



ฉบับที่ ๑

ฉบับที่ ๑ เดือน มกราคม ๒๕๕๔  
ฉบับที่ ๑ เดือน มกราคม ๒๕๕๔  
ฉบับที่ ๑ เดือน มกราคม ๒๕๕๔

---

---

# POISON & DRUG January-March 2011 Vol.19, No.1

## INFORMATION BULLETIN

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เดือนมกราคม-มีนาคม พ.ศ. 2554 ปีที่ 19 ฉบับที่ 1  
ศูนย์พิษวิทยา ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

---

---

แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยากลับต๋านฤทธิ์วิตามินเคในสถานการณ์  
ที่มีความเสี่ยงต่าง ๆ..... 3

ปฏิกิริยาต่อกันของยา warfarin (drug interaction of warfarin)..... 4

Warfarin and intracranial haemorrhage..... 6

Phenytoin/Fosphenytoin..... 7

**ToxCase Conference**

Acetaminophen induced nephrotoxicity..... 10



**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: PoisonCenter.mahidol.ac.th

**กิจกรรมของศูนย์ฯ**  
( เปิดบริการ 24 ชั่วโมง)

1. ให้บริการทางการแพทย์เกี่ยวกับข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาคลินิก วิธีวินิจฉัย รักษา ผู้ป่วยที่มีภาวะเป็นพิษจากยาและสารเคมี แก่แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์และประชาชนทั่วไป ทั้งทาง โทรศัพท์ โทรสาร จุดหมาย และ Internet
2. ให้บริการคนข้อมูลเกี่ยวกับยา สารเคมีที่ใช้ใน โรงงานอุตสาหกรรม สิ่งแวดล้อม และในบ้านเรือน จากฐานข้อมูลที่มีอยู่ สำหรับรายละเอียดของฐานข้อมูลที่มีติดต่อกับเจ้าหน้าที่ของศูนย์ฯ
3. ให้บริการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ตรวจหาสารพิษ โลหะหนัก รวมทั้งการวัดระดับยา ในเลือด
4. ให้การรักษาและรับไอนยาย่อยผู้ป่วยภาวะเป็นพิษที่มีอาการหนัก หรือมีปัญหาลับซ้อน หรือต้องได้รับยาต้านพิษ
5. จัดทำจุลสารพิษวิทยา (Poison and Drug Information Bulletin) เพื่อเผยแพร่ข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาทุก 3 เดือน ทางที่สนใจสมัครสมาชิก ติดต่อกับที่ศูนย์ฯ

**บรรณาธิการ**

ศาสตราจารย์นายแพทย์สมิง เก้าเจริญ

**กองบรรณาธิการ**

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์  
จากรุวรรณ ศรีอาภา  
อัจฉรา ทองภู  
สุนันท์ วงศ์วิระกร  
ภาณี ฤทธิเลิศ  
นิตยา กล่อมจิต  
โสพิณ อามาตรทัตน์

# จุลสารพิษวิทยา

## สมัครสมาชิกจุลสาร

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

หรือ 250 บาท/3ปี

ชื่อ.....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....

ตำแหน่ง/หน้าที่รับผิดชอบ.....

ตั้งแต่นับที่.....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)

4552 1 1 19-21

# แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มต้านฤทธิ์วิตามินเค ในสถานการณ์ที่มีความเสี่ยงต่างๆ

พญ. อิตาทิต ประชานกุล แพทย์ประจำบ้านเวชศาสตร์ฉุกเฉิน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี  
ศ.นพ.สมิง แทนเจริญ

ผู้เชี่ยวชาญหลากหลายสาขาจาก French Medical Societies และ The French National Authority for Health (Haute Autorite Sant - HAS) รวบรวมข้อมูลรายงานที่เคยได้รับการตีพิมพ์ในประเทศฝรั่งเศสตั้งแต่ปี 1979 ถึงปี 2007 ทั้งหมด 766 รายงาน นำมาจัดลำดับความน่าเชื่อถือและจัดทำเป็นแนวทางตีพิมพ์เผยแพร่ครั้งแรกใน HAS website เมื่อเมษายน 2008

แนวทางในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านฤทธิ์วิตามินเค (vitamin K antagonists : VKA เช่น warfarin) ในสถานการณ์ต่างๆ โดยแบ่งเป็น 3 สถานการณ์หลักดังนี้

1. ผู้ป่วยที่ได้รับฤทธิ์ต้านวิตามินเคเกินขนาด แต่ไม่มีอาการผิดปกติ สามารถดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นแบบผู้ป่วยนอกได้ถ้ามีผู้ดูแลใกล้ชิด และสามารถกลับมาตรวจได้ภายใน 24 ชั่วโมง โดยต้องแจ้งข้อมูลความเสี่ยงและสัญญาณอันตรายเบื้องต้นให้ผู้ป่วยและญาติทราบก่อนกลับบ้าน และตรวจหาสาเหตุเพื่อแก้ไขก่อน ส่วนการดูแลและพิจารณาตามค่า INR (International Normalized Ratio) ที่ตรวจได้และค่า INR ที่ต้องการในผู้ป่วยรายนั้นโดยสรุปดังนี้

- INR 3-4 กินยาต่อได้ตามปกติ (มีรายงานสนับสนุนว่าจะเกิดความเสี่ยงต่อเลือดออกผิดปกติได้เมื่อ INR > 4 ขึ้นไป)
- INR 4-6 หยุดยา 1 มื้อ กรณีต้องการค่า INR 2-3 (มีรายงานว่า การหยุดกินยา 1 ครั้ง ค่า INR จะลดลงประมาณ 1-2 ใน 24 ชั่วโมง)
- INR 6-10 หยุดยาจนกว่าค่า INR จะอยู่ในเกณฑ์ที่ต้องการ และกินวิตามินเค 2 มิลลิกรัม (มีรายงานว่าเมื่อค่า INR > 6 การหยุดกินยา 1 ครั้ง ไม่สามารถทำให้ค่า INR กลับลงมาตามเกณฑ์ได้ใน 24 ชั่วโมง)
- INR >10 หยุดกินยาและกินวิตามินเค 5 มิลลิกรัม ควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาการรักษาต่อและการปรับยาต่อไป

2. ผู้ป่วยที่มีเลือดออกทั้งจากอุบัติเหตุหรือเลือดออกเอง เบื้องต้นให้แบ่งความรุนแรงของภาวะเลือดออกเป็นรุนแรงและไม่รุนแรง โดยถ้ามี 1 ใน 5 ข้อนี้ จัดว่าเป็นภาวะเลือดออกที่รุนแรง

- 1. เลือดออกภายนอกและไม่สามารถหยุดได้ด้วยวิธีการต่างๆ
- 2. สัญญาณชีพไม่คงที่ คือ systolic BP < 90 mmHg หรือต่ำกว่าภาวะปกติของผู้ป่วยมากกว่า 40 mmHg, MAP < 65 mmHg, มีลักษณะของภาวะ shock

3. ผู้ป่วยจะต้องได้รับการทำหัตถการฉุกเฉินต่อไป คือ surgery, interventional radiology, endoscopy

