

ฉบับนี้

ฉบับนี้ 6 พฤษภาคม 10400
โรงเรียนพยาบาลบรมราชชนนีนคร
ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

POISON & DRUG

April-June 2011 Vol.19, No.2

INFORMATION BULLETIN

จุฬสารพิษวิทยา เดือนเมษายน-มิถุนายน พ.ศ. 2554 ปีที่ 19 ฉบับที่ 2
ศูนย์พิษวิทยา ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

Benzodiazepines Overdose.....	3
Barbiturates Overdose.....	5
ToxCASE Conference.....	7
พิษจากยา Phenobarbital	
Carbamazepine Toxicity.....	10
Valproic Acid Toxicity.....	12



ศูนย์พิษวิทยา
(Ramathibodi Poison Center)

ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล
โทรศัพท์: 0-2354-7272, 0-2201-1083
Hotline: 1367
โทรสาร: 0-2201-1084 กด 1
Email: poisrequest@hotmail.com
Website: PoisonCenter.mahidol.ac.th

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
จาวุวรรณ ศรีอาภา
อัจฉรา ทองภู
สุนันท์ วงศ์วิระกร
ภาณี ฤทธิเลิศ
ศศิณันท์ ศิริภรณ์พัฒน์
โสพิณ อามาตรทัศน

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)

4000 2 21 01 21 21

Benzodiazepines Overdose

พญ.ณิชา วัฒนศิริกุล*

*แพทย์ประจำบ้านสาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลสงขลานครินทร์

รองศาสตราจารย์แพทย์วิทย์ วัฒนกุล

Benzodiazepines (BZDs) เป็นยาในกลุ่ม sedative-hypnotic ที่ถูกผลิตขึ้นเป็นครั้งแรกในช่วงปี ค.ศ.1960 ซึ่งได้นำมาใช้รักษาภาวะต่างๆ (ตารางที่ 1) เช่น seizure, anxiety, alcohol withdrawal, insomnia, control of drug-associated agitation รวมทั้งใช้เป็น muscle relaxants และยานำสลบ นอกจากนี้ยังใช้ร่วมกับยาอื่นในการทำ procedural sedation

ตารางที่ 1 การใช้ยา BZDs ทางคลินิก

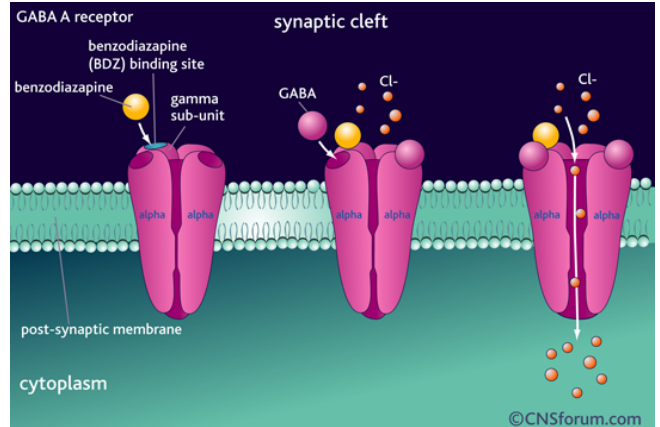
Pharmacological Action	Clinical Uses
Hypnotic	Short-term treatment of insomnia.
Anxiolytic	Short-term or intermittent treatment of some anxiety disorders. Short-term aid to alcohol/other CNS depressant drug withdrawal.
Anticonvulsant	Status epilepticus. Drug-induced convulsions. Short-term or adjuvant treatment of some types of epilepsy.
Amnesic	Premedication before surgery. Minor surgical procedures.
Myorelaxant	Painful muscle spasms. Some dystonias and involuntary movements.

กลไกการออกฤทธิ์ (รูปที่ 1)

γ -aminobutyric acid (GABA) เป็น inhibitory neurotransmitter หลักในระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) โดยการทำงานของ GABA จะเกี่ยวข้องกับ sleep induction, การควบคุม neuronal excitation และ epileptic potentials, anxiety, memory, hypnosis และควบคุมการทำงานของ hypothalamic-pituitary axis นอกจากนี้ยังพบ GABA ปริมาณมากในส่วนของ basal ganglia, hippocampus, cerebellum, hypothalamus และ substantia gelatinosa ของ dorsal horn ที่ spinal cord

BZDs จะไปกระตุ้นการทำงานของ GABA โดยจับตรงตำแหน่งของ GABA A receptor complex (BZD bonding site) ส่งผลให้มีการเพิ่มความถี่ของการเปิดของ chloride channel ทำให้เกิด membrane hyperpolarization เกิดการยับยั้ง cellular excitation

การเพิ่มขึ้นของ GABA neurotransmission ส่งผลให้เกิดการง่วงซึม (sedation), muscle relaxation, anxiolysis และ anticonvulsant effects การกระตุ้นของ peripheral nervous system GABA receptors อาจส่งผลให้เกิดการลดลงของ cardiac contractility และ vasodilation ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ tissue perfusion



รูปที่ 1 Structural model of the GABA A benzodiazepine receptor: chloride (Cl-) ionophore complex⁵

เภสัชจลนศาสตร์

ยากลุ่ม BZDs ส่วนใหญ่ละลายได้ดีในไขมัน (lipophilic) ทำให้สามารถถูกดูดซึมได้ดีทางระบบทางเดินอาหาร เมื่อเข้าสู่กระแสโลหิต ยากลุ่มนี้ส่วนใหญ่มีปริมาณการกระจายตัวสูง (volume of distribution) และจับกับโปรตีนในเลือด (protein binding) สูงขึ้นร้อยละ 70-80

ยาที่มีการละลายในไขมันได้ดี นอกจากจะดูดซึมได้เร็วแล้ว ยังผ่าน blood brain barrier ได้เร็ว และออกฤทธิ์ต่อสมองได้เร็วแต่มีฤทธิ์สั้น เพราะยาจะกระจายตัวต่อไปยังเนื้อเยื่ออื่น ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ midazolam ส่วน lorazepam ซึ่งละลายในไขมันได้น้อยกว่า จะออกฤทธิ์ในสมองได้นานกว่า

ยากลุ่ม BZDs จะถูก metabolize ที่ตับ สามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

กลุ่มแรก ซึ่งเป็นยาส่วนใหญ่ จะผ่านขบวนการ metabolize ด้วย cytochrome และให้เป็น intermediate metabolite ที่ยังมีฤทธิ์อยู่ ก่อนจะถูก metabolize อีกครั้งด้วยขบวนการ conjugation (phase II) ซึ่งจะทำให้ยาหมดฤทธิ์ ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ diazepam, chlordiazepoxide และ flurazepam ฤทธิ์ของยาจึงมีอยู่นานกว่าครึ่งชีวิตของยาดั้งเดิมมาก

กลุ่มที่ 2 lorazepam และ clonazepam ยาจะถูก metabolize ด้วยขบวนการ conjugation เลย และทำให้ metabolite ของยาไม่มีฤทธิ์ ฤทธิ์ของยาจึงพอกับค่าครึ่งชีวิตของยา

อาการและอาการแสดงของภาวะ BZDs Overdose

ผู้ป่วยที่ได้รับยา BZDs เกินขนาดจะมอดวอยอาการของ CNS depression โดยจะมีการตั้งแต่นอนเซื่องซึม drowsy, stupor รวมถึงอาจมอดวอยอาการ low-grade coma โดยที่ไม่มี neurologic

abnormalities ผู้ป่วยอาจถูกกระตุ้นได้จากกรเรียกหรือทำให้เจ็บ (asleep but arousable) นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการ impaired psychomotor skill, hyporeflexia จนถึง non-life threatening respiratory depression

ภาวะเป็นพิษจาก BZDs มักไม่รุนแรง ภาวะ hypoventilation จน respiratory failure เป็นผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้ไม่บ่อยเช่นกัน เมวที่ได้รับยาในปริมาณมาก หากผู้ป่วยมีภาวะ respiratory failure ควรคิดถึงการได้รับสารหรือยาอื่นที่มีฤทธิ์ CNS depression หรือผู้ป่วยมีโรคประจำตัวอย่างอื่นร่วมด้วย (ตารางที่ 2)

การได้รับยา BZDs ทางเส้นเลือดนั้นสามารถเกิดภาวะ hypotension ได้มากกว่าการได้รับยาทางอื่น และมีโอกาสที่จะเกิด cardiac และ respiratory arrest ได้

ตารางที่ 2 Condition associated with increased risk of adverse effects of BZDs

Condition	Risks
Older age (65 years and over)	Mental confusion, amnesia, ataxia, falls, and fractures.
Pregnancy	Neonatal CNS depression, withdrawal reactions.
Chronic respiratory disease	Respiratory depression.
Liver disease	Oversedation
Depression	Aggravation of depression, precipitation of suicide.
History of alcohol/sedative abuse	Dependence.
Illicit drug abuse	Dependence, abuse.
Personality disorder	Dependence, abuse, aggression.

