

+

+

+

+



ฉบับนี้

ฉบับนี้ 6 มกราคม พ.ศ. 2555
ฉบับนี้ 6 มกราคม พ.ศ. 2555
ฉบับนี้ 6 มกราคม พ.ศ. 2555

POISON & DRUG

January-March 2012 Vol.20, No.1

INFORMATION BULLETIN

จุฬารพิษวิทยา เดือนมกราคม-มีนาคม พ.ศ. 2555 ปีที่ 20 ฉบับที่ 1
ศูนย์พิษวิทยา ชั้น1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

Antihypertensive agents toxicity..... 3

ToxCase Conference..... 11

Sulfhemoglobinemia



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

กองบรรณาธิการ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์
จากรุวรรณ ศรีธำภา
อัจฉรา ทองภู
สุนันท์ วงศ์วิเศษ
ภาณี ฤทธิเลิศ
ศศิณันท์ ศิริภรณ์พัฒน์
จิตราภรณ์ 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)

๑๖๖๓ ๑๖๖๓ ๑๖๖๓ ๑๖๖๓

Antihypertensive agents toxicity

นพ.เอกพงศ์ สุระบงกช *

*แพทย์ประจำบ้านสาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชัย วนานกุล

Clonidine and other centrally acting antihypertensives

Clonidine เป็นสารประกอบของ imidazoline ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นในปี ค.ศ.1960 ในระยะแรกมีการศึกษาพบว่า clonidine สามารถนำไปใช้เป็น topical nasal decongestant ได้เนื่องจากมีฤทธิ์เป็น potent peripheral α_2 -adrenergic agonist แต่ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตตก ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่สำคัญ clonidine เป็นยาลดความดันโลหิตที่จัดอยู่ในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system, CNS) และเป็นยาที่นิยมใช้มากในกลุ่มนี้ ยาชนิดอื่นที่จัดอยู่ในกลุ่มนี้ เช่น methyldopa, guanfacine และ guanabenz แม้วยาในกลุ่มนี้จะมีโครงสร้างและคุณสมบัติทางเคมีแตกต่างกัน แต่สามารถลดความดันโลหิตด้วยกลไกที่คล้ายคลึงกันโดยการลด sympathetic outflow จาก CNS สารประกอบของ imidazoline, oxymetazoline และ tetrahydrozoline ซึ่งถูกนำไปเป็น topical vasoconstrictors และ nasal decongestants ทำให้เกิดอาการต่อระบบต่างๆของร่างกายได้ ถ้าหากกินไป

ตั้งแต่ปี ค.ศ.1985 มีการพัฒนายาลดความดันโลหิตใหม่ๆที่ให้ประสิทธิภาพและมีผลข้างเคียงน้อยลง จึงลดการใช้ยา α_2 -adrenergic agonist อย่างไรก็ตามมีการใช้ยา clonidine มากขึ้น เช่น ใช้รักษาภาวะ attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) ใช้ระงับความรู้สึกผ่านทางเส้นประสาทส่วนปลายและไขสันหลัง และใช้รวมกับการรักษาอาการขาดยา เช่น opioid, ethanol และ nicotine นอกจากนี้มีการใช้ clonidine มากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดยา opioid อีกด้วย

การได้รับยาพวก α_2 -adrenergic agonist เกินขนาด ที่มีฤทธิ์ต่อ CNS อาจทำให้เกิดพิษจากยาได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็ก ซึ่งมักเกิดจากการเฝ้าหรือขนาดยาที่ผิดพลาด

Pharmacology

Clonidine และยาลดความดันโลหิตอื่นๆที่ออกฤทธิ์ต่อ CNS จะลดความดันโลหิตโดยผ่านการกระตุ้น presynaptic α_2 -adrenergic receptors ในสมอง การกระตุ้นนี้จะเพิ่มการทำงานของ inhibitory neurons ที่อยู่ในบริเวณ vasoregulatory regions ของ CNS ที่รู้จักกัน ได้แก่ nucleus tractus solitarius ใน medulla ทำให้การหลั่ง norepinephrine ลดลง เป็นผลทำให้ลด sympathetic outflow ที่มาจาก intermediolateral cell columns ของ thoracolumbar spinal tracts ที่ไปยังอวัยวะส่วนปลาย และลดอัตราการเต้นของหัวใจ vascular tone และ arterial blood pressure ลดลงในที่สุด ฤทธิ์ของยาในกลุ่มนี้ขึ้นกับ nitric oxide และ γ -aminobutyric acid (GABA) อาจทำให้อาการแตกต่างกันออกไปในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ clonidine เกินขนาด

Pharmacokinetics

Clonidine ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารประมาณร้อยละ 75 ออกฤทธิ์ภายใน 30-60 นาที ระดับยาในเลือดมีความเข้มข้นสูงสุดภายใน 2-3 ชั่วโมง มี volume of distribution (Vd) 3.2-5.6 L/kg, 4-6 L/kg สำหรับ guanfacine และ 7-17 L/kg สำหรับ guanabenz การเปลี่ยนแปลงทางเคมีของ guanabenz ส่วนใหญ่เกิดที่ตับและผ่าน first pass effect ในขณะที่ guanfacine จะถูกกำจัดออกทั้งทางตับและไต

Clonidine, guanabenz และ guanfacine เป็นยาที่ออกฤทธิ์ให้ผล α_2 -adrenergic agonist โดยตรง ในขณะที่ methyldopa มีลักษณะเป็น prodrug (ยาที่เข้าสู่ร่างกายแล้วถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็นสารที่ออกฤทธิ์) ยาเหล่านี้เข้าสู่ CNS ด้วยกลไก active transport ก่อนที่จะถูกเปลี่ยนเป็นสารที่ออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา α -methylnorepinephrine เป็น metabolite ที่สำคัญที่สุด ในขณะที่ α -methyldopamine และ α -methylepinephrine เป็น metabolite ที่มีความสำคัญเช่นกัน metabolites เหล่านี้เป็น direct α_2 -adrenergic agonists และมีผลทำให้ความดันโลหิตลดลง เช่นเดียวกับกับ centrally acting antihypertensives ชนิดอื่น สำหรับยา methyldopa รูปแบบกิน จะถูกดูดซึมประมาณร้อยละ 50 และมีระดับยาสูงสุดในเลือดภายใน 2-3 ชั่วโมง เนื่องจาก methyldopa ต้องถูกเปลี่ยนแปลงทางเคมีก่อน จึงจะอยู่ในรูปของสารที่ออกฤทธิ์ ดังนั้นความเข้มข้นของยาจึงมี clinical effects น้อย นอกจากนี้ methyldopa มี Vd น้อย (0.24 L/kg) จับกับ protein ได้น้อยเพียงร้อยละ 15 และถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ ทั้งอยู่ในรูปเดิมและอยู่ในรูปของสารหลังจากเกิด sulfation ที่ตับ

Clonidine มีทั้งรูปแบบกินและแผ่นแปะ (patch) ในรูปแบบแผ่นแปะนั้น ตัวยาจะซึมผ่านชั้นผิวหนังอย่างต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลาสั้น โดยทั่วไปอยู่ได้ประมาณ 1 สัปดาห์ หลังจากนั้นตัวยาจะเหลือเพียงร้อยละ 35-70 การเป็นพิษของ clonidine มักพบได้จากการกินหรือการสัมผัสทางผิวหนัง

Pathophysiology

Clonidine และ centrally acting antihypertensives ชนิดอื่นๆ ที่ใช้รักษาในรูปแบบกินมีผลต่อ peripheral α_2 -receptors, peripheral sympathetic nervous system หรือมีผลต่อการไหลเวียนโลหิต postsynaptic ได้เมื่อมีการออกกำลังกายหรือออกแรงเบ่ง (Valsalva maneuver) เมื่อระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นเกิน 2 ng/mL อาจเกิดการกระตุ้น peripheral postsynaptic α_2 -adrenergic ทำให้เพิ่มการปล่อย norepinephrine และก่อให้เกิด vasoconstriction และ hypertension ได้ในระยะเวลาอันสั้น และในที่สุดความดันโลหิตจะลดลง

