



ศูนย์พิษวิทยา
(Ramathibodi Poison Center)

ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

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

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล
อาจารย์นายแพทย์สทภูมิ ศรีสุเมะ

กองบรรณาธิการ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์
จากรุวรรณ ศรีอำภา
อัจฉรา ทองภู
สุนันท์ วงศ์วิเศษกร
ภาณี ฤทธิเลิศ
วิศราภรณ์ จันเขียว

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

ชื่อบัญชี เพื่อจูลสารพิษวิทยา

เลขที่บัญชี 026-445887-5

ธนาคารไทยพาณิชย์ สาขารามาธิบดี

เป็นเงิน..... บาท

(กรุณาส่งสำเนาการโอนแนบมาด้วย)

สงวนลิขสิทธิ์ 4 ๒๕๕๔ ON ๒๕๕๕

โคเคน (Cocaine)

พญ.กรรณก ลีทธิชัย และ พญ.กรรณา โฉมวิจิตรกุล*

*แพทย์ประจำบ้านสาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน

โรงพยาบาลสมเด็จพระราชินีนาถ

อ.เทพสงฆภูมิ ศรีสุเมธ

บทนำ

โคเคนเป็นสารสกัดจากใบของพืช *Erythroxylum coca* หรือรู้จักกันในชื่อ ต้นโคคา ซึ่งปลูกมากในโคลัมเบีย เปรู โบลิเวีย และอินโดนีเซีย ในศตวรรษที่ 6 ชาวเปรูได้มีการเคี้ยวใบโคคาเพื่อเหตุผลทางด้านศาสนา ในศตวรรษที่ 12 ชาวอินคาได้เคี้ยวใบโคคาและใช้เป็นยาชาเฉพาะที่ในพิธีกรรมการเจาะกะโหลกศีรษะ ในปีค.ศ. 1859 นักวิทยาศาสตร์ชาวเยอรมันได้สกัดสารโคเคนจากใบโคคาได้เป็นครั้งแรก มีการใช้โคเคนเป็นยาชาโดยเริ่มจากยาชาสำหรับหัตถการ และการผ่าตัดทางจักษุวิทยาและโสต คอ นาสิก มีการนำมาใช้รักษาโรคหอบหืดตลอดจนมีการนำมาเป็นส่วนประกอบในเครื่องดื่มชื่อ French Wine Cola และมีการปรับสูตรเป็นเครื่องดื่ม โคคา-โคล่า (ซึ่งปัจจุบันไม่ได้มีการผสมโคเคนในเครื่องดื่มเหล่านี้แล้ว) ต่อมาเริ่มมีการรายงานผลข้างเคียงจากการใช้โคเคนมากขึ้น เช่น การวูบหมดสติ หัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน หรือแม้แต่หัวใจหยุดเต้นจนถึงแก่ชีวิต และมีรายงานการใช้โคเคนเป็นสารเสพติดมากขึ้น ปัจจุบันมีกฎหมายจำกัดการใช้โคเคนอย่างชัดเจนในหลายประเทศรวมทั้งประเทศไทย ซึ่งจัดโคเคนเป็นสารเสพติดให้โทษประเภท 2 ตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษพ.ศ. 2522

เภสัชวิทยา (Pharmacology)

โคเคนธรรมชาติที่เป็นสารสกัดจากใบโคคา โดยในรูปต่าง (alkaloid) เมื่อนำไปผ่านกระบวนการจนอยู่ในรูปเกลือ (hydrochloride salt) มีลักษณะเป็นผงสีขาวเรียกว่า cocaine hydrochloride ซึ่งสามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ทั้งการฉีดโคเคน การเผาแล้วสูดควัน การทาบนเยื่อเมือก การรับประทาน หรือนำมาละลายน้ำแล้วฉีดเข้าเส้นเลือดดำ

มีการสกัดโคเคนให้อยู่ในรูปที่สามารถนำมาเผาแล้วสูดควันได้เรียกว่า crack cocaine ส่วนมากจะอยู่ในลักษณะเป็นก้อนสีขาวคล้ายหิน หากมีความบริสุทธิ์มากอาจจะเป็นผลึกเนื้อแข็งและเปราะคล้ายพลาสติกได้ นอกจากนี้ยังมีการสกัดเป็น free base form ซึ่งเป็นผงหรือสารละลายได้ ทั้ง crack cocaine และ free base form ไม่ละลายน้ำแต่ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ได้เช่น อะซีโตน หรือ ไดเอทิลอีเทอร์

ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของโคเคนแตกต่างกันตามช่องทางที่ได้รับ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ระยะเวลาการออกฤทธิ์ตามช่องทางการเสพโคเคนต่างๆ¹

Route of Exposure	Onset of Action (min)	Peak Action (min)	Duration of Action (min)	Relative Peak Concentrations (ng/mL)
Intravenous	< 1	3 - 5	30 - 60	180 ± 56
Nasal insufflation	1 - 5	20 - 30	60 - 120	220 ± 39
Smoking	< 1	3 - 5	30 - 60	203 ± 88
Gastrointestinal	30 - 60	60 - 90	unknown	unknown

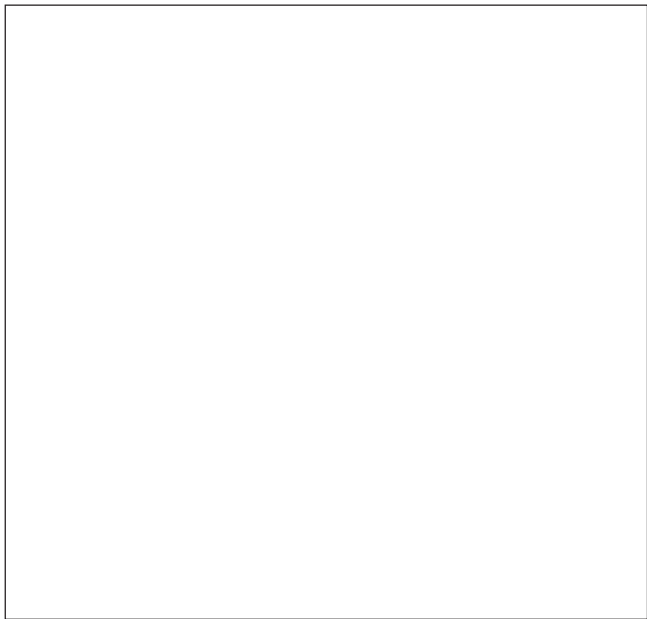
เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

เมื่อถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายแล้วประมาณร้อยละ 90 ของโคเคนจะไปจับกับพลาสมาโปรตีน มีค่าการกระจายตัวของยาประมาณ 2.7 ลิตร/กิโลกรัม

การเมแทบอลิซึมของโคเคนมีความซับซ้อนและแตกต่างกันไปตามพันธุกรรมและปัจจัยภายนอกอื่นๆ ซึ่งสามารถอธิบายได้ 3 กระบวนการหลัก ประกอบด้วย