- 4. เสี่ยงเลือดจางต้องได้รับ PRC transfusion
- 5. ภาวะเลือดออกที่อันตรายต่อชีวิตหรือมีผลต่อการทำงานผิดปกติ เช่น ในตำแหน่งต่อไปนี้: intracranial, intraspinal, intraocular, retroorbital, hemothorax, hemoretroperitoneum, hemopericardium, deep muscle, GI bleeding, hemarthrosis

**กรณีเลือดออกไม่รุนแรง** ให้พิจารณาการดูแลรักษาเหมือนผู้ป่วยที่ได้รับฤทธิ์ต้านวิตามินเคเกินขนาด แต่ไม่มีอาการผิดปกติและตรวจหาสาเหตุเพื่อแก้ไขต่อไป

**ส่วนกรณีเลือดออกรุนแรง**  
- ให้รีบแก้ไขให้กลับคืนสู่ภาวะค่าการแข็งตัวของเลือด คือ INR < 1.5 ให้เร็วที่สุด

- Resuscitation และการดูแลทั่วไปของภาวะการเสียเลือดเบื้องต้น
- พิจารณาในหอนอนโรงพยาบาล
- ปรึกษาศัลยแพทย์หรือรังสีแพทย์สำหรับ surgical, endoscopic หรือ endovascular procedure เพื่อหยุดเลือดต่อไป
- ให้ antidote คือ

1. Prothrombin Complex Concentrate (PCC) dose 25-50 unit/kg of factor IX intravascular rate 4 ml/min หรือ bolus dose มีรายงานว่าประสิทธิภาพดีกว่า Fresh Frozen Plasma (FFP) ที่แนะนำให้ได้ในกรณีที่ไม่มี PCC

2. Vitamin K 10 mg, intravenously ทันที โดยระวังภาวะ anaphylactic reaction

3. สำหรับ recombinant activated factor VII (rFVIIa, NovoSeven<sup>®</sup>) ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพและขนาดยาที่เหมาะสมเพียงพอ กรณีผู้ป่วยอุบัติเหตุที่กินยา VKA อยู่ แพทย์ควรตรวจค่า INR ทันที และพิจารณาการรักษาตามความรุนแรงของภาวะเลือดออกเหมือนดังข้างต้น ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยขาดเจ็บที่ศีรษะต้องได้รับการสังเกตอาการที่โรงพยาบาลอย่างน้อย 24 ชั่วโมง และต้องได้รับการตรวจ brain CT scan ทุกราย โดยอาจส่งตรวจทันทีที่มีอาการผิดปกติทางระบบประสาท หรือภายใน 4-6 ชั่วโมงถ้าผู้ป่วยอาการทั่วไปปกติดี

ส่วนคำแนะนำสำหรับการกลับมาเริ่มกินยา VKA ใหม่หลังภาวะเลือดออกรุนแรงนี้โดยทั่วไปให้เริ่มกินยา VKA ใหม่ภายใน 48-72 ชั่วโมง และเริ่มกินยา VKA ได้ทันที ถ้าเป็นหัตถการ endoscopic, endovascular procedure ยกเว้นถ้าเป็นภาวะ intracranial hemorrhage ให้เริ่มกินยาใหม่หลังจากนั้น 1-2 สัปดาห์ โดยระหว่างนี้อาจพิจารณา bridging therapy [การให้ enoxaparin แทน warfarin] ตามความเสี่ยงเล็กน้อยของผู้ป่วย หรือประเมินความจำเป็นของยา VKA ในระยะยาวต่อไป

ผู้ป่วยที่จะต้องได้รับการผ่าตัดหรือหัตถการต่างๆ

สำหรับหัตถการที่ไม่ฉุกเฉิน จะแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มตามข้อบ่งชี้เริ่มต้นที่ได้รับยา VKA และความเสี่ยงเล็กน้อย

- ผู้ป่วยที่ได้รับยา VKA จากมีลิ้นหัวใจเทียม (mechanical heart valve) และจาก atrial fibrillation ที่ควรพิจารณา perioperative bridging therapy ได้ 3 แบบ

- 1.) Therapeutic subcutaneously low-molecular weight heparin (LMWH)
- 2.) Therapeutic intravenously unfractionated heparin (UFH)
- 3.) Therapeutic subcutaneously UFH

เลือกตามความเสี่ยงและระยะเวลาที่เหมาะสมที่มีแนะนำไว้

ผู้ป่วยที่ได้รับยาเนื่องจากโรค venous thromboembolism (VTE)

ที่จัดว่ายังมีความเสี่ยงสูงถ้าได้รับการวินิจฉัยภายใน 1 เดือนก่อนหน้า ควรเลื่อนการผ่าตัดไปก่อน 1-3 เดือน หรือพิจารณาใส่ preoperative vena cava filter และ bridging therapy โดย LMWH แนะนำกว่า UFH ส่วนผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลางและต่ำสามารถหยุดยาเพื่อผ่าตัดได้เลย โดยเริ่มกินยาภายหลังผ่าตัด 24-48 ชั่วโมง หรือให้ bridging therapy โดย therapeutic heparin doses ปรับตามค่า INR ที่เหมาะสม ถ้าผู้ป่วยยังไม่สามารถกินยาได้หลังผ่าตัดตามเวลาดังกล่าว

สำหรับหัตถการและการผ่าตัดฉุกเฉินโดยทั่วไปยอมรับได้ที่ค่า  $INR \leq 1.5$  และ  $\leq 1.2$  ถ้าเป็นการผ่าตัด neurosurgery ส่วนหัตถการที่มีความเสี่ยงเลือดออกน้อยเช่น skin surgery, cataract surgery, rheumatology procedures with low risk of bleeding, some dental procedures, some GI endoscopic ยอมรับค่า INR 2-3 โดยไม่ต้องหยุดกินยา VKA

### เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Pernod G, Godie'r A, Gozalo C, Tremey B, Sie' P. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). Thromb Res 2010 Sep;126(3):167-74.



## ปฏิกริยาต่อกันของยา warfarin (drug Interaction of warfarin)

นพ.อานัติ ประครองศิลป์ แพทย์ประจำบ้านเวชศาสตร์ฉุกเฉิน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี  
ศ.นพ.สมิง เกาเจริญ

### เภสัชวิทยาของยา Warfarin

มีการดูดซึมจากทางเดินอาหารอย่างสมบูรณ์ และระดับสูงสุดเ็นพลาสมาของยาเกิดขึ้นที่ประมาณ 3 ชม. หลังได้รับยา

ร้อยละ 99 ของยาในเลือดจับกับโปรตีน มีเพียงยาที่เป็นอิสระเท่านั้นที่สามารถออกฤทธิ์ได้

การสร้าง coagulation factor ที่ขึ้นกับวิตามินเคจากตับจะหยุดลงทันทีหลังจากได้รับยา แต่ฤทธิ์ในการลดการแข็งตัวของเลือดจะยังไม่แสดงผลจนวิตามินเคและ coagulation factor ในเลือดจะลดลง

