic perturbations ได้

ผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีระดับยาอยู่ในช่วง 1,060-2,728 µg/mL แต่ก็มีรายงานการรอดชีวิตในผู้ที่มีระดับยาในเลือดสูงถึง 2,120 µg/mL หากได้รับการรักษาที่เหมาะสม

จากผลวัดระดับเลือดของผู้ป่วยจึงยืนยันว่าผู้ป่วยเกิดภาวะเป็นพิษจากยา sodium valproate

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นพิษจาก sodium valproate จึงได้รับการรักษาแบบประคับประคองต่อ และตรวจวัดระดับ sodium valproate เป็นระยะ พบว่าผู้ป่วยยังมีหมดสติ โคม่า และระดับยา กลับสูงขึ้นเป็นลำดับ

เวลา	ระดับยา (µg/mL)
4.5 hrs	232
12 hrs	349
21 hrs	395
43 hrs	496
61 hrs	414

ทำไมผู้ป่วยรายนี้จึงมีภาวะโคม่านาน และระดับยากลับสูงเพิ่มขึ้น?

ถ้าจะเข้าใจภาวะของผู้ป่วยรายนี้ ต้องเข้าใจเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) ของยา sodium valproate และเภสัชตำรับของยาชนิดนี้ก่อน

Sodium valproate ดูดซึมอย่างสมบูรณ์และรวดเร็วจากทางเดินอาหาร ยกเว้นยาในรูปแบบ slow release เภสัชตำรับของ sodium valproate ที่ผู้ป่วยได้รับเรียกว่า "chrono" เป็นชนิดที่มีการแตกตัวช้าๆ และต่อเนื่อง (slow release) จึงทำให้ระดับยายังคงสูงขึ้นต่อเนื่องใน 72 ชั่วโมงแรกสำหรับผู้ป่วยรายนี้

Sodium valproate ถูก metabolized โดยตับและมีบางส่วนเกิด enterohepatic circulation ด้วย ค่าครึ่งชีวิตของยา (t_{1/2}) อยู่ระหว่าง 5 ถึง 20 ชั่วโมง กรณีที่ระดับยาในเลือดเกินระดับที่ใช้ในการรักษา ค่าครึ่งชีวิตจะยาวขึ้น เช่น อาจยาวมากถึง 30 ชั่วโมงถ้าระดับยาในเลือดเกิน 1,000 µg/mL ซึ่งระดับยาจะสามารถลดลงมาอยู่ในระดับที่ใช้ในการรักษาได้ต้องใช้เวลามากกว่า 3 วัน ส่วน metabolites ของยา เช่น neurotoxic 2-en-valproic acid (2-en-VPA) และ hepatotoxic 4-en-valproic acid (4-en-VPA) ซึ่งเกิดขึ้นจากกระบวนการ β-oxidation และ ω oxidation ยังมีฤทธิ์ที่สามารถทำให้เกิดภาวะเป็นพิษได้นานออกไป ผู้ป่วยรายนี้จึงเกิดภาวะเป็นพิษเป็นระยะเวลานาน

มีการรักษาจำเพาะอะไรบ้างที่ช่วยให้ผู้ป่วยรายนี้ดีขึ้นได้เร็วกว่าการรักษาแบบประคับประคอง?

นอกจากการรักษาแบบประคับประคองแล้ว การรักษาที่ผู้ป่วยควรได้รับ คือ

1. Decontamination โดยการทำให้ "whole bowel irrigation" ด้วยสาร polyethylene glycol electrolyte solution (PGE) เพราะยาที่ผู้ป่วยได้รับเป็นชนิด slow release ทั้งนี้จะต้องให้สาร PGE ทาง NG tube ต่อเนื่องจนกว่าผู้ป่วยถ่ายเป็นอุจจาระเป็นน้ำใส

2. Enhanced elimination

การให้ multiple-dose activated charcoal ในทางทฤษฎีนั้น น่าจะมีประโยชน์ แต่ยังไม่เคยมีรายงานสนับสนุน

Hemodialysis และ hemoperfusion สามารถกำจัดยาได้เร็วกว่าปกติ 4-10 เท่าของค่าครึ่งชีวิต รวมถึงยังสามารถแก้ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึม กำจัด metabolites ของยา และนำแอมโมเนียออกจากร่างกายได้อีกด้วย พิจารณาว่าควรทำในผู้ป่วยที่มีอาการแย่งอย่าง รวดเร็วหรือช้าไม่ดี หรือมีระดับยาสูงขึ้นเป็นลำดับ หรือมีระดับยาในเลือด 1,000 µg/mL ส่วน charcoal hemoperfusion ได้ผลเท่าๆกับการทำ hemodialysis

ผู้ป่วยรายนี้ได้ให้การรักษาโดยการทำให้ hemodialysis ที่ 72 ชั่วโมงหลังกิน หลังจากนั้นระดับยาลดลง เหลือ 177 และ 107 µg/mL ตามลำดับ

เวลา	ระดับยา (mg/mL)
61 hrs	414
72 hrs	ทำ hemodialysis
84 hrs (3 1/2 day)	177
6 days	107

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Doyon S. Anticonvulsants. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoftman RS, Howland MA, Lewm NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergency. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 731-45.
2. Kearney TE. Valproic acid. In: Olson KR, editors. Poisoning & drug overdose. 4th ed. Singapore: McGraw Hill; 2004. p. 362-364.