สำหรับ imidazoline ซึ่ง specific binding sites พบในสมอง บริเวณ ventrolateral medulla และในเนื้อเยื่ออื่น อาจมีความสำคัญในแง่ของ clinical effects การกระตุ้น receptors เหล่านี้โดยตรงทำให้ความดันโลหิตลดลงได้โดยไม่ขึ้นกับผลของ central α_2 -adrenergic

Clinical Manifestation

อาการและอาการแสดงของยาในกลุ่มนี้มีความคล้ายคลึงกัน อาการแสดงที่พบบ่อย เช่น CNS depression, bradycardia, hypotension และบางครั้งพบ hypothermia ผู้ป่วยส่วนมากที่กิน clonidine หรือยาอื่นที่ออกฤทธิ์คล้ายกันจะแสดงอาการอย่างรวดเร็ว โดยทั่วไปมักเกิดภายใน 30-90 นาที ยกเว้น methyldopa ที่ต้องการการเปลี่ยนแปลงทางเคมีก่อนจะเป็นสารที่ออกฤทธิ์ จะแสดงอาการช้าออกไปเป็นชั่วโมง

CNS depression เป็นอาการแสดงที่พบบ่อยที่สุดและมีอาการได้ตั้งแต่ซึมเล็กน้อยไปจนถึงโคม่า ในรายที่ซึมมากผู้ป่วยอาจมีการหายใจน้อยลงและ hypoxia ได้ ลักษณะการหายใจที่ผิดปกติเป็นได้หลายแบบ เช่น หายใจช้าตื้น หายใจลึกบางครั้ง หรือถอนหายใจ gasping หายใจแบบ Cheyne - Stokes หรือมี periodic apnea ภาวะ CNS depression โดยทั่วไปมักหายภายใน 12 - 36 ชั่วโมง นอกจากนี้อาการแสดงอย่างอื่นของ CNS depression เช่น hypotonia hyporeflexia และ irritability การตรวจเสณประสาทสมองพบรูม่านตาเล็กงอ (miotic pupils) แต่ยังคงตอบสนองต่อแสง

ภาวะ hypothermia เกิดจากการเป็นพิษของยากลุ่มนี้ได้ เชื่อกันว่าเป็นผลมาจาก α -adrenergic effects ใน thermoregulatory center แต่มีบางคนที่เชื่อว่ายาไปกระตุ้น central serotonergic pathways ซึ่งทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย แม้ว่าภาวะนี้อาจเกิดนานหลายชั่วโมง แต่ก็ไม่จำเป็นต้องให้การรักษา และตอบสนองดีต่อการให้ความอบอุ่นแก่ผู้ป่วย

ภาวะ sinus bradycardia อาจพบได้ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่กิน clonidine เชื่อกันว่าเกิดจาก centrally mediated sympatholytic effect ที่มากขึ้น vagal tone มากขึ้น หรือมีการกระตุ้นโดยตรงต่อ α_2 -adrenergic receptors ใน myocardium

Conduction abnormalities เช่น first - degree heart block, Mobitz Type I and II atrioventricular block และ complete heart block อาจพบได้ทั้งในผู้ป่วยที่กินยาเพื่อรักษาและกินยาเกินขนาด และพบว่าผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด bradyarrhythmias ภายหลังกินยาพวก central antihypertensive agents ได้แก่ ผู้ป่วยอายุน้อย ผู้ป่วยที่เป็น sinus node dysfunction ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม sympatholytic รวมด้วย หรือมีไตบกพร่อง

Hypotension เป็นอาการแสดงหลักของระบบหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ที่ได้รับพิษจากยาลดความดันโลหิตที่ออกฤทธิ์ต่อ CNS มักออกฤทธิ์ภายใน 2-3 ชั่วโมงแรกหลังผู้ป่วยได้รับยา ภาวะ severe hypertension อาจพบได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่ได้รับยาฉีดช่วงแรกหรือผู้ที่ได้รับยาเกินขนาด ภาวะนี้เป็นผลของ peripheral α_2 -adrenergic agonism เนื่องจาก central sympatholytic effects เด่นกว่า ภาวะความดันโลหิตสูงนี้จึงมักเป็นอยู่นาน อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่กินยากลุ่มนี้เป็นจำนวนมาก ภาวะความดันโลหิตสูงอาจเป็น

อยู่ตลอดและอาจต้องการรักษาด้วยยา

ปัจจุบันมีการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่กิน กลุ่ม centrally acting antihypertensives และความรุนแรงของอาการในเด็กและอายุของผู้ป่วยเป็นตัวแปรที่สำคัญ เนื่องจากการกินยา clonidine ปริมาณเพียง 0.2 mg เป็นผลทำให้มีอาการจากพิษของยาที่รุนแรงได้ ดังนั้นการประเมินผู้ป่วยที่ได้รับยาจึงเป็นสิ่งสำคัญ การที่ผู้ป่วยมีอาการจากยากลุ่มดังกล่าวควรจะทำให้การดูแลรักษาอย่างรวดเร็ว จากฐานข้อมูลของ American Association of Poison Control Centers (AAPCC) พบว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากยากลุ่มนี้มีจำนวนน้อยมาก ผู้ป่วยที่มี CNS depression เป็นผลทำให้เกิดภาวะ hypoventilation, hypoxia และ poor airway protection อาจทำให้มีโอกาสเสียชีวิตมากขึ้น

Withdrawal

การหยุดใช้ยากลุ่ม central antihypertensives ทันที อาจทำให้เกิดการขาดยาซึ่งจะทำให้มี sympathetic activity มากเกินไป ลักษณะอาการ เช่น กระสับกระส่าย นอนไม่หลับ สั่น ใจสั่น และมีความดันโลหิตสูงได้ อาการจะเริ่มใน 16 - 48 ชั่วโมงหลังจากหยุดยา นอกจากนี้ ventricular tachycardia และ myocardial infarction อาจพบได้ในผู้ป่วยที่ขาดยา clonidine อาการจะเป็นน้อยและรุนแรงมากขึ้นในผู้ป่วยที่เข้าขนาดสูงมาเป็นเวลาหลายเดือนและผู้ป่วยที่มี severe hypertension ก่อนการรักษา อย่างไรก็ตามอาการขาดยาที่อาจพบได้ในขณะที่ปรับขนาดลงที่ละน้อย อาการขาดยาที่พบได้ในกลุ่ม centrally acting α_2 -agonists ทั้งหมด แต่จะพบมากในยาที่ออกฤทธิ์เร็ว (short acting) ได้แก่ clonidine และ guanabenz กลไกการเกิด hyperadrenergic phenomenon นี้เกี่ยวข้องกับ การเพิ่มขึ้นของ CNS noradrenergic activity เมื่อผู้ป่วยมี α_2 -receptor sensitivity ลดลง การรักษาผู้ที่มีอาการขาดยา ได้แก่ การให้ยา clonidine หรือ benzodiazepines ในรูปยากินหรือยาฉีด จากนั้นให้ลดขนาดยาลงทีละน้อย ซึ่งอาจใช้เวลาหลายสัปดาห์ ข้อมูลการศึกษาในสัตว์ทดลองและมนุษย์ บ่งชี้ว่าการใช้ยา β -adrenergic antagonist เช่น labetalol เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยที่มีอาการขาดยาจาก clonidine และเป็นยาที่ห้ามใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

Diagnostic Testing

ยา clonidine และยาอื่นในกลุ่ม centrally acting antihypertensives ไม่สามารถตรวจได้จากเลือดหรือปัสสาวะ การตัดสินใจในการวินิจฉัยผู้ป่วยขึ้นอยู่กับลักษณะทางคลินิก เนื่องจากผู้ที่ได้รับพิษจากยากลุ่มนี้มีแนวโน้มเกิด bradyarrhythmias และ hypoventilation จึงแนะนำให้ทำการ monitor ECG 12 leads, และวัด pulse oximetry

Management

การให้การรักษามีมุ่งไปที่ระบบหายใจและระบบไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วย การให้ activated charcoal เป็นวิธีการเบื้องต้นสำหรับการกำจัดพิษจากทางเดินอาหาร (GI decontamination) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาจากการกิน แต่ในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงจากพิษของยากลุ่มนี้ การล้างท้องและการกระตุ้นให้อาเจียนเป็นข้อห้ามกระทำ เพราะยามีฤทธิ์กด CNS ทำให้เกิดสำลักได้ และยากลุ่มนี้ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว โดยที่ผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์หลังจากที่เกิดอาการแล้ว ซึ่งก็จะได้รับ