ระยะเวลาในการลดการแข็งตัวของเลือดขึ้นกับค่าครึ่งชีวิต ตัวอย่างเช่น factor VII ซึ่งมีค่าประมาณ 5 ชม. โดยการที่ตรวจพบว่า มีระยะเวลาในการแข็งตัวของเลือดยาวขึ้น ดูจากค่า INR จะพบได้เมื่อระดับ factor VII ลดลงเหลือประมาณ 25%ของค่าปกติประมาณ 15 ชั่วโมง (3 เท่า

ของค่าครึ่งชีวิตของ factor VII)

เนื่องจาก warfarin มีค่าครึ่งชีวิตยาวถึง 20-60 ชั่วโมง การออกฤทธิ์จึงสามารถอยู่ได้ถึง 5 วันและใช้เวลาประมาณ 6 วัน เพื่อเข้าสู่ระดับคงที่ของระดับยา

ตัวยา warfarin ที่ใช้อยู่เป็น racemic form ประกอบด้วย 2 isomers คือ R warfarin และ S warfarin S isomer จะมีฤทธิ์มากกว่า R isomer

R warfarin จะผ่านเมตาบอลิซึมทาง P450 enzyme CYP 1A2 และ 3A4 แล้วถูกขับออกทางไต แต่ S warfarin เมตาบอลิซึมผ่านทาง CYP 2C9 และขับออกทางน้ำดี ซึ่งการกำจัดยาของ S warfarin นั้นเร็วกว่า R warfarin มาก

Cytochrome P450 หรือ CYP เป็นโปรตีนที่เกาะอยู่ใน mitochondria หรือใน endoplasmic reticulum ของเซลล์ ซึ่งทำหน้าที่ในเมตาบอลิซึมของสารเคมีจากภายในและภายนอกร่างกาย

CYP ในเซลล์ทั่วไปในร่างกายจะทำหน้าที่ในการสังเคราะห์ และ ย่อยสลายฮอร์โมน, สังเคราะห์คอเลสเตอรอลและวิตามินดี

-นอกจากนี้ CYP ยังทำหน้าที่เมตาบอลิซึมสารที่อาจเป็นพิษ ต่อร่างกายรวมถึงยา และผลผลิตจากการสังเคราะห์ภายในร่างกาย เช่น bilirubin ด้วย โดยเฉพาะที่ตับ

-ยาที่มีผลต่อการทำงานของ CYP 2C9 (รวมถึง 1A2 และ 3A4) จะมีผลต่อการเมตาบอลิซึมของ warfarin ด้วย โดยยาที่กระตุ้นการทำงานของ CYP จะทำให้ยา warfarin ถูกขับออกจากร่างกายได้เร็วขึ้น ทำให้มีฤทธิ์ลดลงและสั้นลง ในทางกลับกันยาที่ยับยั้งการทำงานของ CYP จะทำให้ warfarin ถูกขับออกจากร่างกายช้าลง ทำให้ฤทธิ์นานและมากขึ้น(ดังข้อมูลในตารางที่ 1 และ 2)

**ตารางที่ 1 ยาที่ยับยั้งการทำงานของ CYP**

1A2	2C9	3A4,5,7
cimetidine	fluconazole	indinavir
FQs	amiodarone	nelfinavir
	isoniazid	ritonavir
		clarithromycin
		itraconazole
		etoconazole
		erythromycin
		grapefruit
		verapamil
		diltiazem
		cimetidine
		amiodarone
		NOT azithromycin

**ตารางที่ 3 สรุปปฏิกิริยาต่อกันของยา warfarin**

ทำให้ผลมากขึ้น	ทำให้ผลลดลง
acetaminophen, NSAIDs, allopurinol, miodarone, quinidine, clarithromycin, cephalosporins, erythromycin, metronidazole, quinolones, TMP-SMX, tetracycline, fluconazole, isoniazid, ketoconazole, anabolic steroids, chloral hydrate, cimetidine, clofibrate, cyclic antidepressants, disulfiram, ethanol, statins, omeprazole, phenytoin, sulfonyleureas, tamoxifen, thyroxine, vitamin E cranberry, ginkgo, green tea, omega3	antacids, barbiturates, carbamazepine, cholestyramine, olestipol, corticosteroids, griseofulvin, oral contraceptives, phenytoin, rifampin, vitamin K dicloxacillin, Q10

**ตารางที่ 2 ยาที่กระตุ้นการทำงานของ CYP**

1A2	2C9	3A4,5,7
tobacco	rifampin	carbamazepine
		phenobarbital
		phenytoin
		pioglitazone
		rifampin
		troglitazone

นอกจากปฏิกิริยาผ่านทาง CYP แล้ว warfarin ยังสามารถ มีปฏิกิริยากับยาอื่นผ่านทางกลไกอื่นได้ เช่น

- แย่งจับกับ albumin ทำให้ผลของ warfarin มีมากขึ้น
- ลดการดูดซึมของ warfarin เช่น cholestylamine
- ยับยั้ง cyclic interconversion ของวิตามินเค ทำให้ผลยับยั้งการแข็งตัวของเลือดมีมากขึ้น เช่น second และ third generation cephalosporins
- เพิ่มเมตาบอลิซึมของ coagulation factor เช่น thyroxine
- เปลี่ยนแปลงแบคทีเรีย flora ในลำไส้ทำให้ระดับวิตามินเคลดลง เช่น sulfonamide, ยาปฏิชีวนะแบบ broad spectrum
- ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เลือด ทำให้มีเลือดออกผิดปกติได้ง่ายขึ้น เช่น NSIADs, high dose penicillin (ดังข้อมูลในตารางที่ 3)



(เอกสารประกอบการเรียบเรียงอยู่ที่หน้า 12)



# Warfarin and intracranial haemorrhage

นพ.อดิษฐ์ ประดองศิลป์ แพทย์ประจำบ้านเวชศาสตร์ฉุกเฉิน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี  
ศ.นพ.สมิง เกษเจริญ

ภาวะแทรกซ้อนสำคัญของการใช้ warfarin คือ ภาวะเลือดออก ในอวัยวะสำคัญ ซึ่งพบได้ 1-5% ของผู้ป่วยทั้งหมด และเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ตามอายุที่เพิ่มขึ้น ส่วนภาวะเลือดออกในสมองเป็นภาวะสำคัญที่อันตราย และพบได้บ่อยโดยโอกาสเกิดมากขึ้น 8-10 เท่าของผู้ที่ไม่ได้ยา warfarin

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา warfarin ในปัจจุบัน มี 3 ข้อดังนี้

1. ป้องกันการเกิดภาวะสมองขาดเลือดจาก embolism ในผู้ป่วยที่มีภาวะ atrial fibrillation
2. กลุ่มโรคที่มีการแข็งตัวของเลือดสูงผิดปกติ ในหลอดเลือดดำ
3. ผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม

จะเห็นว่าในปัจจุบันการใช้ยา warfarin เพิ่มขึ้นอย่างมากและประกอบกับคนไข้มียูเรียมมากขึ้น ทำให้มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ จากการใช้ยา warfarin เพิ่มขึ้นตามไปด้วย

ปัจจัยที่จะบ่งชี้อัตราการตายในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในสมองจากยา warfarin มีดังนี้ ขนาดของเลือดที่ออกในสมอง, INR ขณะที่มีภาวะเลือดออกในสมอง, อายุ > 80 ปี, Glasgow Coma Score (GSC), ตำแหน่งของจุดเลือดออก, intraventricular hemorrhage