1. กระบวนการ N-demethylation ผ่านตับ (ประมาณ 5%) ได้เป็นสารประกอบ norcocaine ซึ่งสามารถผ่านเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้ดี และทำให้เกิดผลทางคลินิกได้เช่นเดียวกับโคเคน
2. กระบวนการ hydrolysis (ประมาณ 50%) ได้สารประกอบ benzoylecgonine (BE) ซึ่งออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัว และกระตุ้นการชัก
3. กระบวนการย่อยสลายโดย plasma cholinesterase (ประมาณ 32-49%) ได้สารประกอบ ecgonine methyl ester (EME) ซึ่งออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดขยายตัวและต้านการชัก

กระบวนการเมแทบอลิซึมของโคเคน ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 เมทาบอลิซึมของโคเคน¹

พยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology)

1. ฤทธิ์ต่อสารสื่อประสาท (Neurotransmitter Effects)

โคเคนยับยั้งการดูดกลับของสารสื่อประสาทหลายชนิดได้แก่ serotonin, dopamine, norepinephrine และ epinephrine ทำให้หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูง รู้สึกเคลิบเคลิ้มได้

2. ฤทธิ์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular Effects)

โคเคนเพิ่มโอกาสเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ผ่านทางหลายกลไก ได้แก่ การเพิ่มความต้องการใช้ออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจจากภาวะหัวใจเต้นเร็วและความดันโลหิตสูง การกระตุ้นให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด เพิ่มการเกิดไขมันเกาะหลอดเลือด และกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือด

นอกจากนี้โคเคนยังทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ sodium channel ทำให้โซเดียมเข้าเซลล์ได้ช้าลงใน phase 0 depolarization เกิดเป็น QRS prolongation และยับยั้งการทำงานของ potassium channel ทำให้เกิด QT prolongation และอาจเกิด Torsades de Pointes ได้

3. ฤทธิ์ต่อระบบเลือด (Hematologic Effects)

กระตุ้นการแข็งตัวและยับยั้งการสลายตัวของลิ่มเลือด

4. ฤทธิ์ต่อระบบทางเดินหายใจ (Pulmonary Effects)

กระตุ้นการหดตัวของหลอดลม (bronchospasm)

อาการแสดงทางคลินิก (Clinical Manifestations)

อาการที่เกิดจากการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกมักเกิดขึ้นทันทีหลังการใช้โคเคน โดยระยะเวลาการเกิดอาการนั้นแตกต่างกันตามช่องทางการเสพ ซึ่งสัมพันธ์กับเภสัชจลนศาสตร์ของโคเคน

ดังอธิบายไว้ข้างต้น ส่วนอาการอื่นที่เกี่ยวข้องกับภาวะขาดเลือดของเนื้อเยื่อส่วนต่างๆ มักพบตามมาในภายหลัง

สัญญาณชีพที่พบได้ในภาวะเป็นพิษจากโคเคนมีลักษณะตามกลุ่มอาการ sympathomimetic toxidrome ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ชีพจรเต้นเร็ว หายใจเร็ว มีไข้หรืออุณหภูมิในร่างกายสูงผิดปกติ (hyperthermia)

โคเคนออกฤทธิ์กดการทำงานของก้านสมองโดยตรง ทำให้เกิดการหายใจ ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นช้า ซึ่งหากใช้โคเคนในขนาดต่ำอาการดังกล่าวจะถูกแทนที่ได้อย่างรวดเร็วจากฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก แต่หากใช้ยาในขนาดสูง ฤทธิ์ดังกล่าวอาจทำให้เสียชีวิตได้

จากฤทธิ์ของโคเคนดังกล่าวข้างต้นทำให้เกิดผลเสียต่อระบบต่างๆ ได้ดังต่อไปนี้

1. ระบบประสาทส่วนกลาง (Central Nervous System)

- การกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด ทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ ภาวะสมองขาดเลือด ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว และภาวะไขสันหลังขาดเลือด

- การเพิ่มขึ้นของ vascular sheer force ทำให้เกิดการแตกของหลอดเลือดในสมองได้หลายบริเวณ เช่น subarachnoid, intraventricular, intraparenchymal area

- การกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน

- กระตุ้นให้เกิดการชัก โดยยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน

2. ตา จมูก คอ (Eyes, Nose, and Throat)

- การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกทำให้เกิดการขยายตัวของรูม่านตา (mydriasis) ซึ่งอาจทำให้เกิดต้อหินชนิด acute angle closure glaucoma ได้

- กระตุ้นการหดตัวของเส้นเลือดเรตินา (retinal artery) ทำให้ตาบอด

- เกิดพิษต่อเยื่อบุผิวกระจกตา เมื่อใช้เป็นยาชาหยอดเฉพาะที่

- ผลจากความร้อนที่ใช้ในการเผาโคเคน ทำให้ชนคิ้วและขนตาไหม้ ทำให้เกิดการบวมของช่องปากและคอได้

- การสูดดมหรือควั่นโคเคนเป็นระยะเวลานานต่อเนื่องกัน ทำให้ผนังกันจมูกทะลุ เนื่องจากเกิดการขาดเลือดซ้ำๆของเนื้อเยื่อในบริเวณดังกล่าว

3. ระบบทางเดินหายใจ (Pulmonary)

- การสูดดมและสูดควั่นโคเคนนั้น ทำให้ความดันในช่องอกเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว เกิดภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด ช่องอก และช่องเยื่อหุ้มหัวใจได้

- กระตุ้นการหดตัวของหลอดลม ทำให้อาการของโรคหอบหืด และโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังกำเริบ

-เกิดภาวะ “crack lung” ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่ประกอบด้วยไข
ไอออกเลือด ภาวะพร่องออกซิเจน และการหายใจล้มเหลว

-การกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดและการแข็งตัวของเลือด
ทำให้เกิดภาวะปอดขาดเลือด (pulmonary infarction) และภาวะ
ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด (pulmonary embolus) ได้

4. ระบบหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular)

-กระตุ้นให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และกระตุ้นให้เกิด
อาการในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 45 ปี ผ่านทางกลไกการกระตุ้นการหดตัว
ของหลอดเลือดและการแข็งตัวของเลือด

-ภาวะ Takotsubo cardiomyopathy (broken heart syndrome)

-ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจโป่งพอง (dilated cardiomyopathy)
เกิดจากการขาดเลือดซ้ำๆ ของกล้ามเนื้อหัวใจที่ไม่แสดงอาการ

5. ระบบทางเดินอาหาร (Abdominal)

-เกิดแผลและการอักเสบในทางเดินอาหาร จากเยื่อทางเดินอาหาร
ขาดเลือด และการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกทำให้เกิดการหลั่ง
กรดมากกว่าปกติ

-เกิดอาการลำไส้ขาดเลือดได้

-ภาวะลำไส้อุดตันสามารถพบได้ในผู้ป่วยที่กลืนขบโคเคน
โดยใช้วิธีกลืนห่อบรรจุสารเข้าไป

6. ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก (Musculoskeletal)

-พิษโดยตรงจากโคเคน ร่วมกับภาวะหลอดเลือดหดตัว ทำให้
เกิดการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อ เกิดภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdo-
myolysis) ได้

-ทำให้เกิดภาวะแขนขาส่วนปลายขาดเลือด

-เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอุบัติเหตุได้

7. ระบบประสาทจิตวิทยา (Neuropsychiatric)

การออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทจิตวิทยาสัมพันธ์กับขนาดโคเคน
ที่ได้รับ โดยในขนาดต่ำจะทำให้มีอาการตื่นตัว เบิกบาน เพิ่มความ
ต้องการทางเพศ และมีอาการเคลิบเคลิ้ม ในขนาดยาที่สูงขึ้นจะทำให้
ผู้ป่วยกระสับกระส่าย มีพฤติกรรมก้าวร้าว สับสน ประสาทหลอน
มีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติได้

ในรายที่ใช้โคเคนเป็นระยะเวลานาน ทำให้เกิดการลดจำนวนลง
ของสารสื่อประสาท เกิดกลุ่มอาการ “washed-out syndrome” โดย
ผู้ป่วยจะมีอาการเฉื่อยชา ซึมเศร้า แต่ยังรู้ตัวเรื่องปกติ

8. สูติศาสตร์ (Obstetrical)

-รบกวนการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์และเด็กแรกเกิด

-ทำให้เกิดภาวะรกลอกตัวก่อนกำหนด (abruption placenta)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

โคเคนและสารเมตาบอไลต์ (metabolite) benzoylecgonine

สามารถถูกตรวจพบได้ในเลือด ปัสสาวะ น้ำลาย ผม และขี้เทา
โดยในปัจจุบันนิยมใช้การตรวจในปัสสาวะโดยวิธี immunoassay
เป็นหลัก ซึ่งตัวโคเคนเองจะถูกกำจัดออกจากร่างกายภายในเวลา
ไม่กี่ชั่วโมงหลังการเสพ แต่สาร benzoylecgonine สามารถถูกตรวจ
พบได้ในปัสสาวะภายหลังจากการเสพครั้งสุดท้าย 2-3 วัน

การตรวจหาสารโคเคนและ benzoylecgonine ในปัสสาวะนั้น
ให้ผลลบ (false negative) ได้ในกรณีที่มีปริมาณปัสสาวะใน
กระเพาะปัสสาวะมาก ทำให้ความเข้มข้นของสารในปัสสาวะเจือจางลง
จนชุดตรวจสอบไม่สามารถตรวจจับได้ ในกรณีนี้ หากสงสัยให้ตรวจ
ซ้ำอีกครั้ง

การตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ ได้แก่ การตรวจระดับน้ำตาลในเลือด
อิเล็กโทรไลต์ (electrolytes) ค่าการทำงานของไต การตรวจค่า markers
เพื่อดูการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อลาย การตรวจ
คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) และการตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอก

การรักษา

การรักษาประคับประคอง

ดูแลไม่ให้มีสิ่งใดปิดกั้นทางเดินหายใจ (airway) ช่วยการหายใจ
(breathing) และการไหลเวียนของโลหิต (circulation) สามารถใส่ท่อ
ช่วยหายใจได้ถ้าจำเป็น แต่ไม่ควรให้ยา succinylcholine ในรายที่
ต้องการใช้นานาสลบก่อนใส่ท่อช่วยหายใจ เนื่องจาก succinylcholine
จะกระตุ้นให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงได้

หากผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำ ควรให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ
เพื่อชดเชยปริมาณน้ำในร่างกาย ที่อาจเกิดจากการดื่มน้ำไม่เพียงพอ
และการสูญเสียน้ำเนื่องจากภาวะกระสับกระส่าย เหงื่อออก และไข้

หากมีภาวะไข้ อุณหภูมิร่างกายสูงขึ้น อาจเพิ่มอัตราการเสียชีวิต
ของผู้ป่วยได้ จึงต้องรีบระบายความร้อนโดยเร็ว หากผู้ป่วยกระสับ
กระส่ายมาก ควรให้ยาช่วยให้หลับ โดยใช้ยาในกลุ่ม benzodiazepines
ที่ออกฤทธิ์เร็วเป็นหลัก หากไม่ได้ผล สามารถพิจารณาให้ยาในกลุ่ม
barbiturates หรือ propofol ได้ ซึ่งโดยทั่วไป ความดันโลหิตและ
อัตราการเต้นของหัวใจมักลดลงหลังจากการให้ยา

การกำจัดสารพิษออกจากร่างกาย

ส่วนมากมักไม่จำเป็นต้องล้างท้อง เนื่องจากวิธีการเสพที่นิยมกัน
คือการสูดดมหรือสูดควันโคเคน หากพบมีผงโคเคนติดอยู่บริเวณรูจมูก
ให้ใช้น้ำเกลือหรือน้ำล้างออก ในรายที่กลืนขบโคเคน
จำเป็นต้องรีบนำออกจากร่างกายด้วย whole bowel irrigation
มิฉะนั้นอาจเกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ หากบรรจุน้ำที่มีการรั่วหรือแตก
บางรายจำเป็นต้องอาศัยการผ่าตัด

การรักษาจำเพาะ

1. กลุ่มโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute Coronary Syndrome)

การรักษาพื้นฐานเหมือนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจทั่วไป โดยการให้ออกซิเจน ยาต้านเกล็ดเลือด (แอสไพริน - aspirin) และมอร์ฟีน (morphine) พิจารณาให้ nitroglycerin เพื่อช่วยขยายหลอดเลือด และลดอาการเจ็บแน่นหน้าอก

จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกที่เกี่ยวข้องกับการเสพโคเคน พบว่ายาในกลุ่ม benzodiazepines สามารถนำมาใช้กับผู้ป่วยได้โดยมีประสิทธิภาพเทียบเท่าหรือมากกว่า nitroglycerin แต่จากการศึกษา ยังไม่สามารถอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ได้อย่างชัดเจน ยาในกลุ่ม β -adrenergic antagonist ซึ่งมีที่ใช้ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจทั่วไปนั้น จากการศึกษพบว่าทำให้เพิ่มอัตราการตายในสัตว์ทดลองที่ได้รับสารโคเคน ส่วนในมนุษย์ทำให้กระตุ้นการเกิดหลอดเลือดหัวใจหดตัว และความดันโลหิตสูงที่เพิ่มมากขึ้น จึงถือเป็นข้อห้ามในการใช้กับผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกที่เกี่ยวข้องกับการเสพโคเคน

พิจารณาให้ยา phentolamine (ยังไม่มีใช้ในเมืองไทย) เพื่อช่วยลดความดันโลหิต และให้ยา diltiazem เพื่อลดอัตราการเต้นของหัวใจ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาอื่นดังกล่าวมาข้างต้น

สำหรับการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic therapy) และการสวนหัวใจ (cardiac catheterization) นั้น ในการพิจารณาข้อบ่งชี้เหมือนในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจอื่นๆ

2. กลุ่มภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ (Dysrhythmias)

ส่วนใหญ่มักพบเป็น sinus tachycardia ซึ่งจะหายไปหลังจากการให้ยานอนหลับ การระบายความร้อน การให้สารน้ำ และการเมทาบอลิซึมของโคเคน