การวินิจฉัย

ประวัติ: ควรซักถามเกี่ยวกับเวลาที่กิน ขนาดหรือปริมาณ รวมทั้งสารหรือยาอย่างอื่นที่กินรวมกัน และประวัติการใช้ยา BZDs

การตรวจร่างกาย: ประเมิน vital signs รวมทั้งการทำงานของ cardiorespiratory และ neurologic function

“Classic” isolated BZDs overdose presents as coma with normal vital signs

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- พิจารณาส่งตรวจระดับน้ำตาลในเลือด เพื่อแยกภาวะ hypoglycemia

- การส่งตรวจปริมาณ BZDs ใน urine สามารถทำได้เพื่อยืนยันการวินิจฉัย แต่ไม่ได้ช่วยในการรักษาผู้ป่วย วิธีการตรวจหลายวิธีที่สามารถตรวจพบเฉพาะตัว metabolite ซึ่งก็คือ oxazepam glucuronide ในขณะที่ BZDs ที่ไม่ได้เปลี่ยนแปลงเป็น metabolite ตัวนี้ได้แก่ clonazepam, lorazepam, midazolam, alprazolam ทำให้ไม่สามารถตรวจพบได้จาก urine drug screening

- Serum drug concentrations ไม่ได้เป็นการส่งตรวจพื้นฐานในห้องฉุกเฉิน และไม่สัมพันธ์กับอาการและความรุนแรงของผู้ป่วย

ไม่ควรให้ flumazenil ซึ่งเป็น benzodiazepine antagonist เพื่อเป็นการทำ therapeutic diagnosis ในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการไม่รู้สึกตัวที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด หรือเพียงสงสัยว่าเป็น BZDs overdose โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะมี tricyclic antidepressant overdose

(TCAs) นั้นถือเป็น contraindication ของการให้ flumazenil

การรักษาทั่วไป

ภาวะ respiratory compromise จัดว่าเป็นภาวะ life threatening ของ BZDs overdose ควร endotracheal intubation ทันทีถ้าจำเป็น

การให้ activated charcoal มีประโยชน์แต่ต้องระวังเรื่องการสำลัก

การทำ hemodialysis นั้นไม่ได้ประโยชน์ เนื่องจากยาในกลุ่ม BZDs มี volume of distribution กว้าง และมี protein binding สูง

Antidote

Flumazenil เป็น nonspecific competitive antagonist ของ BZD receptor สามารถนำมาใช้ในการแก้ไขภาวะ BZD-induced sedation ภายหลังจากการทำ general anesthesia, conscious sedation, และภาวะ overdose ผลแทรกซ้อนหลังให้ flumazenil คือ seizures และ cardiac dysrhythmias

ในผู้ป่วยที่กินยากลุ่ม proconvulsant ร่วมด้วย จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด seizures เนื่องจากจะมีการลดลงของ BZDs protective anticonvulsant effect หลังได้ยาที่มีฤทธิ์เป็น antagonist หากมีการรับประทานยากลุ่ม TCAs ก็ห้ามใช้ เนื่องจาก TCAs ทำให้ชัก โดยการยับยั้งที่ chloride channel เช่นเดียวกับ flumazenil การให้ flumazenil ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เหมือนกับการเสริมฤทธิ์ของ TCAs ทำให้เกิดอาการชัก หรือมีโอกาสเสี่ยงต่อการชักมากขึ้น

ในกลุ่มที่เป็น chronic BZDs user นั้น การให้ flumazenil เองก็จะมีปัญหาในเรื่องของ withdrawal symptoms ได้ มีรายงานพบว่ามีภาวะกระตุ้นให้เกิด cardiac arrhythmia, bradycardia ในผู้ป่วยที่ได้รับ BZDs ร่วมกับ TCAs ได้ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ temazepam และใช้ flumazenil เป็นยาต้านพิษ มีรายงานว่าทำให้เกิด heart block ได้

ดังนั้นการใช้ flumazenil เป็นยาต้านพิษใน BZDs overdose นั้นไม่สามารถใช้ในผู้ป่วยที่มาด้วย coma ทุกคน

Disposition

ผู้ป่วยควรได้รับไว้สังเกตอาการจนกว่าจะไม่มีอาการอย่างน้อย 4-6 ชั่วโมง และควรปรึกษาจิตแพทย์

เอกสารประกอบการเตรียมเรื่อง

- Farrell SE, Fatovich TM. Benzodiazepines. In: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, editors. Haddad and winchester's clinical management of poisoning and drug overdose. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 671-86.
- Wallace KL, Brooks DE. Anxiolytic/sedative-hypnotics. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW, editors. Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient. Philadelphia: Mosby; 2005. p. 533-46.
- Lee DC, Ferguson KL. Sedative-hypnotics. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 1060-71.
- Gussow L, Carlson A. Sedative Hypnotics, In: Marx J, Walls R, Hockberger R, editors. Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice. 6th ed. New York: Mosby; 2006. p. 2481-91.
- Mechanism of action of the benzodiazepines. CNSforum, Lundbeck Institute. [cited 2011 June30]. Available from: URL:http://www.cnsforum.com/imagebank/item/drug_benzo/default.aspx



Barbiturates Overdose

พญ. ปณัญจนภรณ์ นินาเวศน์ *

*แพทย์ประจำบ้านสาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลสงขลานครินทร์

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชัย รัตนกุล

ภาพรวมของ Barbiturates

1. Barbiturates เป็นยาในกลุ่ม sedative-hypnotics ซึ่งในระยะเวลา 30 ปีที่ผ่านมาได้ลดความนิยมในการใช้ลงไประยะหนึ่ง เนื่องจากมียาในกลุ่ม benzodiazepines (BZDs) และยา sedative-hypnotics อื่นๆ ที่มีความปลอดภัยมากกว่า
2. Barbiturates นั้นส่งผลต่อความเสียหายและการตายอย่างมีนัยสำคัญ โดยจะไปมีผลโดยตรงต่อระบบประสาทและระบบหัวใจ
3. ยา barbiturates นั้นมีทั้งหมด 9 ตัวที่ใช้ในทางคลินิก โดยที่แต่ละตัวจะมี pharmacokinetic ที่แตกต่างกัน ยา barbiturates นั้นมี drug interaction ค่อนข้างมาก
4. Barbiturates นั้นทำให้เกิดการติดยาและมีอาการของการขาดยาได้ (withdrawal)
5. Barbiturates overdose นั้นส่งผลให้เกิดอาการทางระบบประสาท และมีสัญญาณชีพที่ผิดปกติ นอกจากนี้ยังพบอาการแสดงทางด้านผิวหนังที่เรียกว่า barb blister ได้
6. การรักษาหลักของ barbiturates overdose เน้นเรื่องการดูแลตามอาการ และเน้นเรื่องของการหายใจ และระดับความดันโลหิต
7. การขับ phenobarbital นั้นสามารถทำได้ ทั้งหมด 3 วิธี ได้แก่ การใช้ MDAC, urine alkalinization และ hemodialysis