## Pathogenesis

ปัจจุบันเชื่อว่าเมื่อมีภาวะเลือดออกในสมอง หลังจากนั้นจะมีเลือดออกซ้ำในจุดเดิมอีกรอบๆ โรคเดิม ดังนั้นการแข็งตัวของเลือดที่ดีจะช่วยลดการเกิดเลือดออกซ้ำ ช่วยลดอัตราการความพิการและอัตราการตายได้ แต่ warfarin เป็นตัวที่ทำให้ภาวะนี้แย่ลง ดังนั้นเมื่อเกิดเลือดออกในสมองจึงต้องมีวิธีที่จะทำให้ INR ของผู้ป่วยกลับมาอยู่ในระดับที่ใกล้เคียงปกติมากที่สุด

## Immediate management

จาก pathogenesis การแก้ฤทธิ์ของ warfarin เป็นสิ่งจำเป็นเร่งด่วน เนื่องจากยิ่งปล่อยเวลาผ่านไปสมองยิ่งได้รับความเสียหายมากขึ้น warfarin มีฤทธิ์ต้านการทำงานของ vitamin K ซึ่งเป็น cofactor ในตับ ในการสร้าง prothrombin, factor VII, IX, X ดังนั้นการรักษาจึงเป็นการเพิ่ม coagulation factor เข้าไป

การเลือกใช้หลักๆมี 4 ตัว ดังตาราง คือ vitamin K, FFP, PCC, recombinant activated factor VII โดยแต่ละตัวมีข้อดีข้อเสียต่างกัน ดังนี้

ตารางที่ 1 Options for reversal in warfarin associated intracerebral haemorrhage

Product	Dose	Time to normalise INR	Notes
Vitamin K	5–10 mg intravenous	6–24 h	Replacement of factors IX and X takes >24 h. Unsuitable alone as a reversal strategy
Fresh frozen plasma	20–40 ml/kg	12–32 h	Large volumes needed, lengthy to administer
Prothrombin complex concentrate	Varies according to preparation. Typically 25–50 iU/kg	15 min following infusion	Variable concentration of individual factors. Short half-life of factor VII requires concomitant administration of intravenous Vitamin K. More expensive than FFP, potentially prothrombotic
Recombinant activated factor VII	10–50 µg/kg	15 min after bolus	Most expensive, short half-life – may require repeated dosing, corrects PT/INR but not aPTT, does not shorten bleeding time, potentially prothrombotic, currently unlicensed for this indication

ดัดแปลงจาก Appelboam, R. and E.O. Thomas, Warfarin and intracranial haemorrhage. Blood Rev, 2009. 23(1): p. 5.

## Vitamin K

ควรให้ vitamin K ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยทุกราย, การให้ทาง การกินไม่ค่อยดี เนื่องจากออกฤทธิ์ช้าและการดูดซึมไม่แน่นอน

## Fresh frozen plasma

**ข้อดี** คือ มี coagulation factor ทุกตัว และมีในทุกๆโรงพยาบาล ราคาไม่สูง ออกฤทธิ์เร็ว

**ข้อเสีย** คือ ต้องให้ปริมาณมาก เนื่องจากไม่ได้เป็นแบบเข้มข้น ทำให้อาจมีปัญหาในผู้ป่วยที่ต้องระวังภาวะน้ำเกิน และเสียเวลาในการ ตรวจเรื่องความเข้ากันได้ รวมทั้งอาจแพ้ได้ เหมือนการให้เลือด

## Prothrombin complex concentrated

เป็นผลิตภัณฑ์ใหม่เริ่มใช้ในต่างประเทศ มี coagulation factor ครบ เป็นแบบเข้มข้นสามารถให้ได้เร็วไม่ต้องตรวจเรื่องความเข้ากันได้ รวมทั้งไม่มีการแพ้เหมือนให้ FFP

แต่ราคาสูงมากและยังไม่มีในประเทศไทย

## Recombinant activated factor VIII

เริ่มใช้ในผู้ป่วยกลุ่ม hemophilia

สำหรับผู้ป่วยกลุ่มเลือดออกในสมอง ยังไม่แนะนำ ยังอยู่ในงานวิจัยว่าน่าจะช่วยลดขนาดของเลือดในสมอง และราคายังสูงมาก

ตามแนวทางในปัจจุบัน แนะนำให้ใช้ vitamin K คู่กับ PCC แต่ในประเทศไทย PCC ยังไม่มีจึงต้องใช้ FFP ทดแทน

## เมื่อไรที่จะให้ warfarin อีกครั้ง

ในเรื่องการ bridging therapy ยังไม่มีการยืนยันแน่ชัดว่าได้ประโยชน์

ในช่วงแรกแนะนำให้หยุด warfarin ไปก่อน ตามแนวทางของ สมาคมแพทย์หัวใจ และหลอดเลือดสมองของยุโรป (European Society of Cardiologist/Stroke) แนะนำให้เริ่มยาหลัง 7-14 วัน หลังเกิดเลือดออกในสมอง

## เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Appelboom R, Thomas EO. Warfarin and intracranial haemorrhage. Blood Rev 2009; 23(1): 1-9.
2. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, Freeman WD, Hoeben MJB, Garci'a RC, et al. Treatment of Warfarin-Associated Intracerebral Hemorrhage: Literature Review and Expert Opinion. Mayo Clin Proc 2007;82(1):82-92.



# Phenytoin/Fosphenytoin

พญ. รัญญา เตชธำมณวิวัฒน์ เวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า  
ศ.นพ.สมิง เกษเจริญ

Phenytoin : ผลิตเมื่อปี ค.ศ.1938 ใช้รักษาอาการชัก โดยเป็นยาอันดับแรกที่ใช้ในการรักษาโรคลมชัก แต่ไม่นิยมใช้ในการรักษาอาการชักจากภาวะพิษ หรือชักจากภาวะถอนแอลกอฮอล์ (alcohol withdrawal syndrome)

Fosphenytoin : ผลิตเมื่อปี ค.ศ. 1997 เป็นยากลุ่มเดียวกับ phenytoin ต่างกันที่อนุพันธ์และมีคุณสมบัติบางอย่างแตกต่างกัน ละลายน้ำได้ จึงสามารถฉีดทางกล้ามเนื้อ

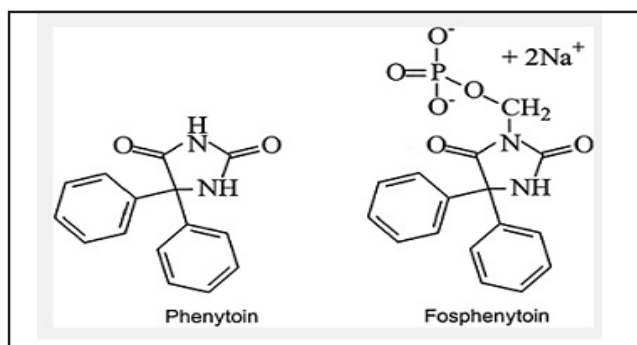
## สูตรโครงสร้างทางเคมี

**Phenytoin** or 5,5-diphenyl-2,4-imidazolidinedione ซึ่งคล้ายกับโครงสร้างของ barbiturates แต่มี five membered ring

**Fosphenytoin** เป็น disodium phosphate ester of phenytoin โดยสามารถเปลี่ยนเป็น phenytoin โดยphosphatases ซึ่งมีในเลือด,ตับ