การรักษาแบบประคับประคอง สำหรับผู้ป่วยที่กิน clonidine patch ให้ทำ whole-bowel irrigation

ผู้ป่วยทุกรายที่มี CNS depression ควรได้รับการประเมินภาวะ hypoxia และ hypoglycemia ในรายที่มีอาการทางเดินหายใจ เช่น กรณีที่มีภาวะ apnea บ่อยครั้งที่ตอบสนองได้ดีต่อ auditory หรือ tactile stimulation ในรายที่มีอาการรุนแรงควรพิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจ

ผู้ป่วยที่มีภาวะ hypotension เพียงอย่างเดียวควรเริ่มให้การรักษาโดยให้สารน้ำ crystalloid ในรูป IV bolus การที่มีภาวะหัวใจเต้นช้า (bradycardia) โดยทั่วไปมักไม่รุนแรงและมักไม่จำเป็นต้องรักษา ถ้าหากมี adequate peripheral perfusion กรณีไม่มี bradycardia ที่รุนแรง การใช้ atropine เป็นวิธีการรักษาที่ได้ผลดีแต่อาจต้องให้ยาซ้ำ สำหรับ dopamine อาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่มีภาวะ bradycardia และ hypotension ที่ยังแก้ไขวิธีอื่นไม่ได้

Naloxone อาจเป็นยาชนิดแรกที่ใช้รักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก clonidine เนื่องจากมีอาการที่คล้ายกับการเกิดพิษจาก opioid ได้แก่ ภาวะ CNS/respiratory depression และ miosis นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก clonidine หลังจากได้รับยา naloxone จะตื่นมากขึ้นรวมทั้งมีการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิตที่มากขึ้น แต่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด

มีการศึกษาในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับยา clonidine เป็นเวลา 3 วัน ทำให้มีความดันโลหิตลดลง การให้ naloxone 0.4 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ช่วยเพิ่มความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจได้ประมาณร้อยละ 60 ของผู้ป่วย เนื่องจาก naloxone มีระยะเวลาออกฤทธิ์สั้น (20-60 นาที) อาจจำเป็นต้องให้ยาซ้ำหรือให้ยาเข้าหลอดเลือดดำต่อเนื่อง อาการอาจดีขึ้นภายหลังได้ naloxone ขนาดสูง (4-10 mg) หรือผู้ป่วยบางรายอาจไม่ตอบสนองต่อขนาดยาที่มากขึ้นเลยก็ได้

สำหรับภาวะความดันโลหิตสูงที่พบได้ในระยะแรก โดยทั่วไปสามารถหายเองได้ ถ้ามีความดันโลหิตสูงที่รุนแรง การรักษาด้วย sodium nitroprusside เป็นสิ่งที่เหมาะสม ยาลดความดันโลหิตที่ออกฤทธิ์สั้น เช่น esmolol อาจทำให้เกิด paradoxical hypertension โดยเกิดการกระตุ้น unopposed α_1 -receptor

Other sympatholytic antihypertensives

ยาลดความดันโลหิตที่มีผลต่อการลดความดันโลหิต โดยการลดผลของ sympathetic nervous system ที่เรียกกันว่า "sympatholytics" จำแนกตามกลไกการออกฤทธิ์ได้ดังนี้ ganglionic blockers, presynaptic adrenergic blockers และ α_1 -adrenergic antagonists

1. Ganglionic blockers

ยาในกลุ่มนี้ เช่น trimethaphan ยับยั้งการส่งกระแสประสาทไปยัง postganglionic sympathetic และ parasympathetic nerves, ลด vascular tone, cardiac output และลดความดันโลหิต มีการใช้ยาในกลุ่มนี้แพร่หลายในยุโรประหว่าง ค.ศ.1950 - 1960 แต่มีผลข้างเคียงจากยาจึงเลิกใช้ไป ผลข้างเคียงดังกล่าวเกิดจากการยับยั้งการทำงานของระบบประสาท sympathetic และ parasympathetic

ที่หาสาเหตุไม่ได้ รวมทั้งทำให้เกิดอาการกล้ามเนื้อทำงาน ทุองผูก บัสสาวะคั่ง ไรัสมรรถภาพทางเพศ ปากแห้ง และตามัวได้ แต่ยา trimethaphan ยังมีการใช้ในประเทศสหรัฐอเมริกา อยู่ในรูปของยาฉีด แม้ว่าไม่มีรายงานผู้ป่วยที่ตั้งใจกินยานี้เกินขนาด แต่มีรายงานการเกิดภาวะ cardiopulmonary arrest ในเด็กซึ่งมีภาวะความดันโลหิตสูงที่ได้รับการรักษาด้วยยา trimethaphan เกินขนาดต่อเนื่องกัน ในกรณีที่ได้รับยาเกินขนาด ซึ่งทำให้มีความดันโลหิตลดลงมากเกินไป จะดีขึ้นโดยให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำพวก crystalloid แบบ bolus และให้ยา direct-acting vasopressor เช่น norepinephrine ในกรณีที่จำเป็น

2. Presynaptic adrenergic antagonists

ยาลดความดันโลหิตนี้จะเพิ่ม sympatholytic action โดยการลดการหลั่ง norepinephrine จาก presynaptic nerve terminals เช่นยา reserpine จะทำให้ norepinephrine และ catecholamines อื่นๆ หลังจาก presynaptic nerve terminals น้อยลง ซึ่งอาจเป็นไปได้จากการที่เข้าไปจับและลดการกระตุ้นของ catecholamine storage vesicles ผลข้างเคียงที่เป็นข้อจำกัดของการใช้ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ มีอุบัติการณ์การเกิดความดันโลหิตต่ำขณะยืน (orthostatic) และการออกกำลังกายที่เหน็ดเหนื่อยทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำ ภายหลังรับประทานอาหารหลังมื้ออาหารมากขึ้น และหมดความรู้สึกทางเพศ นอกจากนี้ภาวะความดันโลหิตต่ำอาจพบได้นานถึง 1 สัปดาห์ นอกจากนี้ยากกลุ่มนี้มีความสามารถผ่าน blood-brain barrier ได้ ยา reserpine จึงอาจทำให้ catecholamine ใน CNS น้อยลงและทำให้เกิดอาการซึมลง มีอาการของ extrapyramidal ประสาทหลอนหรือมีอาการซึมเศร้าได้ ในรายที่ได้รับยาเกินขนาดผู้ป่วยจะได้รับผลจากยามากขึ้น ผู้ป่วยที่มี severe orthostatic hypotension ควรให้การรักษาด้วยสารน้ำ crystalloid แบบ bolus ทางหลอดเลือดดำ และยากกลุ่ม direct-acting vasopressor

3. Peripheral α_1 -adrenergic antagonists

ยากกลุ่ม selective α_1 -adrenergic antagonists ได้แก่ prazosin terazosin และ doxazosin α_1 -receptor เป็น postsynaptic receptor อยู่ที่กล้ามเนื้อเรียบเป็นส่วนใหญ่ พบที่ตา ทางเดินอาหาร และทางเดินของระบบปัสสาวะและสืบพันธุ์อีกด้วย ยาในกลุ่มนี้มักใช้เป็นยาอันดับแรกที่ใช้รักษาความผิดปกติของระบบปัสสาวะที่มีสาเหตุมาจาก benign prostatic hyperplasia ยากลุ่มนี้จะทำให้เกิดกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดงคลายตัว (arterial smooth muscle relaxation) หลอดเลือดขยายตัว (vasodilation) เป็นผลให้ความดันโลหิตลดลง แม้ว่าผู้ป่วยจะทนต่อยากลุ่มนี้ได้ดีกว่ากลุ่ม ganglionic blockers และ peripheral adrenergic neuron blockers แต่ยากกลุ่มนี้ทำให้เกิดอาการของความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า (postural hypotension) ได้ รวมทั้งภาวะ lightheadedness เป็นลม หรือใจสั่น โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลังกินยาครั้งแรกหรือมีการเพิ่มขนาดยาเร็วเกินไป ในรายที่ได้รับยาเกินขนาดมีรายงานพบ hypotension และ CNS depression พบได้ตั้งแต่ lethargy จนถึงโคม่า การรักษาแบบประคับประคองให้สารน้ำแบบ bolus และ vasopressor เช่น dopamine