ในช่วง 30 ปีที่ผ่านมา ยาในกลุ่ม barbiturates ค่อยๆ ถูกทดแทนด้วยยา sedative hypnotics ที่ปลอดภัยมากกว่า เช่น กลุ่ม BZDs ดังนั้นบทบาททางด้านการใช้ในปริมาณที่เกินปกติจึงพบได้ไม่บ่อยเมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม BZDs แต่อย่างไรก็ตาม barbiturates ยังมีความสำคัญอย่างต่อเนื่อง ในการนำมาใช้ประโยชน์ทางด้านวิสัญญี เวชศาสตร์ และการควบคุมการชัก หรือบางกรณีก็นำมาใช้รักษาอาการปวดศีรษะ

ประวัติ

ในปี ค.ศ. 1864 นักวิทยาศาสตร์ชาวเยอรมัน Adolph von Baeyer ที่ประเทศ Belgium ได้สังเคราะห์ barbituric acid ขึ้นมาจากปฏิกิริยาควบแน่น (condensation) ของ malonic acid และ urea ตัวของ barbituric acid เองนั้นไม่ได้มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) เลย แต่อนุพันธ์ (derivatives) ของ barbituric acid หลายชนิดมีฤทธิ์กดประสาท

ในปี ค.ศ. 1903 Fischer และ von Mering ได้นำ diethylbarbituric acid หรือ barbital ให้ขึ้นทะเบียนเป็นยา barbiturates ตัวแรกภายใต้ชื่อการค้า Veronal® และถัดมาในปี ค.ศ. 1912 ได้ขึ้นทะเบียน phenobarbital หรือชื่อการค้า Luminol® เป็นตัวต่อมา

ในกลางศตวรรษที่ 20 barbiturates ได้กลายมาเป็นยาที่นิยมใช้กันมากเพื่อเป็นยากล่อมประสาทและยานอนหลับ (sedative-hypnotics) ในช่วงเวลานั้นเอง ยาในกลุ่มนี้ได้ถูกนำมาใช้ผิดวัตถุประสงค์เป็นสารเสพติดให้โทษ (substance abuse) และเป็นที่นิยมใช้อย่างแพร่หลาย ซึ่งรู้จักกันในชื่อ “downer” หรือ “red devils” พบว่ามีกรณีการนำยามาใช้ในการฆ่าตัวตายมากขึ้นเรื่อยๆ

ชีวเคมีและเภสัชจลนศาสตร์

Barbiturates ทุกตัวเป็นอนุพันธ์ของ barbituric acid (2,4,6-trioxohexahydropyrimidine) แบ่งสารได้เป็น 4 กลุ่ม คือ ประเภทที่ออกฤทธิ์สั้นมาก (ultra-short) สั้น (short) ระยะกลาง (intermediate) และระยะยาว (long acting) ซึ่งคุณสมบัติของยาแต่ละตัวนั้น ขึ้นกับความสามารถของการละลายในไขมันและละลายในน้ำ โดยยาในกลุ่ม ultra-short นั้นจะละลายได้ดีมากในไขมัน ส่วนยาในกลุ่ม long acting นั้นจะละลายได้ดีในน้ำ การกำจัดยานั้นขึ้นกับการละลายด้วยเช่นกัน ยาที่สามารถละลายได้ในไขมันจะ metabolize ได้ทางตับ ส่วนยาที่ละลายในน้ำจะ metabolize ทางไต เมื่อพิจารณาจากโครงสร้างของยาแบ่งกลุ่มได้ว่ายามีโครงสร้างเป็นสายตรง (long side chain) เช่น thiopental จะสามารถละลายในไขมันได้ดี ทำให้มีระยะเวลาของการออกฤทธิ์รวดเร็ว และหมดฤทธิ์เร็ว (rapid onset and short duration) ในทางตรงข้าม phenobarbital นั้น โครงสร้างเป็นสายสั้นกว่า จะละลายในไขมันได้น้อยกว่า แต่ละลายได้ดีในน้ำ การออกฤทธิ์ของยาก็ช้ากว่า แต่จะอยู่ได้นานกว่า (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดและการกดระบบประสาทส่วนกลาง

Barbiturate	Onset/duration	Blood barbiturate level in ppm (µg/mL)				
		1	Degree of depression in nontolerant persons*			
			2	3	4	5
Pentobarbital	Fast/short	≤2	0.5 to 3	10 to 15	12 to 25	15 to 40
Secobarbital	Fast/short	≤2	0.5 to 5	10 to 15	15 to 25	15 to 40
Amobarbital	Inter/Inter	≤3	2 to 10	30 to 40	30 to 60	40 to 80
Butobarbital	Inter/Inter	≤5	3 to 25	40 to 60	50 to 80	60 to 100
Phenobarbital	Slow/long	≤10	5 to 40	50 to 80	70 to 120	100 to 200

*Categories of degree of depression in nontolerant persons:

1. Under the influence and appreciably impaired for purposes of driving a motor vehicle or performing tasks requiring alertness and unimpaired judgment and reaction time.
2. Sedated, therapeutic range, calm, relaxed, and easily aroused.
3. Comatose, difficult to arouse, significant depression of respiration.
4. Compatible with death in aged or ill persons or in presence of obstructed airway, other toxic agents, or exposure to cold.
5. Usual lethal level, the upper end of the range includes those who received some supportive treatment.

Barbiturates นั้นสามารถดูดซึมได้ดีทางระบบทางเดินอาหาร และจะกระจายไปทั่วๆ ในเนื้อเยื่อของร่างกาย และยังสามารถผ่านได้ทางรกและน้ำนม barbiturates โดยส่วนใหญ่แล้ว จะ metabolize ที่ตับผ่านทาง cytochrome P450 เป็น inactive compound หลังจากนั้นจะถูกขับออกจากร่างกายต่อไป barbiturates จึงถูกกำจัดออกได้ช้ากว่าปกติในเด็กทารก คนชรา และผู้ป่วยที่มีความบกพร่องในการทำงานของไตและตับ การถูกกำจัดออกทางไตนั้นมีความสำคัญเฉพาะในยาในกลุ่ม long acting barbiturates โดยประมาณร้อยละ 25 ของ phenobarbital นั้นจะถูกขับออกทางไตโดยไม่ได้ผ่านการ metabolize

กลไกการออกฤทธิ์

Barbiturates ถูกใช้เป็นตัวยาสลบและยานอนหลับ ซึ่งจะออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทในกลไกที่แตกต่างกันไปในแต่ละตัวยา แต่โดยสรุปแล้ว ยาในกลุ่มนี้กระตุ้น chloride channel ที่ GABA receptor ส่งผลให้ระยะเวลาของการเปิด chloride channel นานขึ้นกว่าปกติ ถ้าระดับของ barbiturates สูงมากจนถึงระดับหนึ่ง จะไปกระตุ้นให้มีการเปิดของช่อง Cl^- ได้เอง ผลของกลไกนี้จะทำให้มีปริมาณของ Cl^- สูงขึ้นในเซลล์ประสาท เกิด hyperpolarize ของเซลล์ประสาท และส่งผลให้การทำงานของระบบประสาทลดลง

นอกจากนี้ barbiturates สามารถยับยั้งการส่งสารสื่อประสาท nicotinic ในกลุ่มเซลล์ประสาทสมอง barbiturates สามารถกดระบบทางเดินหายใจ ยับยั้งการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ยับยั้งการนำสัญญาณไฟฟ้าหัวใจ (fast Na^+ channel) และสามารถกดการทำงานของระบบทางเดินอาหารได้อีกด้วย

ลักษณะทางคลินิก

อาการแสดงของผู้ป่วยที่ได้รับยา barbiturate เกินขนาดนั้นขึ้นอยู่กับผู้ป่วยเป็นสำคัญ เนื่องจากยาจะมีผลทำให้เกิด pharmacodynamic tolerance ยาในระดับหนึ่งสามารถทำให้มีอาการรุนแรงได้ในผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้มาก่อน แต่อาจจะส่งผลเพียงเล็กน้อยเท่านั้นในผู้ที่เคยใช้ยามาเป็นระยะเวลานาน

ภาวะเป็นพิษจาก barbiturates แบ่งเป็น 3 ระดับ ได้แก่

Mild intoxication: somnolent but arousable with slurred speech, unsteady gait and nystagmus.