## กลไกการออกฤทธิ์

- ขัดขวางการเคลื่อนที่ของโซเดียมเข้าสู่เซลล์ (block of sodium channels)
- ยับยั้งการเคลื่อนที่ของแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ (inhibit calcium channels)
- กระตุ้นการทำงานของ  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase pump



รูปที่ 1 รูปโครงสร้างของ phenytoin และ fosphenytoin

## เภสัชจลนศาสตร์

ยาจับกับโปรตีน albumin ประมาณ 90% โดยการกระจายตัวของยา (volume of distribution, Vd) ประมาณ 0.6 L/Kg ดังนั้นจึงมีตัวยานี้ที่ออกฤทธิ์ซึ่งเป็นยาที่ไม่จับกับโปรตีน (free drug) ประมาณ 10% หากมีการเปลี่ยนแปลงทำให้ระดับ albumin ในเลือดลดลงหรือมีการแย่งจับ albumin จากยาอื่น สมมุติว่ามีการเพิ่มขึ้นของ free drug เป็น 15% จะเห็นว่า free drug เพิ่มขึ้นจากเดิมถึง 50% แต่การเพิ่มขึ้นนั้นเป็นการเพิ่มขึ้นชั่วคราว เพราะความจริงแล้วยาที่ถูก metabolized หรือขับออกก็อยู่ในรูปของ free drug และการมี distribution ของ free drug ไปสู่ peripheral tissue มากขึ้น ทำให้ระดับของ free drug เข้าสู่สมดุลอีกครั้งโดยจะไม่แตกต่างจากก่อนที่จะเกิด drug interaction หรือเกิดภาวะ albumin ต่ำ แต่ระดับยาที่วัดซึ่งอยู่ในรูปของ total form จะลดลงเนื่องจาก bound form ลดลง ดังนั้นในผู้ป่วยที่มี albumin ต่ำ สามารถคำนวณเพื่อปรับหาค่าระดับยา phenytoin ที่ควรจะเป็นจากสูตรดังต่อไปนี้

$$\text{Phenytoin conc (mg/L)} = \frac{\text{observed concentration (mg/L)}}{[0.2 \times \text{serum albumin (g/dl)}] + 0.1}$$

ดังนั้นการตรวจวัดระดับยาในเลือดในภาวะดังกล่าวด้วยการตรวจวัดระดับ free drug จะช่วยในการแปลผลได้ถูกต้องแม่นยำมากกว่า

-ปัจจัยที่มีผลทำให้เพิ่มปริมาณของ free drug

- Neonate
- Elderly
- Hypoalbuminemia
- Hyperbilirubinemia
- Uremic patient
- Combination therapy with VPA, salicylates, sulfonamides

-Metabolized ที่ตับเป็นส่วนใหญ่ โดย primarily by CYP450 2C9 ซึ่งจะสร้าง parahydroxyphenyl derivative และ secondarily by CYP450 2C19 มีน้อยกว่า 5% phenytoin ที่จะถูกขับออกทางปัสสาวะโดยไม่เปลี่ยนรูป ยาที่มีผลยับยั้ง (inhibit) CYP450 2C9 เช่น amiodarone, fluconazole, fluoxetine, metronidazole or zafirlukast จึงมีผลเพิ่มความเข้มข้นของระดับยา phenytoin ในกระแสเลือด และยาที่มีผลกระตุ้น (inducer) CYP450 2C9 เช่น phenobarbital, rifampicin จึงมีผลลดความเข้มข้นของระดับยาใน

กระแสเลือด ยาที่มีผลยับยั้ง CYP450 2C19 เช่น cimetidine, felbamate, fluvoxamine, ketoconazole, lansoprazole, omeprazole, paroxetine, ticlopidine จะมีผลเพิ่มระดับยา phenytoin ในกระแสเลือด และยาที่มีผลกระตุ้น CYP450 2C19 เช่น carbamazepine และ rifampicin ก็มีผลลดระดับยาในกระแสเลือด โดย metabolism ของ phenytoin เป็น dose dependent คือ หาก concentration น้อยกว่า 10 mg/L: จะเป็น first order elimination คือ อัตราการ metabolism ของยาจะคงที่ตาม half life ของยา คือ ประมาณ 6-24 ชั่วโมง แต่หาก concentration มากกว่านั้น metabolism จะกลายเป็น saturated การกำจัดออก (elimination) จะเป็น zero order คือ มีการจำกัดปริมาณยาในการกำจัดออก โดยไม่ได้เป็นไปตาม half life ที่ปกติของยา ทำให้ไม่สามารถทำนายระยะเวลาการกำจัดยาได้เหมือนเดิม และการกำจัดยาจะนานขึ้นเป็นประมาณ 20-60 ชั่วโมง

-Fosphenytoin : ความเข้มข้นและขนาดยาคำนวณได้จาก phenytoin equivalents โดย 1.5 mg fosphenytoin จะเท่ากับ 1 mg phenytoin การเปลี่ยนรูปของยาเป็น phenytoin ใช้ระยะเวลา 6-16 นาที หลังการฉีด IV (intravenous) โดยสามารถให้อัตราเร็วได้สูงสุด 150 mgPE/min

## การเกิดพิษ

### Acute phenytoin toxicity [overdose]

มักจะมีอาการของระบบ cerebellar และ vestibular โดยอาการจะมีความรุนแรงตามระดับยาในเลือด

ระดับยามากกว่า 15 mg/L จะเริ่มมี nystagmus, มากกว่า 30 mg/L จะมีอาการ ataxia, มากกว่า 50 mg/L จะมีอาการซีม พุดช้ำ และมีอาการของ pyramidal และ extrapyramidal ได้ อาการชัก พบได้น้อย ยกเว้นผู้ป่วยเคยมีประวัติชักมาก่อน ในเด็กและผู้สูงอายุอาจมีอาการของ chorea หรือ opisthotonic posturing ได้ ไม่มีรายงานการเกิดพิษของยากินต่อระบบ cardiovascular

### Chronic phenytoin toxicity

อาจจะเกิดระหว่างการรักษาก็ได้แต่เนื่องจากการเพิ่มระดับยาขึ้นทีละน้อยจนทำให้การกำจัดยาเป็นในรูปแบบของ zero order, มีการลดลงของยาที่จับกับโปรตีนทำให้เกิด free drug เพิ่มขึ้น, มีการใช้ยาอื่นรวมที่มีผลรบกวน hepatic metabolism

### Adverse effect

ผลข้างเคียงที่อาจเกิดได้จากการใช้ยาเป็นเวลานาน โดยไม่เกี่ยวข้องกับระดับยาในเลือด เช่น gingival hyperplasia, folic acid deficiency, agranulocytosis, anticonvulsant hypersensitivity syndrome (AHS)