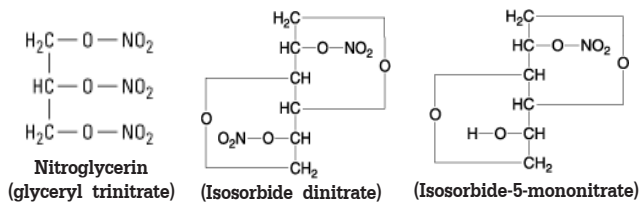
Nitrates

เป็นยาที่ใช้รักษาโรคหัวใจขาดเลือด โดยยาจะมีผลทำให้เส้นเลือด coronary artery ขยายตัวเพื่อให้เลือดที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้น และช่วยลดความต้องการใช้ออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจได้อีกด้วย ยาถูกสังเคราะห์ครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ.1846 และถูกนำมาใช้เป็นยาที่ช่วยลดอาการเจ็บแน่นหน้าอกจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในปี ค.ศ.1850

Pharmacokinetics and Pharmacology

พวก organic nitrates ที่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อย เช่น nitroglycerin (ซึ่งเป็น polyol ester ของ nitric acid และเป็นหัวจุกในชื่อของ glyceryl trinitrate) มักเป็นของเหลว (น้ำมัน) ที่ระเหยได้ สำหรับพวกที่มีน้ำหนักโมเลกุลใหญ่ เช่น isosorbide dinitrate มักอยู่ในรูปของแข็ง

เมื่อ organic nitrates เข้าสู่ร่างกายจะผ่านไปที่ยับเกิด reductive hydrolysis หลังจากเกิดปฏิกิริยา reduction ของ nitrates จะถูกเปลี่ยนเป็น metabolites ที่ละลายน้ำได้ซึ่งมี vasodilatory activity ลดลง



การได้รับ nitroglycerin จากการอมใต้ลิ้น (sublingual) ยาจะมีความเข้มข้นสูงสุดภายใน 4 นาที และมีค่าครึ่งชีวิต 1-3 นาที สำหรับ metabolites พวก dinitrate มีค่าครึ่งชีวิตนาน 40 นาที และมีฤทธิ์ vasodilator น้อยลง 10 เท่า

Isosorbide dinitrate (Isordil , Sorbitrate , Dilatrate SR) ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิต 45 นาที จะผ่านการเกิดปฏิกิริยา denitration ได้ metabolites ที่มีค่าครึ่งชีวิต 3-6 นาที

Isosorbide-5-mononitrate (Imdur , Ismo) มีค่าครึ่งชีวิตนานกว่า dinitrate และมี bioavailability เพิ่มขึ้น เนื่องจากไม่ได้ผ่าน first pass metabolism

เมื่อ organic nitrates ผ่านขั้นตอน denitration ในกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ทำให้เกิด nitric oxide ซึ่งจะไปกระตุ้น soluble guanylate cyclase เกิดการเพิ่มของ cyclic guanosine monophosphate (cGMP) cGMP นี้จะไปกระตุ้น cGMP-dependent protein kinase ทำให้ผ่านขั้นตอน dephosphorylation ของ myosin light chain ผลก็คือกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัวและมีหลอดเลือดขยายตัวในที่สุด นอกจากนี้ nitroglycerin สามารถเกิดปฏิกิริยาที่มีเอนไซม์ glutathione S-transferases เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาได้อีกด้วย ปฏิกิริยานี้ทำให้เกิด inorganic nitrite (NO₂⁻) ซึ่งถ้าหากมีปริมาณมาก อาจทำให้ oxidize ferrous iron ที่อยู่ในฮีโมโกลบิน ไปเป็น ferric iron เกิดภาวะ methemoglobinemia ได้

Toxicology

Organic nitrates มีผลต่อกล้ามเนื้อเรียบทั่วร่างกาย ระดับ nitroglycerin ที่น้อยทำให้เกิดหลอดเลือดดำขยายตัว (venodilation)

นำมาก่อนการเกิดหลอดเลือดแดงขยายตัว (arteriodilation) ระดับยาที่สูงทำให้เกิด venous pooling และอาจลด arteriolar resistant ผลที่ตามมาคือ ลดความดันโลหิตทั้ง systolic และ diastolic ทำให้มีอาการมึนศีรษะ อ่อนแรง และมีความดันโลหิตต่ำในท้ายนได้ อาการหน้ามืดเป็นลม พบได้ในกรณีที่ใช้ยาที่อยู่ในรูปคล้ายยาพิษ แล้วถูกดูดซึมผ่านทางเหงือก อาการปวดศีรษะอาจพบได้จากการที่มีการขยายตัวของ meningeal vessel สำหรับการเกิด methemoglobinemia มีรายงานว่าพบได้ในผู้ที่กิน nitroglycerin เกินขนาด รวมทั้งผู้ที่ได้รับยาโดยวิธีการฉีดเข้าเส้นเลือดด้วย

การเตรียม nitroglycerin มักมีการใช้ propylene glycol เป็นตัวทำละลายด้วย ผู้ป่วยที่มีการสะสมของ propylene glycol มากขึ้นอาจทำให้เกิดพิษได้ เนื่องจาก propylene glycol ส่วนใหญ่จะถูกขับออกจากร่างกายทางไต ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายจึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากการที่มีการขับออกทางไตน้อยลง ผู้ป่วยจะมีภาวะ hyperosmolality จาก propylene glycol และ metabolic acidosis จากการที่มีเมตาบอลิซึม (metabolism) ไปเป็น lactate อาจตรวจพบอาการโคม่า อาการซึมมึนงง (stupor), การกลอกตาไม่สัมพันธ์กัน (dysconjugate eye movements) รวมทั้งมีรายงานว่าพบการทำลายเม็ดเลือดแดง (hemolysis) และในปัสสาวะมีฮีโมโกลบิน (hemoglobinuria)

การใช้ nitrates ร่วมกับยาที่ยับยั้ง cGMP phosphodiesterase-5 enzyme เช่น sildenafil จะทำให้มี cGMP มากขึ้น เป็นผลทำให้เพิ่มการเกิดหลอดเลือดขยายตัว และความดันโลหิตต่ำได้ ดังนั้นจึงควรใช้ nitrates อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่ใช้ sildenafil ใน 24 ชั่วโมงรวมด้วย

Diagnosis

การวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตต่ำจาก nitroglycerin นั้น พิจารณาจากการที่มีความดันโลหิตต่ำหลังจากได้ยา การกินยาอาจมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานกว่าการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ

การวินิจฉัยภาวะ methemoglobinemia พิจารณาจากการที่ผู้ป่วยมี cyanosis มี pulse oximetry ลดลง แต่มี partial pressure ของออกซิเจนจาก arterial blood gas ปกติ สำหรับระดับ methemoglobin ที่เกิน 1.5 g/dL อาจทำให้เกิด cyanosis ได้ อย่างไรก็ตามระดับ methemoglobin ที่ต่ำกว่านี้ อาจมีผลต่อความสามารถในการขนส่งออกซิเจนในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มีภาวะซีด (anemia) รวมด้วย ในขณะที่ให้ nitroglycerin โดยวิธีการฉีดอย่างรวดเร็ว อาจพบภาวะ metabolic acidosis ซึ่งอาจมีความเกี่ยวข้องกับภาวะ hyperosmolality บ่งชี้ว่ามีความเป็นพิษจาก propylene glycol นอกจากนี้มียาอีกหลายชนิดที่ใช้ propylene glycol เป็นส่วนผสม เช่น lorazepam, phenytoin, diazepam รวมทั้ง sulfamethoxazole และ trimethoprim แบบฉีด ซึ่งยาเหล่านี้อาจทำให้ lactate-dependent acidosis ได้