Moderate intoxication: depressed level of consciousness, decrease deep tendon reflexes and slowed respirations.

Severe intoxication: unresponsive to painful stimuli, respiratory, cardiovascular and neurologic collapse occur.

สำหรับ coma จาก barbiturates สามารถแบ่งได้เป็น 4 ระยะตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2 Stage of coma in barbiturate overdose

Grade	Features
I	Patient is comatose, the patient withdraws from painful stimuli, and the reflexes are intact.
II	Patient is comatose and fails to respond to painful stimuli, but the reflex are intact and the vital sign are stable
III	Patient is comatose and fails to respond to painful stimuli, deep tendon reflex are absent, but vital sign are stable.
IV	Patient is comatose and fails to respond to painful stimuli, deep tendon reflex are absent and vital sign are unstable, the respiratory and cardiovascular depression.

การวินิจฉัย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะมีภาวะ barbiturate intoxication นั้นควรตรวจน้ำตาลปลายนิ้ว, electrolyte, Cr, CPK และ EKG การตรวจพบ barbiturates ในเลือดนั้นจะมีผลต่อภาวะเป็นพิษ แต่ความรุนแรงของอาการไม่ได้ขึ้นกับปริมาณของยาโดยปกติแล้วในกลุ่มที่ออกฤทธิ์สั้น เช่น secobarbital ถ้ามีระดับมากกว่า 35 mg/L ถือว่ามีความเป็นพิษ ส่วนในกลุ่มที่ออกฤทธิ์นาน เช่น phenobarbital นั้น จะต้องมียาระดับมากกว่า 80 mg/L จะถือว่าอยู่ในระดับที่เป็นพิษ นอกจากนี้ในภาวะ acute overdose ให้พิจารณาถึงปริมาณในกลุ่มของ acetaminophen และ salicylate รวมด้วย

การดูแลรักษา

1. การทำ gastric lavage มีประโยชน์เฉพาะใน 1 ชั่วโมงแรก
1. ให้ activated charcoal 50 g (1 g/kg ในเด็ก)
3. Urine alkalization เป็นการรักษาสำหรับยา phenobarbital overdose แต่ไม่ได้ผลกับยาในกลุ่ม barbiturates ตัวอื่นๆ
4. Multiple dose activated charcoal (MDAC) อาจเรียกได้ว่า "gastro-intestinal dialysis" จะมีประโยชน์ในการลดค่าครึ่งชีวิตของ phenobarbital
5. Extracorporeal removal โดยใช้วิธี hemodialysis หรือ hemoperfusion นั้นได้ผลดีในการกำจัด barbiturates

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Katz KD, Ruha AM. Barbiturates. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW, editors. Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient. Philadelphia: Mosby; 2005. p. 547-52.
2. Doyon S. Anticonvulsants. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 698-710.



Tox Case Conference



พิษจากยา Phenobarbital

แพทย์หญิงพิชญ์สุธา สงมเวทย์*

*แพทย์ประจำบ้าน วิชาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชัย วัฒนกุล

หญิงไทยใสด อายุ 25 ปี อาชีพบุคลากรทางการแพทย์ ภูมิลำเนากรุงเทพมหานคร

อาการสำคัญ: ไม่รู้สึกตัวมา 1 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน: 4 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล เลิกงานก่อนปกติกลับบ้าน

1 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล มารดาพบผู้ป่วยนอนหมดสติ เอาน้ำให้กิน หลังจากนั้นล้มลุก เรียกไม่รู้สึกตัว ไม่พบซองยาใด ๆ จึงนำส่งโรงพยาบาล

ประวัติอดีต: เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น adjustment disorder with depress mood เคยมีประวัติ suicidal attempt ด้วยการกินยาหลายครั้ง เช่น diazepam, amitriptyline

การตรวจร่างกาย: V/S: BP 100/60 mmHg, PR 110/min, RR 12/min, BT 38 °C

Appearance: comatose patient, not pale, no jaundice, no dry-wet skin

HEENT: not pale, no jaundice, no contusion, no fasciculation

Heart and lungs: within normal limits

Abdomen: soft not tender, normoactive bowel sound, no full bladder

Neuro: E1V1M1, pupils 5 mm RTL BE, Doll's eyes negative, reflex 0, no myoclonus, no fasciculation

Stiffness of neck: negative

การรักษา: On ETT, NG lavage, try coma cocktail (glucose, naloxone, thiamine)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

CBC: Hct 35.7%, WBC 8690 k/dL, N 69%, L 23%, M 6%, Plt 272000

Chemistry: Na 137, K 3.78, Cl 104, CO₂ 25.6 mmol/L, Alb 38.3 g/L, Ca 9.4 mg/dL, InP 4.6, Mg 2.2 mg/dL

BUN 16, Cr 0.6 mg/dL

LFT: AST 16 U/L, ALT 29 U/L, GGT 57, TP 69.1 g/L, TB 0.5 mg/dL, DB 0.2 mg/dL

UA: sp.gr 1.007, pH 8.0, WBC neg, RBC: TNTC no cast

EKG: NSR rate 80, narrow QRS, no RAD, no QT interval

Phenobarbital level 187 mg/dl

การวินิจฉัย: Phenobarbital intoxication

หลังทำ hemodialysis ผู้ป่วยตื่นดี off ETT ได้ ให้ประวัติเพิ่มว่ากิน phenobarbital 300 เม็ด

Barbiturates

Phenobarbital เป็นยาในกลุ่ม long acting barbiturates ซึ่งส่วนใหญ่ใช้รักษาโรคลมชัก แต่มีการรายงานว่ามีคนนำ phenobarbital ไปใช้ในการฆ่าตัวตาย (suicidal attempt) สูงในอดีต ถึงแม้ว่าในปัจจุบันจะมีการใช้ benzodiazepines ในการฆ่าตัวตายกันมากขึ้น แต่ barbiturates intoxication ก็ยังมีการให้การรักษาย่างเร่งด่วนในห้องฉุกเฉิน

ความเป็นพิษจาก barbiturates นั้นมีความเป็นพิษที่รุนแรงและสร้างความเจ็บป่วยมากกว่ายานอนหลับกลุ่มอื่นๆ มีการใช้ barbiturates น้อยลงเมื่อมีคำแนะนำเพื่อเพิ่มความปลอดภัยมากขึ้น และเริ่มมีการใช้ยานอนหลับกลุ่มที่เป็นพิษน้อยกว่า เช่น benzodiazepines และยากันชัก

กลุ่มอื่น อย่างไรก็ตามยังพบผู้ป่วยที่มึนงงจากพิษจาก phenobarbital ในปี ค.ศ.2008 มีการรายงานจาก American Association of Poison Control Centers ว่าพบผู้ป่วยที่ใช้ barbiturates ถึง 2,719 คน

Barbiturates มักถูกใช้ในการรักษาโรคลมชัก ใช้เป็นยาเริ่มต้นในการให้ผู้ป่วยหลับก่อนทำหัตถการต่างๆ การใช้ barbiturates ร่วมกับยาอื่นๆ เช่น ใช้รักษาอาการปวดศีรษะและไม่เกรน และใช้บรรเทาอาการปวดต่างๆ ในกลุ่มอาการถอนยา ในกลุ่มแอลกอฮอล์หรือยานอนหลับอื่นๆ เราอาจใช้ barbiturates ร่วมกับ benzodiazepines ได้ barbiturates ยังสามารถรักษาการมีความดันในกะโหลกศีรษะสูงได้ แต่ยังมีการศึกษาในเรื่องนี้ย่อย

เภสัชวิทยา

Barbiturates สามารถแบ่งออกเป็นประเภทได้ตามระยะเวลาการออกฤทธิ์ (ตารางที่ 1) ซึ่งระยะเวลาการออกฤทธิ์ขึ้นอยู่กับความสามารถในการละลายในไขมันซึ่งจะมีผลต่อการแพร่กระจายไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ มากกว่าการดูดจากหลอดเลือดของการกำจัดออกจากร่างกาย