AHS : เกิดได้จากยา aromatic anticonvulsant เช่น phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, primidone โดยอาการมักจะเกิดในช่วง 2 เดือนแรกหลังได้รับยา ไม่สัมพันธ์กับขนาดของยา สาเหตุเกิดจากการมี toxic arene oxide metabolites ซึ่งเกิดได้ ในบางคนที่ได้รับยาข้างต้น



ทำให้มีอาการดังนี้ ไข้ ผื่นตามร่างกาย และ multiorgan involvement เช่น hepatitis, leukocytosis (atypical lymphocytes, eosinophils) การรักษาหยุดยา, admit, methylprednisolone 0.5-1 mg/kg/d ทุก 6 ชั่วโมง

### การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

-Serum phenytoin concentration

ควรมีการเจาะตรวจติดตาม เนื่องจากการกำจัดยาแบบ zero elimination ทำให้ไม่สามารถคาดการณ์ระดับยาได้

Therapeutic serum concentration : 10-20 mg/L

-Free phenytoin fraction

วัดโดย gas chromatography หรือ enzyme-multiplied immunoassay technique (EMIT)

Therapeutic free phenytoin concentration : 1-2 mg/L

### การรักษา

-รักษาตามอาการเป็นส่วนใหญ่ (supportive care)

-รับการรักษาภายใน 1 ชั่วโมงแรก ใส่สายอาหารทางจมูกและทำการล้างกระเพาะอาหาร (NG lavage)

-Multiple-dose-activated charcoal (MDAC) สามารถลด half life ของยาได้

-Hemodialysis or hemoperfusion ไม่ค่อยมีประโยชน์ เนื่องจากยาส่วนใหญ่จับกับโปรตีน (90%)

-หากมีอาการชักให้การรักษาด้วย IV benzodiazepine, barbiturate

### ข้อบ่งชี้ในการ admit ICU

-มีการเพิ่มขึ้นของระดับยาในเลือดเรื่อยๆ

-รับประทานยาหรือสารตัวอื่นร่วม (coingestion)

-Coma

-มีอาการ ataxia ซึ่งเป็นอาการที่อาจทำให้ผู้ป่วยมีการบาดเจ็บอย่างอื่นร่วมได้

### ข้อบ่งชี้ในการ discharge จาก ICU

-ระดับยาในเลือดเป็นปกติ

-No coma

-ผู้ป่วยสามารถดูแลช่วยเหลือตนเองได้

### การให้ยา phenytoin ทางหลอดเลือดดำ

-ยาจะออกฤทธิ์ภายใน 3-5 นาทีหลังฉีด

-แต่ละ 100 mg ของยาที่ฉีด จะเพิ่มระดับยาในเลือดประมาณ 1.2 mg/L

-เนื่องจากตัวทำละลายของยาเป็น propylene glycol (40%) และ ethanol (10%) propylene glycol มีฤทธิ์เป็นด่างและจะมีผลลดการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ (depress myocardial tissue) และลดแรง

ต้านทานในหลอดเลือดส่วนปลาย (decrease peripheral vascular resistance) เป็นเหตุผลให้ผู้ป่วยเกิดอาการหัวใจเต้นช้า, ความดันโลหิตต่ำ, หลอดเลือดส่วนปลายขยาย หากได้รับยาในอัตราที่เร็วคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) show increase PR interval, widened QRS interval, ST-T wave change และเนื่องจากตัวทำละลายที่มีฤทธิ์เป็นด่าง หากฉีดทางกล้ามเนื้อ (Intramuscular;IM) จะเกิด hematoma, sterile abscess, myonecrosis และหากเกิดการรั่วออกนอกเส้นเลือด (Extravasation) จะเกิด purple hand syndrome edema, erythema, vesicle, bullae, local tissue ischemia, gangrene, compartment syndrome, rhabdomyolysis, deathได้

### การรักษาและการป้องกัน

- การให้ยาในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 50 ปี : ความเข้มข้นของยา 4-10 mg/ml NSS โดยให้อัตราไม่เกิน 50 mg/ml

- การให้ยาในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปี : ความเข้มข้นของยา 4 mg/ml NSS โดยให้อัตราไม่เกิน 25 mg/ml

- ควรจะ cardiac monitoring ระหว่างให้ยา

- ไม่ควรให้ยาในผู้ป่วยดังต่อไปนี้

- Marked bradycardia

- Second or third degree heart block

- Severe arteriosclerotic heart disease

- Hypotension

การรักษา อาการมักจะดีขึ้นเองภายใน 30-60 นาทีหลังหยุดยา หากมีความดันต่ำให้ bolus 0.9%NSS 250-500 ml, พิจารณา atropine, temporary cardiac pacing if symptomatic bradycardia หลังจากอาการดีขึ้นสามารถพิจารณาเริ่มยาใหม่ โดยลดอัตราการให้ลงครึ่งหนึ่ง กรณีมี vascular or soft tissue injury พิจารณาปรึกษา orthopedic หรือ plastic surgeon

### เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. LoVecchio F. Phenytoin. In: Brent J, Wallance KL, Burkhart KK, Philips SD, Donovan JW. Critical care toxicology : diagnosis and management of critical poisoned patient. Philadelphia: Mosby;2005.p.553-8.

2. Goldfrank LR, Flomenbaum N, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS. Anticonvulsants. In: Goldfrank's manual of toxicologic. New York: McGraw Hill;2007. p.403-13.





# Toxicology Corner

## Acetaminophen induced nephrotoxicity

พญ. สหวิริยา ตระกูลศรีชัย แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์พิษวิทยา โรงพยาบาลธรรมศาสตร์  
ศ.นพ. สมิทธิ์ เกษเจริญ

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 47 ปี ภูมิลำเนา จ.กรุงเทพฯ

**อาการสำคัญ:** ตัวตาเหลืองมาประมาณ 1 สัปดาห์ ก่อนมาโรงพยาบาล

**ประวัติปัจจุบัน:** 1-2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาลกินยาพาราเซตามอล (500 มก.) 10 เม็ดทุก 4-6 ชั่วโมงต่อเนื่องกันมาตลอด เนื่องจากมีอาการปวดศีรษะ

1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาลเริ่มมีอาการตัวตาเหลือง คลื่นไส้อาเจียน โดยมีอาการตัวตาเหลืองมากขึ้นเรื่อยๆ ญาติจึงนำส่งโรงพยาบาลมา

**ตรวจร่างกาย:** A Thai female with marked icteric sclera

**ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ:**

Liver function test: AST 21,960 U/L ALT 5,415 U/L

ALP 122 U/L TB/DB 10.9/5.7 mg/dl

BUN 27.8 mg/dl Cr 2.8 mg/dl

ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยอาการตัวเหลือง คลื่นไส้อาเจียนมาก และพบว่า AST 21,960 U/L, ALT 5,415 U/L ซึ่งถ้า transaminase enzyme มากกว่า 1,000 U/L สาเหตุอาจเกิดจาก

1. viral hepatitis
2. shock liver, ischemic hepatitis
3. toxin or drug induced hepatotoxicity

ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ไม่มีประวัติไข้ หรือความดันโลหิตต่ำมาก่อน แต่มีประวัติกินยาพาราเซตามอล 5 กรัม/ครั้ง หรือประมาณ 20-30 กรัม/วัน ซึ่งถือว่าเป็นการได้รับยาเกินขนาดร่วมกับมีปัญหา fulminant hepatitis ทำให้คิดถึงว่าผู้ป่วยรายนี้น่าจะมีปัญหาจากยาที่กิน ซึ่งก็คือ acetaminophen induced hepatotoxicity ซึ่งเป็นปัญหาหลัก และพบอยู่ในภาวะพิษจากพาราเซตามอล นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมีปัญหา ค่า creatinine สูงขึ้น (2.8 mg/dl) ซึ่งบ่งชี้ว่าผู้ป่วยน่าจะมีภาวะพิษต่อไต (nephrotoxicity) ซึ่งเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยนักในภาวะพิษจากพาราเซตามอล

### Acetaminophen induced nephrotoxicity

เป็นที่ทราบกันดีว่า acetaminophen (APAP) มีพิษต่อตับและเนื้อเยื่ออื่น ๆ นอกตับ (extrahepatic tissue) แต่ภาวะพิษต่อ extrahepatic tissue ไม่ได้ถูกกล่าวถึงมากนัก มีข้อมูลว่า renal function abnormality พบได้ไม่บ่อยนัก (1,2) โดยทั่วไป renal insufficiency

จะเกิดขึ้นประมาณ 1-2 % ในผู้ป่วย APAP overdose (2) และจะเกิดขึ้นประมาณ 25% ในผู้ป่วยที่มี significant hepatotoxicity (3,4) และมากกว่า 50% ในผู้ป่วยที่มี hepatic failure (5,6)

จาก retrospective case series ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะพิษจาก APAP พบว่า nephrotoxicity จะพบได้บ่อยในเด็กและวัยรุ่น (7) ซึ่งมีการศึกษาพบว่า APAP-induced nephrotoxicity ในเด็กจะเกิดขึ้นประมาณ 8.9% ในเด็กที่กินยา APAP เกินขนาดอย่างรุนแรง (7)

จาก prospective study ในผู้ป่วย 275 คน ที่มีปัญหา encephalopathy และ coagulopathy ที่เป็นผลมาจาก APAP-induced fulminant hepatic failure พบว่าผู้ป่วย 43-57% มีค่า creatinine > 2 mg/dl (8)

อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มี APAP-induced fulminant hepatic failure อุบัติการณ์ของภาวะไตวายเฉียบพลันใกล้เคียงกับในผู้ป่วยที่มี hepatic failure จากสาเหตุอื่นๆ (6) และมีรายงานว่าในผู้ป่วย APAP overdose บางรายมีเพียง renal damage เท่านั้นโดยไม่มี hepatotoxicity ร่วมด้วย (9 - 11)

### Pathophysiology

Primary toxicity ของ APAP เป็นผลมาจาก drug metabolism ทั้งที่ตับและเนื้อเยื่ออื่นนอกตับ (12) มีเพียง 1% เท่านั้นที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ

กลไกการเป็นพิษน่าจะเกิดขึ้นเหมือนกันทั้งในระดับและไตโดยที่ toxic intermediate, N-acetylimidoquinone จะถูกสร้างขึ้นจาก cytochrome P450 pathway จากนั้นจะจับกับ cellular macromolecules ทำให้เกิด cell injury และ cell death ดังนั้นยาที่มีผลเพิ่ม cytochrome P450 activity เช่น phenobarbital, phenytoin จะเพิ่มความเสี่ยงของ APAP-induced nephrotoxicity (13)

Acute kidney injury: อุบัติการณ์น่าจะมีความเกี่ยวข้องกับ ความรุนแรงของการกินยาพาราเซตามอลโดยที่

1. Renal impairment จะเกิดขึ้นน้อยกว่า 2% ในผู้ป่วยทั้งหมด
2. พบ 5% ในผู้ป่วยที่มีภาวะพิษต่อตับ แต่ไม่มีภาวะตับวาย
3. พบ 10% ในผู้ป่วยที่มีภาวะเป็นพิษ ที่รุนแรง
4. และ 53% ในผู้ป่วยที่ fulminant hepatic failure (14-15)

### Histopathology

ผลทาง histopathology พบว่าเข้าได้กับ acute tubular necrosis (ATN) (16) การตรวจ urinary analysis สามารถช่วยแยกภาวะ APAP induced nephrotoxicity จากสาเหตุอื่น ๆ ของ renal insufficiency เช่น hepatorenal syndrome (HRS) หรือ prerenal azotemia ได้ดังตารางที่ 1 (14,17)

**ตารางที่ 1** Urinalysis Findings ใน Acute Renal Failure (14,17)

Parameter	ATN	Prerenal Azotemia	HRS
Sediment	Granular casts +/-cells	None	None
Osmolality	Same as plasma	Greater than plasma	Greater than plasma
Urine sodium	≥20 mmol/L	≤10 mmol/L	≤ 10 mmol/L
Urine output	Variable	Fluid responsive	Non-Fluid responsive
Prognosis	Recovery	Recovery	Poor

**Key:** ATN-acute tubular necrosis, HRS-hepatorenal syndrome

### Manifestation

ถึงแม้จะมีข้อมูลไม่มากนัก แต่โดยเหตุผลแล้วผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อภาวะพิษต่อไต น่าจะเป็นกลุ่มเดียวกับผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อภาวะพิษต่อตับ เช่น ผู้ป่วยที่มี glutathione ลดลงจากสาเหตุต่างๆ เช่น starvation, alcoholism นอกจากนี้ ยาที่กระตุ้น cytochrome P450 enzyme อาจทำให้ผู้ป่วยมีภาวะพิษมากขึ้น จากการที่มีการสร้าง intermediate metabolite ที่มีผลทำให้เกิดพิษมากขึ้น (18)

ระยะเวลาที่มี renal insufficiency มีแนวโน้มที่จะเกิดขึ้นระหว่าง 1-8 วัน โดยที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเกิดอาการขึ้นในวันที่ 2-5 หลังกินยา โดยที่แนวโน้มของระดับ creatinine จะสูงที่สุดที่ประมาณ 7 วันหลังกิน โดยอยู่ที่เวลาประมาณ 3-16 วัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ระดับ renal function จะกลับสู่ปกติภายใน 1 เดือน โดยประมาณ 1% ของผู้ป่วยเท่านั้นที่จำเป็นต้องได้รับการฟอกไต ซึ่งส่วนมากพบในผู้ป่วยที่มี multisystem

organ failure หรือพบมี medical comorbidity อื่นๆ ร่วมด้วย และพบได้ไม่บ่อยนักในผู้ป่วยที่มีเพียง renal dysfunction อย่างเดียว (17)

### Management and the role of N-Acetylcysteine (NAC)

ผู้ป่วยที่มาตรวจรักษาด้วยการกินยาพาราเซตามอลเกินขนาดควรจะได้รับ การซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด รวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งควรรวมถึงค่า BUN, Cr ในกรณีนี้ผู้ป่วยมี renal insufficiency เกิดขึ้น ควรจะส่งตรวจปัสสาวะเพื่อที่จะช่วยแยก ATN ออกจาก prerenal azotemia หรือ hepatorenal syndrome ตาม ตารางที่ 1