Management

ผลของ organic nitrates ที่มีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด และผลข้างเคียงต่างๆจะหายไปเองหลังจากหยุดให้ยาทางหลอดเลือด ในรายที่มีความดันโลหิตต่ำ อาจต้องให้สารน้ำพวก crystalloid แบบ bolus หรือให้ inotrope ขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย

ในรายที่มี methemoglobinemia ที่มีอาการ ให้การรักษาด้วย 1% methylene blue เขทลอดเลือด ด้วยขนาด 1-2 mg/kg bolus ถ้าหากอาการไม่ดีขึ้นใน 30 นาที สามารถให้ซ้ำได้ สำหรับผู้ป่วยที่มีโรคพร่องเอนไซม์ G6PD (glucose 6-phosphate dehydrogenase) การให้ methylene blue จะไม่ได้ผลและอาจมีอาการแยกลงได้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจได้รับประโยชน์จากการให้เลือด (packed red blood cells) เพื่อให้มีความสามารถในการขนส่งออกซิเจนเพิ่มมากขึ้น

ถ้าผู้ป่วยมีภาวะ severe metabolic acidosis จากการสะสมของ propylene glycol การทำ hemodialysis จะช่วยกำจัด propylene glycol ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

Vasodilators

1. Nitroprusside

เป็น potent vasodilator ที่ใช้กันแพร่หลายเนื่องจากออกฤทธิ์เร็ว มีค่าครึ่งชีวิตสั้น และปรับขนาดยาได้ง่าย ยาชนิดนี้ได้รับการอนุญาตให้ใช้ลดความดันโลหิตในภาวะ hypertensive emergency และใช้ควบคุมความดันโลหิตให้ต่ำในขณะที่มีการผ่าตัดเพื่อให้เสียเลือดน้อยลง ในปีค.ศ.1955 มีการใช้ยาชนิดนี้ครั้งแรกในการรักษา severe hypertension ในปีค.ศ.1974 ได้มีการอนุญาตให้ใช้ยานี้ในสหรัฐอเมริกา และในปีค.ศ.1991 Food and Drug Administration (FDA) กำหนดให้มีการแจ้งเตือนบนฉลากยาเพื่อเน้นถึงความเสี่ยงที่จะเกิด cyanide toxicity ในกรณีที่ให้ยาหยุดเขทลอดเลือดดำที่มีอัตราเกิน 2µg/kg/min เป็นเวลานาน

Sodium nitroprusside เป็นยาที่ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแดง โดยมีการปล่อย nitric oxide ออกมา โมเลกุลของ nitroprusside ประกอบด้วย cyanide 5 ตำแหน่ง อันก่อให้เกิดภาวะเป็นพิษจาก cyanide หรือ thiocyanate ได้ ในภาวะปกติ physiologic methemoglobin สามารถจับกับ cyanide ที่เป็นอิสระได้ โดยมีความสามารถในการจับประมาณ 175 µg/kg ของ cyanide ซึ่งเทียบเท่ากับปริมาณที่น้อยกว่า 500 µg/kg ของ infused sodium nitroprusside สำหรับ cyanide ส่วนที่เหลือจะถูกกำจัดโดยการทำปฏิกิริยากับ sulfhydryl groups ที่อยู่ในเนื้อเยื่อและเลือด หรือถูกกำจัดโดยเอนไซม์ rhodanese ในตับ โดยจะรวมกับ thiosulfate เป็น thiocyanate ในคนปกติ ขั้นตอนการกำจัด cyanide จะอยู่ที่อัตรา 2 µg/kg/min และขั้นตอนนี้จะถูกกำหนดโดย sulfur donor ที่มีอยู่ ดังนั้นการที่มีปัจจัยที่ทำให้ sulfur donor ลดลง จะทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษจาก cyanide ได้ง่าย เช่น ภาวะขาดสารอาหารในเด็กทารก และเด็กอ่อน ความเจ็บป่วยด้วยโรคที่มีอาการรุนแรง การผ่าตัดและการใช้ยาขับปัสสาวะ ดังนั้นการเกิดพิษของ cyanide จึงขึ้นกับความสมดุลระหว่าง cyanide ที่ถูกปล่อยออกมา (อัตราการให้ sodium nitroprusside ทางเส้นเลือด) และอัตราการกำจัด cyanide (sulfur donors ที่ถูกสะสมไว้) การให้ nitroprusside ทางหลอดเลือดที่มีอัตรามากกว่า 1.5 mg/kg ในไม่กี่ชั่วโมง หรือมากกว่า 4 µg/kg/min นานเกิน 12 ชั่วโมง อาจเกินความสามารถของ rhodanese ในการกำจัด cyanide ได้ อาการและอาการแสดงที่พบได้ เช่น มีการเปลี่ยนแปลงทางด้านจิตใจ

มีภาวะ anion gap metabolic acidosis และในระยะท้ายจะทำให้มี hemodynamic instability ยาที่นำมาใช้รักษาภาวะ cyanide poisoning ได้แก่ hydroxocobalamin

วิธีการหนึ่งที่จะช่วยป้องกันพิษของ cyanide จากการให้ sodium nitroprusside ก็คือการเพิ่มปริมาณของ thiosulfate ให้เพียงพอต่อการกำจัดพิษของ cyanide โดยการให้ sodium thiosulfate 1 กรัม สำหรับ nitroprusside ทุก 100 กรัมรวมด้วย ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง จะมีการสะสมของ thiocyanate จนอาจทำให้เกิดพิษได้ เนื่องจาก thiocyanate เกือบทั้งหมดจะถูกกำจัดออกทางไต ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตนาน 3-7 วัน ดังนั้นการให้ sodium nitroprusside ทางหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ ด้วยอัตรา 2.5 µg/kg/min สามารถทำให้เกิด thiocyanate เป็นพิษได้ใน 7-14 วัน อาการของ thiocyanate เป็นพิษเริ่มปรากฏเมื่อมีความเข้มข้นในเลือด 60 µg/mL (1 mmol/L) ลักษณะอาการไม่เฉพาะเจาะจง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย เวียนศีรษะ สับสน delirium และชัก เมื่อ thiocyanate ในเลือดสูงเกิน 200 µg/mL อาจส่งผลเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ เช่น มี hemodynamic และความดันในสมองเพิ่มขึ้น การทำ hemodialysis สามารถกำจัด thiocyanate ออกจากเลือดได้และควรพิจารณาทำในรายที่มีอาการของ thiocyanate เป็นพิษรุนแรง

แนวทางอื่นที่ใช้ป้องกันพิษจาก cyanide ที่เกิดจาก sodium nitroprusside ได้แก่ การให้ hydroxocobalamin ทางหลอดเลือดใหญ่ได้มีการศึกษาพบว่า hydroxocobalamin สามารถใช้ป้องกัน cyanide poisoning จากการให้ sodium nitroprusside ทางหลอดเลือดได้โดยให้ในขนาด 25 mg/hr

2. Hydralazine, Minoxidil and Diazoxide

ยาเหล่านี้ทำให้เกิดกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัว การออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดขยายตัว อธิบายจากมีการกระตุ้นการปล่อย nitric oxide จาก vascular endothelial cells ซึ่งจะซึมผ่านเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ ไปกระตุ้น guanylyl cyclase เพื่อสร้าง cGMP ซึ่งทำหน้าที่เป็น secondary messenger ไปยับยั้งการเกาะเซลล์ของแคลเซียม จึงทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด ในขณะที่ minoxidil มีผลโดยตรงต่อการกระตุ้น potassium channel ด้วยการเปิดของ adenosine triphosphate ที่ต่อกับ potassium channel ทำให้โพแทสเซียมเข้าเซลล์ และทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัว

ในขณะที่มีการขยายตัวของหลอดเลือด baroreceptor reflexes จะทำให้เกิด sympathetic outflow ไปยังกล้ามเนื้อหัวใจมากขึ้น เป็นผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจมากขึ้น โดยหัวใจไปยังกระแสที่เหล่านี้ถูกใช้รักษาผู้ป่วยที่ severe refractory hypertension และใช้ร่วมกับ β-adrenergic antagonist เพื่อลด reflex tachycardia ยา hydralazine, minoxidil และ diazoxide ในรูปกินใช้ได้ผลดี minoxidil ยังถูกใช้เป็นยาเฉพาะที่ในรูปของสารละลาย 2% เพื่อช่วยให้ผมงอกมากขึ้น สำหรับ diazoxide เคยใช้เป็นยาลดความดันโลหิตได้อย่างรวดเร็วในการรักษา hypertensive emergencies ในอดีตที่ผ่านมา แต่ในปัจจุบันไม่ใช้แล้ว เนื่องจากปรับยาได้ยากและทำให้ความดันโลหิตต่ำเกินไป

สำหรับผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับการใช้ hydralazine เป็นประจำ ทุกวันก็คือพบ immunologic phenomenon ได้ เช่น ภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic anemia), หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis), หนองไตอักเสบเฉียบพลัน (acute glomerulonephritis) และที่พบได้บ่อยคือ lupus-like syndrome ยา minoxidil อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจได้ทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดรักษาหรือได้รับยาเกินขนาด ลักษณะความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มีรายงาน เช่น sinus tachycardia, ST-segment depression และ T-wave inversion นอกจากนี้มีการพบผู้ป่วยที่ได้รับยา minoxidil เกินระดับที่ใช้รักษา อาจพบ left ventricular multifocal, subacute necrosis และเกิด fibrosis ตามมาได้ และจะหายไปเองเมื่อหยุดยาต่อเนื่อง หรืออาการอื่นๆจากพิษของยาหายไป

อาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยจากการได้รับยาเกินขนาด ได้แก่ การที่ยามีฤทธิ์มากขึ้น เช่น lightheadedness, เป็นลม ใจสั่น และคลื่นไส้ อาการแสดงอย่างอื่นที่พบได้ เช่น พบหัวใจเต้นเร็วเพียงอย่างเดียว, มี alteration in mental status, flushing ซึ่งเป็นอาการที่เกี่ยวข้องกับระดับของความดันโลหิตที่ต่ำลง

สำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เป็นพิษจากยาในกลุ่มนี้ ภายหลังจากการทำ GI decontamination ได้เหมาะสมแล้ว ให้การรักษาผู้ป่วยแบบปรับระดับประคองพร้อมกับการรักษาระดับ mean arterial pressure ให้เหมาะสม ถ้าการให้สารน้ำ crystalloid แบบ bolus ยังไม่เพียงพอ การให้ยา peripherally acting α -adrenergic agonist เช่น norepinephrine หรือ phenylephrine เป็นการรักษาที่เหมาะสม การให้ยา dopamine และ epinephrine ควรหลีกเลี่ยงเพื่อป้องกันการตอบสนองของกล้ามเนื้อหัวใจมากเกินไป และเพื่อป้องกันภาวะหัวใจเต้นเร็วจากการกระตุ้น β -adrenergic

Diuretics

ยาขับปัสสาวะถูกแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ ดังนี้

1. Thiazides และสารประกอบที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ hydrochlorothiazide และ chlorthalidone
2. Loop diuretics ได้แก่ furosemide, bumetanide และ ethacrynic acid
3. Potassium-sparing diuretics ได้แก่ amiloride, triamterene และ spironolactone

ยาขับปัสสาวะอีก 2 กลุ่ม ได้แก่ carbonic anhydrase inhibitors เช่น acetazolamide และ osmotic diuretics เช่น mannitol ไม่ได้ถูกใช้เพื่อยาลดความดันโลหิต

Thiazides ทำให้เกิดการขับปัสสาวะได้โดยการยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมและคลอไรด์ที่ distal convoluted tubules

Loop diuretics จะยับยั้ง coupled transport ของโซเดียม โพแทสเซียม และคลอไรด์ ที่ thick ascending limb ของ loop of Henle แม้ว่ากลไกการลดความดันโลหิตของ loop diuretics ยังไม่ชัดเจน แต่จะเพิ่มการขับออกของโซเดียม โพแทสเซียม และแมกนีเซียม ออกมากับปัสสาวะ

สำหรับ potassium-sparing diuretics จะทำหน้าที่เป็น

aldosterone antagonists เช่น spironolactone หรือไม่ก็เป็น renal epithelial sodium channel antagonists เช่น triamterene ที่ส่วนปลายของ distal tubule และ collecting duct

พิษจากยาขับปัสสาวะที่พบบ่อยได้แก่ ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) มักเกิดภายใน 2 สัปดาห์แรกที่เริ่มกินยา พบมากกว่าร้อยละ 67 ของผู้ป่วยที่ไวต่อยานี้ ผู้สูงอายุ ผู้หญิง และผู้ที่ขาดสารอาหาร โดยยากกลุ่ม thiazides จะมีความเสี่ยงสูงกรณีที่มี severe hyponatremia (<120 mEq/L) อาจพบอาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน สับสน ชัก หรือโคม่า มีรายงานว่าอาจเกิดภาวะ osmotic demyelination syndrome ได้ขณะที่รักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำอย่างรวดเร็ว

สำหรับความผิดปกติของเกลือแร่อื่นที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาขับปัสสาวะ ได้แก่ โพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) และ แมกนีเซียมในเลือดต่ำ (hypomagnesemia) ซึ่งอาจทำให้เกิด ventricular dysrhythmias และ sudden death ได้ ในประเด็นนี้ยังคงมีการโต้แย้งกัน แม้วางยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่ามีความเสี่ยงมากน้อยเพียงใด แต่ควรที่จะตรวจและแก้ไขระดับโพแทสเซียมในเลือด ประเด็นนี้มีความสำคัญอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่สูงอายุ และผู้ป่วยที่ใช้ digoxin รวมด้วย ซึ่งในกรณีที่มีโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ทำให้เกิด dysrhythmias ได้ง่าย สำหรับ potassium-sparing diuretics อาจทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่มีไตบกพร่อง หรือมีการใช้ยาชนิดอื่นที่ทำให้เกิดโพแทสเซียมในเลือดสูงได้ เช่น angiotensin-converting enzymes inhibitors (ACEIs)

สำหรับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazides มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดน้ำตาลในเลือดสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ผู้ป่วยด้วยโรคเบาหวาน ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงนี้เป็นผลจากการที่ร่างกายขาดโพแทสเซียม (total body potassium stores) เนื่องจากการหลั่งอินซูลินขึ้นอยู่กับ transmembrane potassium fluxes ดังนั้นระดับโพแทสเซียมที่ลดลงจะทำให้อินซูลินถูกหลั่งออกมาลดลงด้วย ผลที่เกิดขึ้นจะขึ้นกับขนาดของยา และสามารถกลับเป็นปกติได้โดยการให้โพแทสเซียม หรือหยุดการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazides กรณีดังกล่าวทำให้มีการใช้ยากกลุ่มนี้เป็นชนิดแรกเฉพาะเพื่อรักษาผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ไม่ซับซ้อน

นอกจากนี้ยากกลุ่ม thiazides มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดยูริค ทำให้การตุนยูริคในเลือดสูง, นิ่วไต (renal calculi) และเก๊าต์ ซึ่งการเกิดกรตยูริคเป็นผลจากเมตาบอลิซึมของ purine ซึ่งจะกำจัดออกทางไต โดยขึ้นกับ intravascular และ urinary volume ยาขับปัสสาวะทำให้เกิดภาวะขาดสารน้ำ (volume depletion) โดยทำให้การกรองของกรตยูริคลดลง และเพิ่มการดูดกลับที่หลอดไตส่วนต้น (proximal tubule)

ปฏิกริยาอื่นๆที่พบได้ไม่บ่อยที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazides ได้แก่ ตับอ่อนอักเสบ ภาวะน้ำตาลในเลือด และความเสี่ยงของเลือด เช่น hypercoagulability, thrombocytopenia และ hemolytic anemia

แม้ว่ามีการใช้ยาชนิดนี้อย่างแพร่หลายแต่พบพิษเฉียบพลันจากกินยาเกินขนาดน้อยมาก อาการและอาการแสดงหลัก ได้แก่ GI distress, การขับปัสสาวะอย่างรวดเร็ว, hypovolemia, ความผิดปกติ