ตารางที่ 1 Selected properties of commonly used barbiturates

Agent	Long Acting*		Intermediate Acting*		Short Acting*		Ultrashort Acting*	
			Amobarbital	Butalbital	Pentobarbital	Secobarbital	Thiopental	Methohexital
pK _a	7.4	7.24	7.75	7.6	7.96	7.90	7.6	7.9
Major route of detoxification	Renal (33%)	Renal (30%)	Hepatic	Hepatic	Hepatic	Hepatic	Hepatic	Hepatic
Plasma protein binding (%)	5	20	ND	45	35	44	80	73
Volume of distribution (L/kg)	0.7	0.7	1.05	0.8	1.0	1.5	1.4-6.7	1.1
Hypnotic dose PO (milligrams)	300-500	100-200	50-200	100-200	50-100	100-200	50-100 IV	50-120 IV
Duration of action (hours)	>6	>6	3-6	3-4	<3	<3	5-10 min	5-7 min
Plasma half-life (hours)	48	24-96	14-42	35-88	21-42	20-28	6-26	1-2
Fatal dose approximate (grams) [†]	2-6	5	3-6	2-5	3-6	3-6	ND	ND
Reported lethal serum levels (milligrams/L)	>100	>80	13-96	13-26	10-169	5-52	10-400	98

ND = no data

*This classification scheme is a convention only; it preceded the discovery that the elimination half-lives do not conform to the apparent duration of action.

Only drugs responsive to alkaline diuresis.

In nontolerant individuals.

Barbiturates สามารถซึมผ่านไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น ผ่าน blood brain barrier, รก, นม ซึ่งความเข้มข้นของยาในเลือดเด็กนั้นขึ้นอยู่กับระดับยาในเลือดของมารดาด้วย

Barbiturates ส่วนใหญ่กำจัดออกทางตับผ่านเอนไซม์ cytochrome P-450 ซึ่งค่าครึ่งชีวิตของการขับออกทางตับจะสั้นในเด็ก และยาวขึ้นในผู้สูงอายุที่มีโรคตับหรือโรคไต การใช้ barbiturates มาเป็นเวลานาน อาจถูกกระตุ้นให้เกิดความเป็นพิษได้โดยกลุ่มยาคูมก่าเนต ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ยาสเตียรอยด์ โดยผ่านการกระตุ้นเอนไซม์ P-450

สำหรับ phenobarbital นั้นใช้เอนไซม์ cytochrome CYP2B1, CYP2B2 และ CYP2B10 ซึ่งเอนไซม์ดังกล่าวจะไปเพิ่มการขับออกของสารอื่นๆ ด้วย ได้แก่ adrenergic antagonists, corticosteroids, doxycycline, estrogens, phenothiazines, quinidine, theophylline.

การออกฤทธิ์ของ barbiturates ที่ระบบประสาทส่วนกลางนั้น เกี่ยวข้องกับการทำงานของสารสื่อประสาท aminobutyric acid (GABA) โดยจะไปจับกับตำแหน่ง postsynapse ของตัวรับสัญญาณประสาท GABA มีผลกระตุ้นให้ membrane chloride channel เปิดมากขึ้น

ยาในกลุ่ม benzodiazepines ออกฤทธิ์โดยจับกับอีกตำแหน่งของตัวรับสัญญาณประสาท GABA ซึ่งมีผลทำให้ membrane chloride channel เปิดมากขึ้น ดังนั้นการใช้ยา barbiturates ร่วมกับ benzodiazepines จึงมีผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตมากกว่า

Barbiturates ยังมีผลยับยั้งการทำงานของสารสื่อประสาทต่างๆ ที่ทำหน้าที่กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง เช่น glutamate โดยลดการทำงานของ postsynaptic glutamate receptor และ barbiturates ยังมีผลกับ voltage-dependent calcium channels ซึ่งจะยับยั้งการปล่อย calcium เข้าสู่ presynaptic terminal ซึ่งการยับยั้งการปล่อย calcium นั้นมีผลทำให้การบีบตัวของหัวใจผิดปกติ นอกจากนี้ barbiturate ยังมีผลต่อ voltage-dependent sodium and potassium channels แต่จะเกิดผลเฉพาะเมื่อมีความเข้มข้นของสารสูงกว่าระดับการรักษาหลายเท่า ซึ่งอาจเห็นผลเพียงชั่วคราว หรือจาก barbiturates บางตัวเท่านั้น

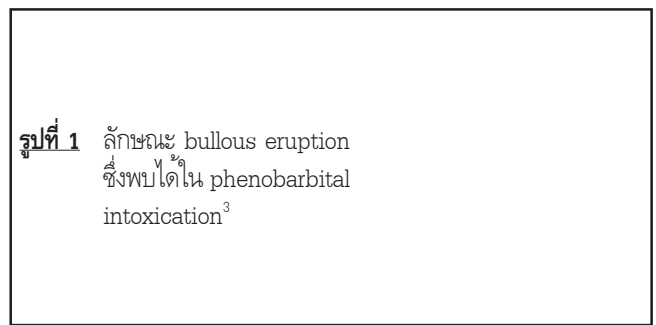
ตารางที่ 2 อาการเป็นพิษจาก phenobarbital

Manifestations of Acute Phenobarbital Intoxication
Mild Intoxication
Somnolent but arousable
Slowing of cognitive abilities
Mild disorientation
Labile affect
Impaired judgment
Slurred speech
Instability of gait
Nystagmus
Normal vital signs
Normal reflexes
Moderate Intoxication
Depressed level of consciousness
Depressed or absent deep tendon reflexes
Slowed respirations
Normal corneal reflexes
Severe Intoxication
Unresponsive to painful stimuli
Slow, shallow respiration (occasional Cheyne Stokes; may progress to respiratory arrest)
Cyanosis
Hypotension
Hypothermia
Pulmonary complications (edema, atelectasis, pneumonia)
Absent corneal reflex
Absent deep tendon reflexes
Absent oculovestibular responses
Presence of Babinski's sign
Absent gag reflex
Potential of severe anoxic brain damage

อาการแสดง (ตารางที่ 2)

ผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง (mild to moderate intoxication) จะมีลักษณะอาการคล้ายเป็นพิษจากแอลกอฮอล์หรือยานอนหลับอื่นๆ คือมีอาการง่วงซึม เดินเซ พูดไม่ชัด ลิ้นสั่น ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง จะมีระดับความรู้สึก (consciousness) ลดลงโดยมีอาการซึมหลับ ปลูกไม่ตื่น ตรวจไม่พบ corneal reflex และ deep tendon reflexes ในกลุ่มที่มีอาการรุนแรงนี้ อาการแสดงที่พบบ่อย ได้แก่ อุณหภูมิต่ำ กตการหายใจ ความดันโลหิตตก โดยจะพบการหายใจถูกกดก่อน ซึ่งอุณหภูมิและการหายใจถูกควบคุมโดย centrally mediated ความดันโลหิตตกนั้นเกิดจากการลดลงของ vascular tone ทำให้มีผลต่ออุณหภูมิร่างกาย หายใจหายใจ ช็อก การเต้นของหัวใจ ชนาครูมานตา

light reflex nystagmus การทำงานของลำไส้จะลดลง มีถุงน้ำที่ผิวหนัง เรียกว่า "barbiturate blisters" ซึ่งพบได้ไม่บ่อยนัก (รูปที่ 1)



การเสียชีวิตในเวลาอันรวดเร็วในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มักเกิดจากการหยุดหายใจ หรือระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ที่อาจพบ ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ภาวะปวดบวม น้ำ ปอดติดเชื้อ จากการสำลัก การแลกเปลี่ยนก๊าซล้มเหลว มีอัตราการตายประมาณ 1-3% ซึ่งอาการรุนแรงเกิดโดยใช้อย่างมากกว่าการออกฤทธิ์ให้หลับ 10 เท่า หรือใช้ร่วมกับ benzodiazepines หรือ alcohol