NAC มีบทบาทสำคัญในการป้องกัน APAP-induced liver necrosis ในกรณี APAP-induced nephrotoxicity นั้น จากกรณีศึกษาที่ผ่านมาพบว่าไม่มีความแตกต่างในผู้ป่วยที่รักษาด้วย NAC และผู้ป่วยที่ไม่ได้ รักษาด้วย NAC (24,25) ถึงแม้ว่าไม่มีหลักฐานพิสูจน์ว่า NAC มีอันตรายต่อไต แต่บทบาทของ NAC ในผู้ป่วย ที่มีเพียง isolated renal function ยังไม่ทราบแน่นอน มีการศึกษาพบว่า การให้ NAC ทาง peritoneum หรือทางปากแก่หนูที่มี ภาวะพิษจาก APAP ไม่ช่วย ป้องกันภาวะพิษต่อไต (26) ดังนั้นจาก หลักฐานปัจจุบันจากการรักษา ผู้ป่วยด้วย NAC จึงขึ้นกับความเกี่ยวข้องกับความเป็นภาวะพิษต่อตับ โดยไม่ได้ขึ้นอยู่กับภาวะพิษต่อไต (22)

### Summary

APAP induced nephropathy สามารถเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่มี ภาวะเป็นพิษจาก APAP กลไกของการเกิดพิษในอวัยวะทั้งตับและไต น่าจะมีกลไกเหมือนกัน ผู้ป่วยบางคนอาจจะมาด้วย isolated renal toxicity หรือพบในกรณีนี้ผู้ป่วยมี multisystem organ failure โดยทั่วไปภาวะ APAP induced nephropathy มักจะ recover ได้ แต่มีผู้ป่วยบางรายที่ต้องได้รับการฟอกไต การรักษาด้วย NAC ยังไม่ได้รับการพิสูจน์ว่ามีประโยชน์ในการป้องกันภาวะพิษที่ไต การซักประวัติ และตรวจร่างกายจะช่วยบอกถึงความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นจากภาวะพิษ ที่เกิดจาก APAP

การรักษาโดยใช้ NAC เพื่อป้องกันและรักษาภาวะพิษต่อตับ supportive care, serial monitoring of urine output, blood pressure และ markers of glomerular filtration เป็นสิ่งที่สำคัญ ในการดูแลรักษาผู้ป่วย

การศึกษาในอนาคตจะช่วยให้เข้าใจภาวะนี้และดูแลรักษาผู้ป่วยให้ดีขึ้น

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วย NAC ทางหลอดเลือดดำ ใน 24 ชม.แรก หลังจากนั้นพบว่า AST และ ALT ลดลงเรื่อยๆ แต่ค่า creatinine เพิ่มขึ้นเป็น 3.9 mg/dl และ BUN 38.5 mg/dl ญาติปฏิเสธการรักษาต่อ จากผลการตรวจครั้งสุดท้ายพบว่า ผู้ป่วยมีค่า AST 900 U/L, ALT 841 U/L, DB 8.7 mg/dl, PT with INR=1.4, BUN 41.7 mg/dl, creatinine 2.3 mg/dl

## เอกสารประกอบการเรียนเรียง

1. Hamlyn AN, Douglas AP, James O. The spectrum of (acetaminophen) overdose: Clinical and epidemiological studies. *Postgrad Med J* 1978;54:400-4.
2. Prescott LF. Paracetamol overdosage: Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs* 1983;25:290-314.
3. Davenport A, Finn R. Paracetamol (acetaminophen) poisoning resulting in acute renal failure without hepatic coma. *Nephron* 1988;50:55-56.
4. Prescott LF, Proudfoot AT, Cregeen RJ. Paracetamol-induced acute renal failure in the absence of fulminant liver damage. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982 Feb 6;284(6313):421-2.
5. Makin A, Williams R. The current management of paracetamol overdosage. *Br J Clin Pract* 1994;48:144-8.
6. Wilkinson SP, Moodie H, Arroyo VA, Williams R. Frequency of renal impairment in paracetamol overdose compared with other causes of acute liver damage. *J Clin Pathol* 1977 Feb;30(2):141-3
7. Boutis, K, Shannon M. Nephrotoxicity after acute severe acetaminophen poisoning in adolescents. *Clin Toxicol* 2001;39:41-445.
8. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan. LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multi-center, prospective study. *Hepatology*. 2005;42:(6)1364-72.
9. Cobden I, Record CO, Ward MK, Kerr DN. Paracetamol-induced acute renal failure in the absence of fulminant liver damage. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284:21-2.
10. Kher K, Makker S. Acute renal failure due to acetaminophen ingestion without concurrent hepatotoxicity. *Am J Med* 1987; 82:1280-1.
11. Ozkaya O, Genc G, Bek K, Sullu Y. A case of acetaminophen (paracetamol) causing renal failure without liver damage in a child and review of literature. *Ren Fail* 2010; 32(9):1125-7.
12. Gu J, Cui H, Behr M, Zhang L, Zhang QY, Yang W et al. In vivo mechanisms of tissue-selective drug toxicity: effects of liver-specific knockout of the NADPH-cytochrome P-450 reductase gene on acetaminophen toxicity in kidney, lung, and nasal mucosa. *Mol Pharmacol* 2005;67:623-30.

13. Rose BD, Post TW. Acetaminophen (paracetamol)-induced acute kidney injury (acute renal failure). *UpToDate* online 18.3 [cited 2010 dec 20] Available from: [http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=renlfail/7856&selectedTitle=2%7E150&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=renlfail/7856&selectedTitle=2%7E150&source=search_result)
14. Blakely P, McDonald BR. Acute renal failure due to acetaminophen ingestion: a case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol* 1995 Jul;6(1):48-53.
15. Wilkinson SP, Moodie H, Arroyo VA, Williams R. Frequency of renal impairment in paracetamol overdose compared with other causes of acute liver damage. *J Clin Pathol* 1977; 30:141-3.
16. Blantz RC. Acetaminophen: acute and chronic effects on renal function. *Am J Kidney Dis*. 1996 Jul;28(1 Suppl 1):S3-6.
17. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J Med Toxicol*. 2008 Mar;4(1):2-6.
18. Bray GP, Harrison PM, O'Grady JG, Tredger JM, Williams R. Long-term anticonvulsant therapy worsens outcome in paracetamol-induced fulminant hepatic failure. *Hum Exp Toxicol* 1992; 11: 265-70.
19. Eguia L, Materson BJ. Acetaminophen-related acute renal failure without fulminant liver failure. *Pharmacotherapy* 1997 Mar-Apr;17(2):363-70.
20. Slitt AL, Dominick PK, Roberts JC, Cohen SD. Standard of care may not protect against acetaminophen-induced nephrotoxicity. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2004;95:247-8.



### เอกสารประกอบการเรียนเรียง (ปฏิกริยาต่อกันของยา warfarin (drug interaction of warfarin))

1. Su M, Hoffman RS. Anticoagulants. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergences*. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2007. p 887-902.
2. Indiana university department of medicine school of medicine. *Cytochrome P450 Drug Interaction Table*. Version 5.0 released on January 12, 2009. [cite 2010 July 1]. Available from: URL <http://www.drug-interactions.com>.