ของเกลือแร่ และ altered mental status ภาวะซั้บัสสระออกมากมักเป็นช่วงเวลาสั้นๆเนื่องจากระยะเวลาของการออกฤทธิ์สั้น และยาจะถูกกำจัดอย่างรวดเร็ว การประณินผู้ป่วยควรมุ่งเน้นเรื่องสารน้ำและเกลือแร่ ถ้าพบภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงควรนึกถึงผู้ที่กินยากลุ่ม potassium-sparing หรือผู้ที่ได้รับโพแทสเซียมเกินขนาด ซึ่งพบได้บ่อยกว่า ถ้าผู้ป่วยโคมาที่อาจเกิดจากได้รับยาซั้บัสสระเกินขนาดโดยที่น้ำและเกลือแร่ปกติ เชื่อกันว่าเกิดจากผลของยาโดยตรงและเกิด transient cerebral ischemia

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs)

ปัจจุบันยาในกลุ่ม ACEIs มีอยู่ 10 ชนิดที่ได้รับอนุญาตให้ใช้จาก US FDA ได้แก่ benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril และ trandolapril โดยทั่วไปแล้วยาในกลุ่มนี้ถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหาร ระดับยาในเลือดมีความเข้มข้นมากที่สุดภายใน 1-4 ชั่วโมง สำหรับยา enalapril และ ramipril เป็นยาที่ต้องผ่านการเปลี่ยนแปลงทางเคมีที่ตับก่อนเพื่อจะได้อยู่ในรูปของยาที่ออกฤทธิ์ได้ ยาเหล่านี้มักถูกกำจัดออกทางไต

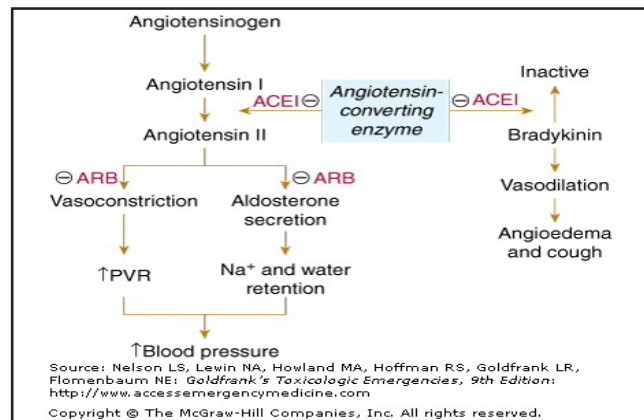
ยากลุ่ม ACEIs มีโครงสร้างแกนหลักเหมือนกันคือ 2-methyl propranolol-L-proline ซึ่งจับกับ active site ของ angiotensin-converting enzyme (ACE) โดยตรง พบที่ปอดและ vascular endothelium เป็นการยับยั้งการเปลี่ยน angiotensin I ไปเป็น angiotensin II เนื่องจาก angiotensin II เป็น potent vasoconstrictor และเป็นตัวกระตุ้นการหลั่ง aldosterone ดังนั้นจึงทำให้เกิดหลอดเลือดขยาย, peripheral vascular resistance ที่ลดลง, ความดันโลหิตที่ลดลง, cardiac output ที่เพิ่มขึ้น และมีความสัมพันธ์กับเลือดที่ไปเลี้ยงไต สมอง และหัวใจเพิ่มขึ้น

การที่มีความดันโลหิตลดลงอาจมีความรุนแรงได้ หลังจากผู้ป่วยเริ่มกินยา ทำให้เกิดอาการหน้ามืดเป็นลม และ cardiac ischemia ได้ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะ renovascular-induced hypertension และผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำจากการใช้ยาซั้บัสสระรวมด้วย อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยมักทนต่อยากลุ่มนี้ได้ดี เกิดผลข้างเคียงน้อยมาก ผลข้างเคียงได้แก่ มีผื่นขึ้น การรับรสผิดไป (dysgeusia), เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia), โพแทสเซียมในเลือดสูง, ไอเรื้อรัง และ angioedema เนื่องจากยากลุ่มนี้ขัดขวาง renin-angiotensin system ดังนั้นยากลุ่มนี้มีแนวโน้มที่จะมีผลต่อการเจริญเติบโตของตัวอ่อนในครรภ์จึงไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์

ACEIs-induced angioedema

Angioedema เป็นปฏิกิริยาอักเสบที่เพิ่ม capillary blood flow และ permeability ทำให้ interstitial fluid เพิ่มขึ้น ถ้าการอักเสบดังกล่าวเป็นเฉพาะในชั้น superficial dermis จะเกิดเป็น urticaria ถ้าการอักเสบเกิดในชั้นของ dermis ที่อยู่ลึกลงไปหรือชั้น subcutaneous จะเกิดเป็น angioedema ตามมา บริเวณที่พบบ่อยได้แก่ รอบตา รอบปาก หรือ oropharyngeal tissues อาการบวมนี้อาจเกิดขึ้นภายในไม่กี่นาที และทำให้เกิดภาวะทางเดินหายใจส่วนบนอุดตันตามมา จนเสียชีวิตในที่สุดได้ พยาธิกำเนิดของ angioedema ที่เกิดขึ้น

ภายหลังนั้นมีความเกี่ยวข้องกับ vasoactive substances หลายชนิด ได้แก่ histamine, prostaglandin D₂, leukotrienes และ bradykinin เนื่องจาก ACE จะไม่กระตุ้น bradykinin และ substance P ได้ ดังนั้นการยับยั้ง ACE จึงทำให้ bradykinin เพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นสาเหตุเบื้องต้นของการเกิด ACEI-induced angioedema และอาการไอได้ (รูปที่ 1) นอกจากนี้ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนว่าการเกิด ACEI-induced angioedema เป็นจาก IgE



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของ ACEI และ angiotensin II receptor blockers (ARB)

อุบัติการณ์ของภาวะ ACEI-induced angioedema มีประมาณร้อยละ 0.1 และเป็นอาการตอบสนองที่เกิดขึ้นเฉพาะผู้ป่วยบางราย 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่มีภาวะนี้มักเกิดขึ้นภายในไม่กี่ชั่วโมงหลังได้ยาครั้งแรก อีก 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่เหลือมักเกิดขึ้นภายในสัปดาห์แรก ส่วนผู้ป่วยที่เหลืออาจเกิดภาวะนี้ในช่วงเวลาใดก็ได้ของการรักษา หรืออาจพบหลังจากรักษาแล้วเป็นปึกที่ ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะดังกล่าว ได้แก่ เพศหญิง ชาวแอฟริกัน หรืออเมริกัน รวมทั้งผู้ป่วยที่มีประวัติของ idiopathic angioedema เป็นต้น

วิธีการรักษา ACEI-induced angioedema มีหลายวิธีทั้งขึ้นกับความรุนแรงและความรวดเร็วของอาการบวม อาการบวมมักพบที่บริเวณลิ้น ไซนัส และ oropharynx ดังนั้นจึงเน้นการดูแลทางเดินหายใจเป็นหลัก โดยใส่ท่อช่วยหายใจถ้าผู้ป่วยมีโอกาสที่จะเกิดปัญหาจากการหายใจ ถ้าบริเวณลิ้น ช่องปาก หรือคอหอยบวมรุนแรง อาจทำให้การใส่ท่อช่วยหายใจทางปากหรือทางจมูกยากยิ่งขึ้น ในกรณีนี้การทำ fiberoptic nasal intubation อาจเป็นทางเลือกที่ดีกว่าสำหรับทางเลือกอื่น เช่น retrograde intubation โดยใช้ guidewire ทะลุผ่าน cricothyroid membrane และการทำ emergency cricothyrotomy เป็นทางเลือกหนึ่งที่ต้องพิจารณาทำ สิ่งที่สำคัญที่สุดในการดูแลทางเดินหายใจผู้ป่วยที่มีภาวะ ACEI-induced angioedema ก็คือการประเมินความเสี่ยงของภาวะทางเดินหายใจอุดกั้นตั้งแต่เริ่มแรก และให้การรักษาที่รวดเร็วก่อนที่จะเกิดการบวมที่รุนแรงจนอุดกั้นทางเดินหายใจ