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ในรายที่สงสัย barbiturates overdose ให้ส่ง blood sugar, blood chemistry, CBC, blood gas, chest x-ray, EKG, barbiturates level เพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคผู้ป่วยที่มาด้วย coma ระดับ serum barbiturates ใช้ประเมินความรุนแรงได้ แต่ไม่ได้บอกถึงระดับ



ารางที่ 3)

ก barbiturates overdose นั้น เริ่มจากการช่วยเหลือใน ดานการหายใจและรักษาตามอาการ

การประเมินทางเดินหายใจ (Airway Assessment and Initial Stabilization)

การช่วยเปิดทางเดินหายใจนั้นสำคัญและควรทำเป็นอันดับแรก ควรมีการใส่ท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการรุนแรง การเป็นพิษจาก barbiturates จะกดการทำงานของหัวใจและ หลอดเลือด มักจะทำให้เกิดความดันโลหิตตก จึงต้องมีการให้สารน้ำ และยากระตุ้นหัวใจ เช่น dopamine, norepineprine อุณหภูมิร่างกาย มักจะอยู่ประมาณ 30-36 °C ซึ่งควรรีบให้ความอบอุ่นแก่ร่างกาย

การให้ Activated Charcoal

การให้ single dose activated charcoal ควรให้ใน 1 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่มีอาการเป็นพิษมา ส่วนการให้ multiple dose activated charcoal มีประโยชน์ในการลด serum phenobarbital แต่ยังไม่ชัดเจนในการลดความรุนแรงของโรค มี guideline ล่าสุดแนะนำให้ multiple dose activated charcoal ในผู้ป่วยที่อาการรุนแรงมากกว่านั้น

ในผู้ใหญ่ให้ 50-100 กรัม ทางปาก ตามด้วย 12.5-25 กรัม ทางปากทุก 4 ชั่วโมง

การทำให้อัตราความเป็นด่าง (Urinary Alkalinization)

การทำให้อัตราความเป็นด่างช่วยเพิ่มการขับ phenobarbital และ primidone อย่างไรก็ดีตาม การทำให้อัตราความเป็นด่างมีผลในการลด ความเป็นพิษของ phenobarbital น้อยกว่าการให้ multiple dose activated charcoal จึงไม่ควรเลือกใช้ เป็นวิธีหลักในการรักษาพิษจาก phenobarbital และวิธีนี้ใช้ไม่ได้ผลกับ short acting barbiturates

การทำให้อัตราความเป็นด่างโดยทั่วไปจะให้ sodium bicarbonate 1-2 mEq/kg ทางเส้นเลือดดำทันที หรือให้ต่อ 3-4 mEq/kg ต่อชั่วโมง ตรวจ urine pH ทุก 15-30 นาที ควรอยู่ที่ค่าระหว่าง 7.5-8.0 และค่าความเป็นกรดในเลือดไม่เกิน 7.5 ถึง 7.55 และควรดูซ้ำทุก 2-4 ชั่วโมง ซึ่งการทำให้อัตราความเป็นด่างอาจทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียม ในเลือดต่ำซึ่งกระตุ้นให้ไตดูดกลับโพแทสเซียม และขับกรดออก ยับยั้ง การทำให้อัตราความเป็นด่าง ซึ่งควรมีการรักษาระดับโพแทสเซียมในเลือด ให้มากกว่า 4 mEq/L ขณะทำให้อัตราความเป็นด่าง ภาวะแทรกซ้อนของ การทำให้อัตราความเป็นด่าง อาจทำให้เกิดภาวะน้ำท่วมปอด หัวใจล้มเหลว โพแทสเซียมต่ำ ดังนั้นจึงเป็นข้อห้ามทำในผู้ป่วยที่มีโซเดียมเกิน โพแทสเซียมในเลือดสูง หรือไตวาย

Extracorporeal Elimination

วิธี hemodialysis, hemoperfusion และ hemodiafiltration สามารถใช้กำจัด phenobarbital ได้ดี แต่อย่างไรก็ตามควรพิจารณา การรักษาด้วยวิธีนี้เฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการหนัก ซึ่งวิธีการดังกล่าวมี หลักฐานถึงผลการรักษาในผู้ป่วยที่เป็นพิษจากยา phenobarbital แต่ barbiturates ชนิดอื่นยังไม่มีความชัดเจน

ตารางที่ 3 สรุปการให้การักษา acute phenobarbital intoxication

Management of Phenobarbital Overdose
Monitor for complication and treat as appropriate
Hypothermia
Hypotension
Acid-base abnormalities
Electrolyte abnormalities
Aspiration
Respiratory suppression
Supportive care
Cardiac monitor for arrhythmias
Fluid resuscitation
Pressors as required
Oxygen and ventilator support as required
Airway protection
Correction of hypothermia
Elimination of the drug
if awake, or aspiration and lavage of gastric contents (only after airway is secured)
Multiple doses of activated charcoal
Alkaline diuresis
Hemodialysis
Hemoperfusion against activated charcoal or resin

การติดตามผลการรักษา (Disposition and Follow-Up)

ในกลุ่มอาการน้อยถึงปานกลาง ผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการรักษาตามอาการ รวมถึง single dose activated charcoal การตอบสนองทางระบบประสาทและสัญญาณชีพจะดีขึ้นใน 6-8 ชั่วโมง สำหรับ phenobarbital ที่มีการออกฤทธิ์ยาวควรมีการติดตามระดับยาหลังกินมาประมาณ 6 ชั่วโมง และก่อนจะให้กลับบ้าน หากพบว่าหลังกินมา 6 ชั่วโมง มีระดับยาที่มีความเป็นพิษ ควรให้ผู้ป่วยนอนสังเกตอาการที่โรงพยาบาล หากมีอาการรุนแรงควรสังเกตอาการในหอผู้ป่วยหนัก และปรึกษาแพทย์เฉพาะทางพิษวิทยา รวมถึงดูแลผู้ป่วยต่อไป

ภาวะถอนยา Barbiturates

Barbiturates Abstinence Syndrome

Barbiturates มักมีการปรับสภาพให้มีการตัวย่อยอย่างรวดเร็ว การหยุดยา barbiturates อย่างรวดเร็วหลังจากที่ใช้มาเป็นเวลานาน อาจทำให้เกิดอาการถอนยาอย่างอ่อนได้ใน 24 ชั่วโมง และอาจมีอาการรุนแรงได้ใน 2-8 วัน ความรุนแรงของการถอนยาขึ้นอยู่กับชนิดยา และค่าครึ่งชีวิตของยา ซึ่งการหยุดใช้ short acting barbiturates จะมีอาการมากกว่าหลังการหยุดใช้ long acting barbiturates

อาการแสดงของภาวะถอนยา barbiturates จะคล้ายจะอาการถอนแอลกอฮอล์ มักไม่รุนแรงโดยจะมีอาการกระสับกระส่าย ซึมเศร้า

นอนไม่หลับ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน กล้ามเนื้อกระตุก เหงื่อออก แต่ในรายที่มีอาการรุนแรงอาจจะมีภาวะจิตเภท ประสานหลอน สับสน ชัก อุณหภูมิสูง ระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว

การรักษาที่สำคัญเบื้องต้นคือการดูแลระบบไหลเวียนโลหิต และควบคุมชัก อาการชักควรให้การรักษาด้วย benzodiazepines แต่อาจจะได้ผลดีกว่าหากรักษาด้วย barbiturates

ในเด็กทารกที่เกิดจากการดื่มนมที่ติด barbiturates มีความเสี่ยงที่จะมีอาการถอนยา โดยมักมีอาการใน 1-3 วันแรกหลังคลอด โดยมีร่องเสียงแหลม อาเจียน ภายหลอ สั่น อาจมีชัก

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Lindberg MC, Cunningham A, Lindberg NH. Acute phenobarbital intoxication. South Med J 1992;85(8):803-7.
2. Toxicology and pharmacology. In Judith E, Tintinalli, Cline DM, Cydulka RK, Ma OJ, Meckler GD, Stapczynski JS, editors. Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2010.
3. Dermatology and pregnancy. Scielo Brazil, Anais Brasileiros de Dermatologia. [cited 2011 June 30]. Available from: URL: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0365-05962005000200009&script=sci_arttext&tlng=en