อาจพบลักษณะ atrial, supraventricular, และ ventricular dysrhythmias รวมไปถึง Torsades de Pointes ได้ในผู้ป่วยส่วนน้อย โดยลักษณะ QRS complexes ที่กว้าง เกิดจากฤทธิ์การยับยั้ง sodium channel ของโคเคนนั่นเอง โดยหลักการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดปกติในผู้เสพโคเคนนั้น มีข้อควรระวังดังต่อไปนี้

- ห้ามใช้ยาในกลุ่ม β -adrenergic antagonist
- ห้ามใช้ยาต้านการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ (antiarrhythmic drugs) class IA และ IC เนื่องจากมีฤทธิ์ยับยั้ง sodium channel ทำให้เสริมฤทธิ์ของโคเคนที่มีอยู่เดิม
- ไม่แนะนำให้ใช้ยา amiodarone เนื่องจากออกฤทธิ์ β -adrenergic antagonist effect
- ในผู้ป่วยที่มี rapid atrial fibrillation และ narrow complex reentrant tachycardias นั้น ควรใช้ยาในกลุ่ม calcium channel blockers เช่น diltiazem เนื่องจากออกฤทธิ์ได้นานกว่า adenosine และการใช้วิธี synchronized cardioversion

- ในผู้ป่วยที่มี wide-complex dysrhythmia ควรให้ hypertonic sodium bicarbonate และพิจารณาให้ lidocaine หากไม่มีการตอบสนองต่อ sodium bicarbonate

การติดตามการรักษา

หากผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงทางคลินิกของการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกเพียงอย่างเดียว และอาการเหล่านั้นสามารถหายไปได้เอง โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนต่อระบบอื่น สามารถจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้านได้อย่างปลอดภัยภายหลังการสังเกตอาการเป็นระยะเวลาสั้นๆ

ควรรับรักษาเป็นผู้ป่วยใน หากตรวจพบอุณหภูมิในร่างกายสูงผิดปกติ rhabdomyolysis หรือพบภาวะแทรกซ้อนในระบบอื่น

ในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเจ็บแน่นหน้าอก หากอาการหายไปเอง ประกอบกับตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ และตรวจ cardiac marker หลังเริ่มมีอาการ 8 ชั่วโมงได้ผลปกติ สามารถจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้านได้ ส่วนในรายอื่นควรรับไว้สังเกตอาการในโรงพยาบาลอย่างน้อย 9-12 ชั่วโมง

นอกจากนี้ จำเป็นที่จะต้องนำผู้ป่วยเข้าสู่ขั้นตอนบำบัดและฟื้นฟูสมรรถภาพต่อไป เพื่อให้หายขาดไม่หวนกลับไปใช้โคเคนอีก

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Prosser JM, Hoffman RS. Cocaine. 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. 1091-102.
2. Prosser JM, Perrone J. Cocaine, methamphetamine, and other amphetamines. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler GD, editors. Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. Chapter 181.
3. Rao RB, Hoffman RS. Cocaine and other sympathomimetics. In: Marx J, Hockberger R, Walls R, editors. Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice. 6th ed. Mosby: Elsevier; 2006. Chapter 152.
4. สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา. พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ.2522. [cited 2012 December 20]. Available from: RRL: <http://www.fda.moph.go.th/fda-net/html/product/addict/Law/NarcoPDF.pdf>



กลุ่มยาเสียสาว “Benzodiazepines”

พญ. สวรรยา อ่อนจันทร์ *

*แพทย์ประจำบ้านสาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลสงขลานครินทร์

รศ. นพ. วิโย มานานกุล

ปัจจุบันมีข่าวในการแพร่ระบาดของยาเสียสาว หรือยามอมสาว ที่นำมาใช้ในทางผิดกฎหมาย รูปแบบหนึ่งของยา คือ ทำให้เหยื่อ สละสิ่งของ หมดสติ ซึ่งก็คือยาในกลุ่ม benzodiazepines และ γ -hydroxybutyric acid (GHB)

Benzodiazepines เป็นยาในกลุ่ม sedative-hypnotics ซึ่งมีฤทธิ์หลัก คือ sedative, hypnotic, anxiolytic, amnestic, anticonvulsant และ muscle relaxant โดยทั่วไปใช้ในการรักษา ภาวะ anxiety, insomnia, seizures และ alcohol withdrawal

ตารางที่ 1 ยาในกลุ่ม Benzodiazepines²

GENERIC NAME	BRAND NAME	USUAL DOSE (mg)	ORAL PEAK (HR)	HALF-LIFE (HR)
Alprazolam	Xanax	0.25-0.5	1-2	6-27
Chlordiazepoxide	Librium	5-25	0.5-4	5-30
Clonazepam	Klonopin	0.25-0.5	1-2	18-50
Clorazepate	Tranxene	7.5-15	1-2	1-3
Diazepam	Valium	2-10	0.5-1	20-50
Estazolam	ProSom	1-2	2	8-28
Flurazepam	Dalmane	15-30	0.5-1	2-3
Halazepam	Paxipam	20-40	1-3	14
Lorazepam	Ativan	0.5-2	2-4	10-20
Midazolam	Versed	0.025-0.1	1-2	1.5-3
Oxazepam	Serax	10-30	2-4	5-20
Quazepam	Doral	7.5-15	2	39-41
Temazepam	Restoril	7.5-30	1-2	3-19
Triazolam	Halcion	0.125-0.25	1-2	1.5-5.5

รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ Benzodiazepines¹

โดยโครงสร้างทางเคมีพื้นฐานของ benzodiazepines ประกอบด้วย benzene rings และ “R” เป็นตำแหน่ง side chain ซึ่งทำให้เกิดความแตกต่างเฉพาะตัวในยาแต่ละตัวในกลุ่มนี้

ประวัติ

ประวัติของ sedative-hypnotic เริ่มตั้งแต่ปี ค.ศ. 1853 ในช่วงแรก เป็นสารกลุ่ม bromide preparation ซึ่งเกิดปัญหาในเรื่องของ overdose จึงได้มีการพัฒนายาตัวใหม่ๆ ได้แก่ chloral hydrate, paraldehyde, sulfonyl, urethane ต่อมาในปี ค.ศ. 1903 ค้นพบ barbiturate ซึ่งออกฤทธิ์ sedation ได้ดี จึงถูกนำมาใช้มากขึ้น แต่พบปัญหา low therapeutic-to-toxic ratio และถูกนำมาใช้เพื่อทำร้ายตนเอง และในปี ค.ศ. 1960 benzodiazepines ถูกค้นพบโดย Hoffman LaRoche โดยยาตัวแรกคือ chlordiazepoxide และพัฒนาเป็นยาตัวใหม่ๆ จำนวนมาก

ปัจจุบันได้มีการผลิต benzodiazepines ตัวใหม่ๆ ขึ้นมามากมาย โดยมีการนำไปใช้ทั้งทางการแพทย์และทางผิดกฎหมาย ซึ่งยาเสียสาว ในกลุ่ม benzodiazepines ที่ขายกันตามท้องตลาดและ website จะเป็นกลุ่ม short-acting ได้แก่ alprazolam, midazolam มีทั้งรูปแบบเม็ดบดผสมน้ำ หรือชนิดน้ำโดยการโปะให้สลับ

รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของ Benzodiazepines³

กลไกการออกฤทธิ์

Benzodiazepine ออกฤทธิ์ที่กระตุ้น γ -aminobutyric acid_A (GABA_A) receptor ซึ่งอยู่ใน postsynaptic ใน central nervous system โดยจะไปจับในตำแหน่ง gamma sub-unit ส่งผลให้เพิ่ม การเปิดของ chloride channel ที่ cell membrane ส่งผลให้ chloride ไหลเข้าเซลล์มากขึ้น ทำให้เกิด membrane hyperpolarization ยับยั้งการเกิด neurotransmission (รูปที่ 2)

เมื่อเกิดการลดลงของ neurotransmission จะส่งผลให้เกิดอาการ ว่างซึม, muscle relaxation, anxiolytic และ anticonvulsant และสามารถออกฤทธิ์ในตำแหน่ง peripheral nervous system ทำให้เกิด cardiac contractility และ vasodilatation ได้

เภสัชจลนศาสตร์

Benzodiazepines ดูดซึมได้ดีผ่านทางเดินอาหาร ส่วนใหญ่ ละลายได้ดีในไขมัน (lipophilic) จึงมีการกระจายตัวสูง (large volume of distribution) และจับกับ protein ในเลือดได้ถึงร้อยละ 70-80 ยาในกลุ่มนี้สามารถผ่าน blood brain barrier ได้ดี และออกฤทธิ์ในระบบประสาทส่วนกลาง (CNS)

การเมทาบอลิซึมจะผ่านตับโดยผ่านกระบวนการ oxidation หรือ conjugation ขึ้นกับชนิดของยา โดยกลุ่มที่ผ่านกระบวนการ oxidation จะออกฤทธิ์ได้นานเพราะมี active metabolites เช่น diazepam ซึ่งภาวะต่างๆ เช่น chronic liver disease อายุมาก และ drug interaction (impair oxidizing capacity; cimetidine, estrogen, isoniazid, ethanol, and phenytoin) จะส่งผลต่อการออกฤทธิ์และ half life ส่วนยาที่ผ่านกระบวนการ conjugation เช่น lorazepam จะ metabolize อย่างรวดเร็วเป็น inactive form metabolites จึงมีการเปลี่ยนแปลงน้อยกว่า

อาการและอาการแสดง

- Overdose

ในผู้ป่วยที่ได้รับยา benzodiazepines เพียงกลุ่มเดียวเกินขนาด จะไม่ค่อยมีอันตรายถึงชีวิต ภาวะเป็นพิษที่รุนแรงมักเกิดจากการกิน ร่วมกับยาอื่น หรือมีปัญหาลุขภาพอยู่ก่อน อาการโดยทั่วไปจะมาจาก CNS depression เป็นได้ตั้งแต่ว่างซึม, เพลีย, slurred speech, confusion, ataxia และ incoordination มาโรงพยาบาลหมดสติ ระดับ coma พบได้ไม่บ่อย เช่นเดียวกับการกดการหายใจซึ่งพบได้น้อยมาก พบอาการเดินเซ (ataxia) เป็นอาการที่พบได้บ่อยที่สุดถึงร้อยละ 90

พบว่า benzodiazepines ทำให้เกิด short-term anterograde amnesia รวมด้วย

- Withdrawal

ภาวะถอนยานี้เกิดจากการหยุดใช้ยาโดยทันทีในผู้ป่วยที่ใช้ยา ต่อเนื่องเป็นเวลานาน โดยส่วนใหญ่พบในผู้ที่ใช้นานเกินกว่า 4 เดือน โดยอาการแบ่งเป็น nonspecific ได้แก่ anxiety, depression, insomnia, tremor, tachycardia, sweating และกลุ่มอาการ ที่รุนแรงซึ่งพบได้น้อย ได้แก่ visual hallucination, delirium และ seizures

การวินิจฉัย

ประวัติ: ประวัติยาที่ผู้ป่วยได้รับ ปริมาณ ระยะเวลา ประวัติโรคประจำตัวและยาประจำ

ตรวจร่างกาย: ประเมิน vital signs

ลักษณะทางคลินิกของภาวะเป็นพิษจากยา benzodiazepines มักมีระดับความมึนงงตัวลดลงในขณะที่สัญญาณชีพปกติ

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การส่งตรวจมีประโยชน์ไม่มากนัก เนื่องจากระดับยาอาจไม่สัมพันธ์กับอาการและไม่มีประโยชน์ต่อการตัดสินใจรักษา ส่วนใหญ่จะประเมินจากลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมากกว่า แต่สามารถส่งตรวจปัสสาวะ โดยใช้ qualitative immunoassays โดย test screening ส่วนใหญ่จะตรวจตัว metabolite ของยา คือ oxazepam glucuronides แต่ยาบางตัวจะไม่มี metabolite ตัวนี้ทำให้ตรวจจากปัสสาวะไม่พบ เช่น clonazepam, lorazepam, midazolam, alprazolam และพบ false positive ในผู้ป่วยที่กินยา oxaprozin และ sertraline ระยะเวลาที่จะตรวจพบยาในปัสสาวะ ในกลุ่ม short-acting อยู่ได้นาน 3 วัน ส่วน long-acting ตรวจพบได้นานถึง 30 วันหลังรับประทานยา (diazepam)

การรักษา

- ทั่วไป

1. ประเมิน primary survey: การหายใจ hemodynamic และ neurological status พิจารณาการให้ oxygenation, intubation, fluid therapy และการ monitoring

2. ประเมิน DTX การให้ thiamine, naloxone เพื่อพิจารณาสาเหตุอื่นๆที่ทำให้ผู้ป่วยซึม

3. การให้ activated charcoal มีประโยชน์ แต่ควรทำด้วยความระมัดระวังเนื่องจากภาวะซึมอาจทำให้เกิด aspiration ได้

4. ไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ diuretic, hemodialysis, whole bowel irrigation

- Antidote

Flumazenil เป็นกลุ่ม nonspecific competitive antagonist ของ benzodiazepines ใน CNS

รูปที่ 3 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ Flumazenil¹

ข้อบ่งชี้

- ได้รับความวิตกกังวลเกินขนาดเพียงอย่างเดียว
- แก่ภาวะง่วงซึมที่เกิดจากการได้ยา

ซึ่งการให้ flumazenil เป็นทั้งการวินิจฉัยและการรักษา แต่มีข้อจำกัดในการใช้หลายประการ จึงมีที่ใช้น้อยในห้องฉุกเฉิน

Dose: 0.2 mg IV ใน 30 วินาที, 2nd dose 0.3 mg followed by 0.5 mg doses at 1 minute interval ในเด็ก 0.01 mg/kg (max 0.2 mg) ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะตอบสนองภายใน 3 mg, duration 0.7-1.3 hr ร้อยละ 65 ของผู้ป่วยอาจมี resedation ได้ จึงอาจต้องให้เป็น continuous drip dose 0.25-1 mg/hr