Carbamazepine Toxicity

นายแพทย์รัฐดี งามตั้งมั่น*

*แพทย์ประจำบ้านสาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลธนบุรีราชธานี

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิเชียร งามทกุล

Carbamazepine (CBZ) เป็นยากันชักชนิดหนึ่งซึ่งรู้จักและใช้กันอย่างแพร่หลาย ถูกผลิตและใช้ในการรักษาครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ.1947 โดยยาตัวนี้มีโครงสร้างคล้ายกับยากลุ่ม cyclic antidepressants ดังนั้นจึงมีคุณสมบัติของยาใกล้เคียงกัน ยา CBZ นี้ใช้เป็น first line drug สำหรับการรักษาโรคลมชัก และพบว่ามีนิยมนำใช้ในผู้ป่วยที่เป็นหญิงตั้งครรภ์ นอกจากนี้อาจใช้รักษาโรคอื่นได้ เช่น ใช้รักษาโรคอารมณ์แปรปรวน, รักษาโรค trigeminal neuralgia และในปัจจุบันได้มีการศึกษาใช้ร่วมกับยากลุ่ม benzodiazepines ในการรักษาภาวะที่เกิดจากการขาดสุรา

เภสัชวิทยา

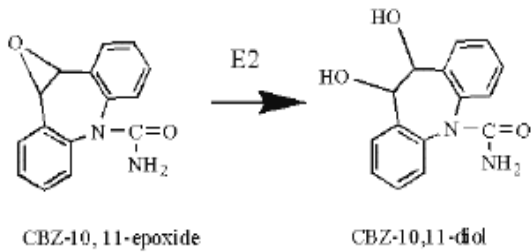
ยา CBZ ละลายได้ดีในไขมัน ซึ่งทำให้ยาสามารถกระจายตัวไปยังอวัยวะต่างๆได้ดี ในประเทศไทยการบริหารยานี้มีในรูปการกินเท่านั้น หลังจากได้รับยาร่างกายจะดูดซึมยาได้ช้า และปริมาณยาที่ถูกดูดซึมก็ไม่สามารถคาดการณ์และคำนวณได้ชัดเจน ดังนั้น การรักษาผู้ป่วย

ที่เกิดภาวะพิษจากยาตัวนี้ ต้องอาศัยการประเมินและการติดตามอย่างต่อเนื่องดังจะกล่าวต่อไป ระดับยาสูงสุดใช้เวลาประมาณ 24 ชั่วโมง หลังได้รับการบริหารยา ยาจะจับกับโปรตีนในพลาสมาแล้วกระจายไปยังอวัยวะอื่นอย่างรวดเร็ว

CBZ จะถูกเมตาบอลิซึมที่ตับโดย cytochrome P450 ผ่าน CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 โดยจะถูกเมตาบอลิซึมที่ CYP3A4 มากที่สุด และให้อยู่ในรูป CBZ-10, 11-epoxide ซึ่งเป็น active form อีกรูปหนึ่ง

program ไม่สามารถแสดงรูปได้

จากนั้น CBZ-10, 11 epoxide จะถูก hydrolyze ให้อยู่ในรูป CBZ-diol ซึ่ง CBZ-10,11-diol นี้เป็น inactive form และจะถูกขับออกทางปัสสาวะ



CBZ สามารถกระจายผ่าน blood-brain barrier, ผ่านรกและผ่านน้ำนมไปยังบุตรได้ ระยะครึ่งชีวิตในพลาสมาประมาณ 18 ถึง 60 ชั่วโมง แต่ถ้ารับประทานยาเป็นประจำในระยะเวลาหนึ่ง ค่าครึ่งชีวิตของยาในพลาสมาจะลดลงเหลือประมาณ 10 ถึง 35 ชั่วโมง การเมตาบอลิซึมยาของเด็กนั้นจะใช้เวลาน้อยกว่า ดังนั้นการใช้ยาในผู้ป่วยเด็กต้องใช้ปริมาณมากกว่าขนาดยาที่บริหารในผู้ใหญ่

ยา CBZ ออกฤทธิ์ที่ voltage-gated sodium channels ทำให้ gate ปิด จึงไม่สามารถเกิดการ activate ของ channels ได้ จึงถือได้ว่ามีฤทธิ์เป็น sodium channel antagonist โดยที่ therapeutic level จะมีลักษณะเป็น selective sodium channel antagonist แต่ที่ระดับภาวะเป็นพิษ ยาจะมีลักษณะเป็น non selective sodium channel antagonist ซึ่งทำให้ sodium channel ที่อวัยวะต่างๆ ถูกยับยั้งด้วยยา CBZ ทำให้มีอาการในภาวะพิษที่ระบบต่างๆ

ลักษณะทางคลินิก

ภาวะเป็นพิษ แบ่งเป็น ภาวะเฉียบพลันและภาวะเรื้อรัง โดยภาวะเฉียบพลันนั้นจะมีอาการแสดงที่ระบบต่างๆ ดังนี้

1. ระบบประสาท ในภาวะเฉียบพลันจะพบอาการดังต่อไปนี้ ตรวจพบ nystagmus, ataxia, dysarthria, alteration of consciousness ถ้าอาการรุนแรงอาจถึงขั้นโคม่า ภาวะพิษอาจทำให้เกิดอาการชักที่เกิดจากภาวะพิษของยาได้โดยพบได้ทั้งผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักและผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคลมชัก โดยกลไกการเกิดนั้นยังมีการศึกษาไม่เพียงพอที่สามารถอธิบายภาวะดังกล่าวได้
2. ระบบหัวใจและหลอดเลือด อาจตรวจพบหัวใจเต้นเร็วในภาวะพิษไม่รุนแรง ถ้าอาการรุนแรงอาจตรวจพบหัวใจเต้นช้า การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจอาจพบ wide QRS complex, QT prolong ซึ่งคล้ายกับพิษของสารกลุ่ม tricyclic antidepressants
3. ระบบทางเดินอาหาร อาจทำให้การเคลื่อนตัวของอวัยวะทางเดินอาหารช้าลง

ในภาวะเรื้อรังอาจพบภาวะปวดศีรษะ, ตาพร่ามัว, ataxia, SIADH

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยภาวะพิษจากยา CBZ นั้น คือ serum CBZ concentration ซึ่งระดับการรักษาทั่วไปอยู่ประมาณ 4-12 mg/L ระดับยาที่มากกว่า 40 mg/L มักทำให้ผู้ป่วยมีภาวะ coma, seizure, respiratory depression และ cardiac toxicity ได้ CBZ อาจทำให้เกิดผลเป็นบวกในการตรวจคัดกรองของ tricyclic antidepressants ได้ การได้รับยากันชัก valproate และ lamotrigine สามารถทำให้เกิดภาวะพิษได้เช่นกัน โดยยาดังกล่าวจะเพิ่มระดับของ CBZ-10,11-epoxide ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น โดยที่ระดับยา CBZ ปกติ

การดูแลรักษา

การรักษาโดยส่วนใหญ่ใช้การรักษาประคับประคองเป็นหลัก เริ่มตั้งแต่ประเมินทางเดินหายใจ การไหลเวียนโลหิต นอกเหนือจากนั้น การเร่งการกำจัดยา ควรให้ผงถ่านกัมมันต์แบบช้ำๆ ในขนาด 50 กรัม ทุก 4 ชั่วโมง การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และการล้างสารพิษด้วยคอลัมน์ถ่าน (hemoperfusion) นั้นข้อมูลสนับสนุนยังไม่เพียงพอและพบว่าช่วยเรื่องการเร่งการกำจัดยาได้น้อยจึงไม่แนะนำให้ใช้

ควรตรวจระดับยาในเลือดทุก 4-6 ชั่วโมง เนื่องจากยามีการดูดซึมช้า และระดับสูงสุดใช้เวลาประมาณ 24 ชั่วโมง จึงแนะนำให้ตรวจระดับยาในเลือดควบคู่ไปกับการประเมินอาการ สามารถพิจารณาหยุดติดตามการตรวจระดับยาได้ หากอาการผู้ป่วยดีขึ้น และระดับยาเริ่มมีแนวโน้มลดลง

การป้องกัน ควรศึกษาสาเหตุของการเกิดพิษ ซึ่งอาจเกิดจากปฏิกิริยาของยาหลายชนิด รวมถึงการตั้งใจกินยาจำนวนมาก ซึ่งมีความจำเป็นต้องศึกษาสาเหตุเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะดังกล่าวเกิดขึ้นอีก

เอกสารประกอบการเรียนเรียง

1. Braitberg G. Carbamazepine. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW, editors. Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient. Philadelphia: Mosby; 2005. p. 547-52.
2. Doyon S. Anticonvulsants. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 698-710.