ข้อห้ามของการใช้ยา flumazenil

- ไม่ทราบยาที่ผู้ป่วยได้รับเกินขนาด
- เป็นผู้ป่วยที่ติดยา benzodiazepines
- สงสัยว่าได้รับยา cyclic antidepressant เกินขนาดรวมด้วย
- ได้รับสารอื่นที่ส่วนมากทำให้ชักรวมด้วย
- เป็นผู้ป่วยโรคลมชักเดิม
- สงสัยว่ามีภาวะความดันในสมองสูง

โดยอาจเกิดภาวะชัก หรือ cardiac dysrhythmias ได้ หากให้ในผู้ป่วยที่มีข้อห้าม

- Disposition

ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ ควรสังเกตอาการอย่างน้อย 4-6 ชั่วโมง และควรปรึกษาจิตแพทย์ ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการ เช่น alterations in mental status, respiratory depression และ hypotension ควรรับไว้ในโรงพยาบาล

กฎหมาย

- Midazolam เป็นวัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทประเภท 2 บทกำหนดโทษ

- ผลิตนำเข้า ส่งออก และจำหน่าย มีโทษจำคุก 5-20 ปี และปรับ 100,000 - 400,000 บาท
- ครอบครอง หรือใช้ประโยชน์ มีโทษจำคุก 1-5 ปี และปรับ 20,000 - 100,000 บาท
- เสพ มีโทษจำคุก 1-5 ปี และปรับ 20,000 - 100,000 บาท

- Alprazolam เป็นวัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทประเภทที่ 4 ตาม พ.ร.บ. วัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท พ.ศ.2518 การขายต้องมีใบสั่งแพทย์ โดยมีเภสัชกรควบคุมการจำหน่าย

บทกำหนดโทษ

- ผลิต ขาย นำเข้า หรือส่งออกโดยไม่ได้รับอนุญาต มีโทษจำคุกไม่เกิน 5 ปี หรือ ปรับไม่เกิน 100,000 บาท
- ขายโดยไม่สั่งแพทย์ มีโทษปรับตั้งแต่ 10,000 - 50,000 บาท

- เภสัชกรไม่อยู่ควบคุมการขาย มีโทษปรับตั้งแต่ 10,000 - 50,000 บาท

เตือนภัยจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

- ไม่ ไปร่วมงานคนเดียว ควรมีเพื่อนที่ไว้ใจได้ไปด้วย
- ไม่ ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ หากต้องดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ ให้ดื่มพอประมาณเพื่อให้รู้สึกดีตลอดเวลา
- ไม่ รับเครื่องดื่มจากคนที่เราไม่รู้จักดีหรือไม่สามารถเชื่อถือได้
- ไม่ ดื่มอย่างรวดเร็วเพราะหากเครื่องดื่มถูกใส่ยาลงไป จะต้องมีเวลาที่จะระวังตัวได้ทัน
- ไม่ ดื่มเครื่องดื่มแก้วเดียวกับผู้อื่น
- ไม่ ดื่มเครื่องดื่มที่อยู่ในภาชนะที่มีปากกว้าง เช่น อ่างใส่พันธ์ เพราะง่ายต่อการถูกใส่ยาหรืออาจถูกใส่ยาไปแล้ว
- ไม่ ควรละลายจากเครื่องดื่มของตน หากต้องเข้าห้องน้ำหรือออกไปเดินรำ กลับมาแล้วควรเปลี่ยนแก้วใหม่ทันที

เอกสารประกอบการเรียนเรียง

1. 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.
2. 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.
3. Lundbeck Institute. CNS forum. Mechanism of action of the benzodiazepines. [cited 2012 Dec 20]. Available from: URL: http://www.cnsforum.com/imagebank/item/drug_benzo/default.aspx
4. Quan D. Benzodiazepines. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler GD, editors. Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. Chapter 177.
5. O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. J Clin Psychiatry 2005;66(Suppl 2):28-33.
6. Gillies D, Beck A, McCloud A, Rathbone J, Gillies D. Benzodiazepines alone or in combination with antipsychotic drugs for acute psychosis. Cochrane Database Syst Rev 2005;19(4):CD003079.



Tox Case Conference

Propanil



อ.นพ.กิตติศักดิ์ แสนประเสริฐ*

*แพทย์ประจำบ้านต่อมอดทน สาขาเวชศาสตร์พิษวิทยาและพิษวิทยา

รศ.นพ.วิไล งามนกุล

ชายไทย อายุ 65 ปี อาชีพรับราชการ ภูมิลำเนาศรีสะเกษ

อาการสำคัญ: คลื่นไส้อาเจียน 30 นาที

ประวัติปัจจุบัน: 30 นาทีก่อนมาโรงพยาบาล กินสารกำจัดวัชพืชชื่อนาโพสท์ ประมาณ 20 cc. หลังกินมีคลื่นไส้ อาเจียนประมาณ 3 ครั้ง ไม่ซึม ไม่ปวดท้อง ไม่มีถ่ายเป็นเลือด

ตรวจร่างกาย: GA: A Thai male, good consciousness, E4M6V5

Vital signs: BP 120/80 mmHg, HR 90/min, RR 16/min, BT 37 °C, SaO₂ 95% room air

HEENT: not pale, no jaundice

Lungs: clear

CVS: regular pulse, no murmur

Neurological: intact

หลังจาก admit ผู้ป่วยเริ่มมีเขียวมากขึ้น SaO₂ 88%-90% (nasal cannula 3 LPM) ในวันต่อมาผู้ป่วยมี SaO₂ ลดลงมากขึ้นและมีเขียวมากขึ้น แพทย์จึงตัดสินใจใส่ท่อช่วยหายใจ และส่งตรวจ arterial blood gas พบว่า pH 7.5, PO₂ 328 mmHg, PCO₂ 38 mmHg, HCO₃ 26 mmol/L O₂ sat 93% (on respirator) และ SaO₂ ปลายนิ้ววัดได้ 73%

จากประวัติของผู้ป่วยรายนี้ที่กินสารกำจัดวัชพืช โดยในกลุ่มสารกำจัดวัชพืชที่มีใช้ในประเทศไทยนั้น มีกลุ่มหลักๆ อยู่ดังนี้ คือ paraquat glyphosate, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid และ amide compound

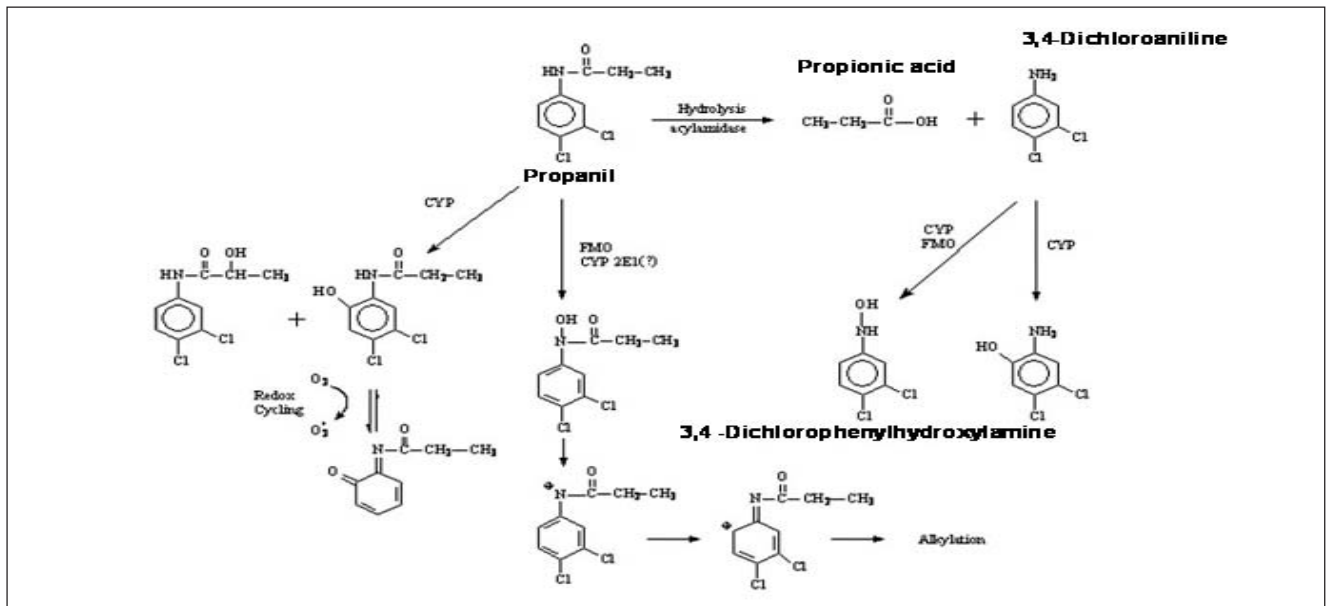
ผู้ป่วยตอนแรกหลังกินพบว่าผู้ป่วยมีอาการเพียงแคคลื่นไส้และอาเจียนเท่านั้น ไม่พบว่ามี corrosive effect จากสารกำจัดวัชพืชที่กินเข้าไป ทำให้นึกถึงสารกำจัดวัชพืชในกลุ่ม paraquat และ glyphosate ลดลง ซึ่ง 2 กลุ่มนี้เป็นสารกำจัดวัชพืชที่ทำให้เกิด corrosive effect ได้ เมื่อติดตามสังเกตอาการของผู้ป่วยต่อมาพบว่าผู้ป่วยมีอาการของ central cyanosis และจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการยังพบว่าผู้ป่วยมี oxygen gap เกิดขึ้น โดยมี oxygen saturation จาก pulse oxymeter น้อยกว่า oxygen saturation ที่ตรวจได้จาก arterial blood gas ซึ่งเข้าได้กับภาวะ methemoglobinemia ซึ่งเป็นภาวะที่ได้รับพิษจากสารกำจัดวัชพืชในกลุ่มของ amide compound

บทนำ

Propanil (3,4-dichloropropionanilide) เป็นสารเคมีในกลุ่มสารกำจัดวัชพืชที่จัดอยู่ในกลุ่มของ organic herbicides โดยการออกฤทธิ์ของ propanil นั้น จะยับยั้งการสังเคราะห์แสงของวัชพืชภายหลังการงอกของวัชพืช (post emergence) ในประเทศไทย สารกำจัดวัชพืชในกลุ่ม 3,4-dichloropropionanilide นั้นมักจะเป็นสารผสมระหว่าง propanil และ butachlor หรือเป็น propanil ที่มีความเข้มข้นได้ตั้งแต่ 30% - 98%

ประกาศของกระทรวงมหาดไทยในปีพ.ศ.2515 propanil ถูกจัดเป็นสารเคมีอันตราย และจากสถิติการนำเข้าวัตถุอันตราย

ที่ใช้ในทางการเกษตรในปีพ.ศ.2546-2549 พบว่า propanil เป็นหนึ่งในสิบของสารเคมีทางการเกษตรที่มีการนำเข้ามากที่สุด ในประเทศไทย และจากรายงานของศูนย์พิษวิทยาโรงพยาบาลรามาริบัติ พบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ได้รับพิษจาก propanil จะทำให้เกิดภาวะ methemoglobinemia และมักไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาโดยการให้ยาต้านพิษ และทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับพิษเสียชีวิตได้ โดยพบว่าอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก propanil อยู่ที่ประมาณร้อยละ 10.9 และร้อยละ 2.7 ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารผสมระหว่าง propanil และ butachlor หรือ alachlor¹



รูปที่ 1 แสดง metabolism pathway ของ propanil²

กลไกการเกิดพิษ

Propanil เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะถูกเปลี่ยนรูปทางชีวภาพ โดยมีการใช้ทั้ง hydrolysis และ oxidative pathways เป็นตัวทำปฏิกิริยา² โดยเมื่อ propanil ถูก hydrolysis แล้วนั้น จะได้เป็น 3,4-dichloroaniline (3,4-DCA) ซึ่งจะถูกทำปฏิกิริยาต่อโดย N-oxidation และได้เป็น 3,4-dichlorophenylhydroxylamine (3,4-DCPHA) ซึ่งเป็น reactive metabolites ของ propanil ดังรูปที่ 1 และจากปฏิกิริยา N-oxidation ของ 3,4-DCA และ reactive metabolites ของ propanil นั้น สามารถทำให้เกิดภาวะ methemoglobinemia และ hemolytic anemia เกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่เกิดพิษจาก propanil โดย 3,4-DCA สามารถเกิด oxidation กับ oxyhemoglobin (Fe^{2+}) และสามารถทำให้เกิดเป็น methemoglobin (Fe^{3+}) แต่จากการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก propanil นั้น ในบางรายมีระดับของ methemoglobin แค่เพียงร้อยละ 40⁵ และนอกจากสองภาวะดังกล่าวแล้ว จากการศึกษายังพบว่า metabolites ของ propanil โดยเฉพาะ 3,4-DCA ยังมีพิษกับไตรวมด้วย³ ยังมีการศึกษาพบว่า 3,4-dichloropropionaniline สามารถลดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยเฉพาะการทำงานของ macrophage⁴ และจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าใน alachlor และ butachlor ซึ่งเป็นยากำจัดวัชพืชในกลุ่มเดียวกันกับ propanil นั้น metabolism

ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยกับปริมาณของ methemoglobin ในเลือด¹

ระดับ Methemoglobin level (%)	อาการและอาการแสดง
1-3	None
3-15	Slate gray cutaneous coloration, low SaO ₂ (pulse oximeter)
15-20	Cyanosis, chocolate brown blood
20-50	Dyspnea, headache, fatigue, dizziness, syncope, weakness
50-70	Tachypnea, metabolic acidosis, dysrhythmias, seizure, CNS depression, coma
>70	Death

ของสารเกิดขึ้นที่ตับ และที่เนื้อเยื่อโพรงจมูก โดยอาศัย cytochrome P450 และได้เป็น diethyl quinoneimine ซึ่งพบว่าเป็นสารก่อมะเร็งชนิดหนึ่ง และในขบวนการ metabolism ของสารยังมีการใช้ glutathione จึงอาจจะทำให้มีการลดลงของ glutathione ได้ และทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อตับตามมาได้⁶