“Valproic Acid Toxicity” (ต่อจากหน้า 12)

เอกสารประกอบการเรียนเรียง

1. Snodgrass WR. Valproic acid. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW, editors. Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient. Philadelphia: Mosby; 2005. p. 565-70.
2. Doyon S. Anticonvulsants. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 698-710.

Valproic Acid Toxicity

พญ. นันทนา พรหมประภัสร์*

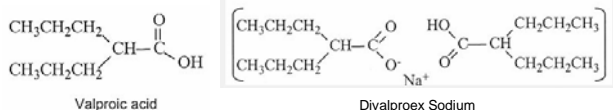
*แพทย์ประจำสาขาเภสัชเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชัย วนานกุล

Valproic acid เป็นยาที่เริ่มถูกใช้แพร่หลายในสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่ปีค.ศ.1978 และถูกใช้แพร่หลายมาก่อนหน้านั้นประมาณ 10 ปี ในประเทศยุโรป โดยนำมาใช้เป็นยารักษาภาวะโรคคลมชัก โรคดีเปรปรวน (bipolar disorder) และในปัจจุบันมีการนำมาใช้ในการป้องกันภาวะปวดศีรษะไมเกรน ซึ่ง valproic acid ผลิตออกมาในหลายรูปแบบ ทั้งชนิดเม็ด ชนิดแคปซูล ชนิดน้ำ ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำ และชนิดที่ออกฤทธิ์ช้า (delayed-release tablets, extended-release tablets)

สูตรโครงสร้างยา

Valproic acid (di-n-propylacetic acid) ประกอบไปด้วย simple branch chain ของ carboxylic acid



กลไกการออกฤทธิ์

- ยับยั้ง voltage-gated sodium channels
- ยับยั้ง GABA transaminase

เภสัชจลนศาสตร์

Valproic acid ที่ได้รับเข้าไปในร่างกาย 100% จะถูกดูดซึมในทางเดินอาหาร และจับกับโปรตีนในกระแสเลือดได้ 95% ความเข้มข้นสูงสุดของระดับยาหลังจากถูกดูดซึมใช้เวลาประมาณ 6 ชั่วโมง ส่วนยาที่มีคุณสมบัติออกฤทธิ์ช้าอาจใช้เวลาสูงถึง 24 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) เฉลี่ยประมาณ 10 ชั่วโมง

Valproic acid จะถูกเมตาบอลิซึมหลักที่ตับ 95% โดยผ่านกลไก β -oxidation ได้เป็นสาร active metabolites (2-en VPA, 3-keto VPA) กรณีที่ได้รับยา valproic acid ที่เกินขนาด หรือเป็นระยะเวลานานๆ จะมีผลทำให้ carnitine ในเลือดลดลง ส่งผลให้กระบวนการ β -oxidation เกิดขึ้นลดลง ร่างกายจะเปลี่ยนไปใช้กลไก oxidation อื่นๆ ซึ่งอาศัย cytochrome P-450 เป็นตัวช่วย ทำให้ได้สาร toxic metabolites (4-en VPA) ออกมาแทน ซึ่งมีฤทธิ์ทำลายตับ

การเกิดพิษ

แบ่งพิจารณาเป็นสองระยะ คือ ระยะเฉียบพลันและระยะเรื้อรัง

1. ระยะเฉียบพลัน

ผู้ป่วยมักมีอาการทางระบบประสาท ตั้งแต่ซึม สับสน หรือจนถึงหมดสติ นอกจากนั้นอาจพบภาวะกดทางเดินหายใจ ความดันโลหิตต่ำ น้ำตาลในเลือดต่ำ แคลเซียมในเลือดต่ำ โซเดียมในเลือดต่ำ ฟอสเฟสในเลือดต่ำ และภาวะเป็นกรดในร่างกายได้ นอกจากนี้ อาจพบแอมโมเนียในเลือดสูงซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะสมองบวมตามมาได้

2. ระยะเรื้อรัง

ผู้ป่วยมักมีการทำงานของตับที่ผิดปกติ ลักษณะทางพยาธิวิทยาของตับมีลักษณะเป็น micro vesicular steatosis กลไกการเกิดพบได้ 2 แบบคือ

- แบบที่สัมพันธ์กับปริมาณของยา โรคจะหายได้เร็ว หลังระดับยาลดลง และมีพยากรณ์โรคดี
- แบบที่ไม่สัมพันธ์กับปริมาณยา โรคจะใช้เวลารักษานานกว่า และไม่สามารถคาดเดาพยากรณ์โรคได้

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะตับเป็นพิษจากยา valproic acid

- ผู้ป่วยที่อายุน้อย
- ผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักรวมกันหลายชนิด
- ผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นของยา valproic acid ในเลือดสูง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ควรส่งเลือดตรวจหาระดับ serum valproic acid concentration ในผู้ป่วยทุกรายที่มีประวัติได้รับยา และตรวจติดตามต่อเนื่องทุก 4-6 ชั่วโมง จนกว่าระดับยาจะลดลง หรืออาการผู้ป่วยดีขึ้น

- ระดับยา therapeutic concentrations คือ 50-100 mg/L
- ภาวะตัวยามากกว่า 450 mg/L ผู้ป่วยจะเริ่มตรวจพบอาการชัดเจน
- ภาวะตัวยามากกว่า 850 mg/L ผู้ป่วยอาจเสี่ยงต่อภาวะหมดสติ

นอกจากนั้นอาจพิจารณาส่งตรวจเลือดดูค่าอื่นๆ เช่น electrolytes, blood gas, serum lactate และส่ง serum ammonia ในผู้ป่วยทุกรายที่มาด้วยอาการซึมหรือสับสน

แนวทางการรักษา

การรักษาผู้ป่วย valproic toxicity เน้นการรักษาประคับประคองเป็นหลัก กรณีที่ผู้ป่วยไม่รู้สึกตัวหรือมีภาวะกดการหายใจ อาจพิจารณาใช้เครื่องช่วยหายใจ

การให้ multiple dose activated charcoal ช่วยลดระยะเวลา ค่าครึ่งชีวิตจาก 12 ชั่วโมงเป็น 4.8 ชั่วโมง โดยพิจารณาให้ activated charcoal ทุก 6-8 ชั่วโมง อาจพิจารณาให้ L-carnitine กรณีที่ผู้ป่วยมีแอมโมเนียในเลือดสูง หรือตับเป็นพิษ โดยให้ loading dose 100 mg/kg ทางเส้นเลือดดำนาน 30 นาที หลังจากนั้นตามด้วย 15 mg/kg ใน 10-30 นาที ทุก 4 ชั่วโมงจนอาการดีขึ้น การทำ hemodialysis หรือ hemoperfusion ช่วยเร่งการขับยาออกมากขึ้น พิจารณาทำในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการการทำงานของตับที่ผิดปกติ มีอาการเปลี่ยนแปลงแลลง มีระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดมากกว่า 1000 mg/L

การให้ naloxone อาจพิจารณาให้ในกรณีที่ผู้ป่วยที่มีอาการกดระบบประสาท หรือกดการหายใจ

มีต่อหน้า 11