เภสัชจลนศาสตร์

Propanil สามารถถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วในทางเดินอาหาร และมี peak concentration ได้ภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากรับประทาน โดยมีค่า LD50 (rat) อยู่ที่ 1400 mg/kg⁷ จัดอยู่ในกลุ่ม low to moderate toxicity ในสัตว์ทดลองที่ได้รับ propanil ทางเส้นเลือดสามารถเกิด 3,4-DCA ภายใน 2-3 ชั่วโมง และการเกิด hydroxylation ของ 3,4-DCA เป็นแบบ saturation kinetic ($K_m = 120 \mu M$) และ logP ของ 3,4-DCA และ propanil อยู่ที่ 2.69 และ 3.07 ตามลำดับ⁸ การศึกษาพบว่า elimination half life ของ propanil อยู่ที่ประมาณ 3.2 ชั่วโมง⁹

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก propanil นั้น เกิดจากภาวะ methemoglobinemia และ hemolytic anemia เป็นหลัก อาการของผู้ป่วยเกิดจากภาวะ hypoxia โดยขึ้นอยู่กับปริมาณของ methemoglobin ในเลือดโดยอาการเป็นได้ตั้งแต่มีอาการเพียงเล็กน้อย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน มึนงง จนกระทั่งเสียชีวิตได้ ตามตารางที่ 1

นอกจากนี้ยังพบว่า ในผู้ป่วยบางรายอาจมีความผิดปกติของ liver enzyme เกิดขึ้นได้¹⁰ โดยส่วนมากนั้น ผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก propanil และมีอาการรุนแรง มักจะเสียชีวิตที่ประมาณ 36 ชั่วโมง หลังกิน จากรายงานของศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลรามาริบัติ พบว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยอยู่ที่ร้อยละ 8 และพบว่ามีภาวะ methemoglobinemia เกิดขึ้นได้ถึงร้อยละ 81 และโดยเฉลี่ยแล้ว ผู้ป่วยมักจะเสียชีวิตในวันที่ 5 หลังกิน¹¹

การดูแลรักษา

เนื่องจาก propanil ยังไม่มี minimum toxic dose ที่ชัดเจน ดังนั้นในผู้ป่วยที่กินสาร propanil นั้น ควรจะต้องสังเกตอาการของผู้ป่วยอย่างน้อย 12 ชั่วโมง หรือจนกระทั่งแน่ใจว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะ methemoglobinemia เกิดขึ้น จึงจะสามารถให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ เนื่องจาก propanil มี absorption phase ที่นาน การให้ผงถ่าน ก็ไม่แน่ชัดจึงมีประโยชน์กับผู้ป่วย ถึงแม้ผู้ป่วยจะมาถึง โรงพยาบาลเกิน 1-2 ชั่วโมงหลังกินก็ตาม ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ methemoglobinemia เกิดขึ้น อาจพิจารณาให้ยาต้านพิษได้ ถ้าผู้ป่วยมีระดับ methemoglobin น้อยกว่า 25% แต่มีอาการหรืออาการแสดงของการเกิดภาวะ hypoxia หรือมีระดับ methemoglobin มากกว่า 25% โดยพิจารณาให้ยาต้านพิษ คือ 1% methylene blue ขนาด 1 mg/kg แต่เนื่องจาก methylene blue มีค่าครึ่งชีวิตของยาอยู่ที่ประมาณ 5 ชั่วโมง ซึ่งสั้นกว่าของ propanil เพราะฉะนั้นจึงสามารถมีภาวะ methemoglobinemia เกิดขึ้นใหม่อีกได้

พึงระวังว่าการให้ methylene blue นั้น ในผู้ป่วยที่มีภาวะของ G-6-PD deficiency และ NADPH-dependent methemoglobin reductase deficiency เป็นสาเหตุที่ทำให้ methylene blue ไม่สามารถทำงานได้

ในทางปฏิบัติ เนื่องจากการสังตรวจระดับ methemoglobin ไม่สามารถตรวจได้ในทุกที่ จึงสามารถคำนวณคร่าวๆจาก saturation gap เพื่อหาปริมาณของ methemoglobin ในเลือด โดยใช้ calculated oxyhemoglobin saturation ใน arterial blood gas ลบด้วย measured oxyhemoglobin saturation ที่ได้จาก pulse oximeter จะได้เป็นปริมาณของ methemoglobin แต่ในกรณีของผู้ป่วยที่มีระดับ methemoglobin ที่มากกว่า 30% นั้น จะทำให้การทำงานของ pulse oximeter ผิดปกติไปและไม่สามารถนำค่าของ saturation มาใช้ได้ จึงอาจจะต้องสังตรวจระดับ methemoglobin โดยใช้ co-oximetry แทน และนอกจากการให้ methylene blue ในการรักษาภาวะ methemoglobinemia แล้วนั้น เนื่องจาก propanil สามารถทำให้เกิด hemolytic anemia ได้ จึงควรที่จะตรวจ

ความเข้มข้นของเลือดเป็นระยะๆ และพิจารณาให้เลือดถ้าผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ในการได้รับเลือด

เอกสารประกอบการเตรียมเรียง

1. Price DP. Methemoglobinemia inducers. 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. 1698-770.
2. McMillan DC, Freeman JP, Hinson JA. Metabolism of the arylamide herbicide propanil. I. Microsomal metabolism and in vitro methemoglobinemia. Toxicol Appl Pharmacol 1990; 103(1):90-101.
3. Rankin GO, Racine C, Sweeney A, Kraynie A, Anestis DK, Barnett JB. In vitro nephrotoxicity induced by propanil. Environ Toxicol 2008;23(4):435-42.
4. Ustyugova IV, Frost LL, VanDyke Knox, Brundage KM, Schafer R, Barnett JB. 3,4-Dichloropropionaniline suppresses normal macrophage function. Toxicol Sci 2007;97(2):364-74.
5. De Silva WA, Bodinayake CK. Propanil poisoning. Ceylon Med J 1997;42(2):81-4.
6. Feng PC, Wilson AG, McClanahan RH, Patanella JE, Wratten SJ. Metabolism of alachlor by rat and mouse liver and nasal turbinate tissues. Drug Metab Dispos 1990;18(3):373-7.
7. WHO (World Health Organization) recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2000-2001. WHO: Geneva; 2001. WHO/PCS/01.4.
8. McMillan DC, McRae TA, Hinson JA. Propanil-induced methemoglobinemia and hemoglobin binding in the rat. Toxicol Appl Pharmacol. 1990;105(3):503-7.
9. Roberts DM, Heilmair R, Buckley NA, Dawson AH, Fahim M, Eddleston M, et al. Clinical outcomes and kinetics of propanil following acute self-poisoning: a prospective case series. BMC Clin Pharmacol 2009;9:3.
10. Eddleston M, Rajapakshe M, Roberts D, Reginald K, Rezvi Sheriff MH, Dissanayake W, et al. Severe propanil [N-(3,4-dichlorophenyl) propanamide] pesticide self-poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 2002;40(7):847-54.
11. Rittilert P, Sriapha C, Tongpoo A, Wongvisawakom S, Srisuma S, Wanankul W. Acute oral poisoning of a herbicide product containing propanil and butachlor. Abstracts of the 11th Scientific Congress of Asia Pacific Association of Medical Toxicology. Hong Kong J Emerg Med 2012;19(6):439.