แม้ว่า ACEI-induced angioedema ไม่ได้เป็นการตอบสนองที่เกิดจาก IgE และการรักษาด้วยยาที่มีผลต่อ allergic cascade เช่น การให้ epinephrine, diphenhydramine และ steroids อาจจะไม่ได้ผลดี อย่างไรก็ตามถ้าประวัติผู้ป่วยไม่ชัดเจนก็ควรรักษาด้วยยาเหล่านี้ด้วย เนื่องจากผู้ป่วยอาจเป็นจาก severe IgE-mediated allergic reaction ได้

ในผู้ป่วยที่มีอาการของ angioedema น้อย หรือหายไปอย่างรวดเร็ว ควรสังเกตอาการต่ออีกระยะหนึ่งเพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยจะไม่กลับมามีอาการอีก การรักษาที่เหมาะสมควรให้ antihistamine และ corticosteroids โดยให้กินในระยะเวลาสั้นๆ ผู้ป่วยเหล่านี้ควรแนะนำให้หยุดใช้ยาในกลุ่ม ACEIs ตลอดไป และเปลี่ยนเป็นยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น

Toxicology

พิษจากยา ACEIs เกินขนาดมีข้อมูลจำกัด แม้ว่าจะมีรายงานตีพิมพ์ แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการแสดงของพิษจากการกินยาอื่นรวมด้วย ซึ่งอาจพบความดันโลหิตต่ำได้ในผู้ป่วยเหล่านี้ แต่มีรายงานพบผู้เสียชีวิตน้อยมากจากการกินยา ACEI เพียงอย่างเดียว ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการแม้ว่าจะมีระดับยาในเลือดสูง

การรักษาเป็นแบบประคับประคอง และหาว่ามีกรกินยาอย่างอื่นรวมด้วยหรือไม่ ซึ่งอาจทำให้เกิดพิษมากกว่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาลดความดันโลหิตกลุ่ม β -adrenergic antagonists และ calcium channels blockers นอกจากนี้การให้ activated charcoal เพียงอย่างเดียวเป็นการทำ GI decontamination ที่เพียงพอสำหรับผู้ป่วยส่วนใหญ่ การให้สารน้ำ crystalloid แบบ bolus ทางหลอดเลือดสามารถแก้ไขภาวะความดันโลหิตต่ำที่ได้ผลดี และมีน้อยรายที่ต้องให้ catecholamines

การใช้ naloxone อาจให้ผลดีในการแก้ภาวะความดันโลหิตต่ำจากยา ACEIs แต่ก็มีบางการศึกษาพบว่า naloxone ไม่ได้ผล เนื่องจาก ACEIs อาจยับยั้ง metabolism ของ enkephalins และทำให้ฤทธิ์ของ opioid มากขึ้น ทำให้ความดันโลหิตลดลงด้วย แม้ว่าการใช้ naloxone ในผู้ป่วยที่ได้รับ ACEIs เกินขนาดยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่ naloxone อาจช่วยลดการใช้สารน้ำ crystalloid หรือ vasopressors จำนวนมากได้ ดังนั้นจึงควรพิจารณาใช้ naloxone ในการรักษาผู้ป่วยด้วย

Angiotensin II receptor blockers (ARBs)

ARBs ถูกนำมาใช้ครั้งแรกในปี ค.ศ.1995 และในปัจจุบันยาในกลุ่มนี้มีทั้งหมด 6 ชนิดที่จำหน่ายในสหรัฐอเมริกา ยาเหล่านี้ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้อย่างรวดเร็วจนได้ความเข้มข้นสูงสุดในเลือดในเวลา 1-4 ชั่วโมง หลังจากนั้นยาจะถูกกำจัดออกทางอุจจาระโดยไม่เปลี่ยนแปลงหรือผ่านการเปลี่ยนแปลงทางเคมีที่ตับ โดยผ่าน oxidation system หลายขั้นตอนจนถูกกำจัดออกมาในน้ำดี

แม้ว่ายาเหล่านี้คล้ายคลึงกับ ACEIs ที่สามารถลดผลของ angiotensin II มากกว่าลดการสร้าง angiotensin II แต่ยาเหล่านี้ทำหน้าที่ antagonizing angiotensin II ที่ type 1 angiotensin receptor (AT-1) ลักษณะเช่นนี้ทำให้ยาที่ยับยั้ง vasoconstrictive effect และ aldosterone-promoting effect ของ angiotensin II และลดความดันโลหิตโดยการลดการทำงานของ sympathetic และ renin-angiotensin systems นอกจากนี้ยาในกลุ่มนี้ไม่ได้ขัดขวางการทำลาย bradykinin ดังนั้นจึงลดความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียง เช่น อาการไอ หรือ angioedema อย่างไรก็ตามยังมีรายงานผู้ป่วยที่มี angioedema จากการใช้ยาในกลุ่ม ARBs

ยาในกลุ่ม ARBs ไม่ควรใช้กับหญิงตั้งครรภ์เนื่องจากมีความเป็นไปได้ว่าจะมีผลต่อตัวอ่อนในครรภ์ นอกจากนี้พบผู้ป่วยร้อยละ 1 มีภาวะ orthostatic hypotension หลังจากเริ่มใช้ยาครั้งแรก

มีรายงานการใช้ยาในกลุ่มนี้เกินขนาดเพียงเล็กน้อยที่ถูกตีพิมพ์ อาการและอาการแสดงข้างเคียงพบว่ามี orthostatic หรือ absolute hypotension รวมทั้งอาจพบใจสั่น เหงื่อแตก วิงเวียนศีรษะ ซึมหรือสับสนได้ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากยาน้อย การรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำ อาจให้สารน้ำ crystalloid ทางหลอดเลือดเพียงอย่างเดียว

ในรายที่มีอาการรุนแรง การแก้ไขภาวะความดันโลหิตต่ำ อาจต้องใช้ยาเพิ่มความดันโลหิตในการรักษา

สรุป

ในปัจจุบัน มียาหลายชนิดที่ใช้สำหรับรักษาโรคความดันโลหิตสูงเรื้อรัง ได้แก่ central acting drugs, other sympatholytics, direct vasodilators, diuretics, ACEIs และ ARBs ไม่พบการเกิดพิษที่รุนแรง ยา ACEIs และ ARBs อาจทำให้เกิดพิษที่รุนแรงได้ การดูแลรักษาผู้ป่วยที่กินยาเหล่านี้เกินขนาดควรทำ GI decontamination ได้แก่ การให้ activated charcoal, hemodynamic monitoring, การให้สารน้ำและ catecholamines ส่วน naloxone อาจพิจารณาใช้กับผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากยา clonidine หรือ ACEIs แต่ผลที่ได้ไม่แน่นอน สำหรับการให้ sodium nitroprusside อาจทำให้เกิดพิษจาก cyanide ได้ถ้าให้ยาในอัตราที่เกินระดับ thiosulfate ที่สะสมในร่างกาย แมวภาวะเป็นพิษจาก cyanide อาจป้องกันได้ด้วยการให้ sodium thiosulfate แต่ภาวะเป็นพิษจาก thiocyanate อาจเกิดขึ้นได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. DeRoos FJ. Other antihypertensives. 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. 914-24.
2. Richardson WH, Betten DP, Williams SR, Clark RF. Nitroprusside, ACE inhibitors, and other cardiovascular agents. In: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, editors. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 983-99.



การรักษา (ต่อจากหน้า 12)

การรักษา sulfhemoglobinemia คือการรักษาแบบประคับประคอง และออกห่างจากสารพิษ sulfhemoglobin จะถูกกำจัดออกจากร่างกายก็ต่อเมื่อเม็ดเลือดแดงสิ้นอายุขัย จึงไม่มี antidote

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Price D. Methemoglobin inducers. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1734-45.
2. Farmer BM, Nelson LS. Dysmethemoglobinemias. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD, editors. Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2010. p. 1326-30.



Tax Case Conference

Sulfhemoglobinemia



แพทย์หญิง นวพร อิศวัตกิตติสกุล *

*แพทย์ประจำบ้านสาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ชินัย วนานาเขต

หญิงไทย อายุ 16 ปี ภูมิลำเนาสมุทรปราการ

อาการสำคัญ: หายใจไม่อิ่มมากขึ้น 1 วัน

ประวัติปัจจุบัน: 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล รู้สึกเหนื่อยมากขึ้น เดินขึ้นบันได 1 ชั้นครึ่งแล้วเหนื่อย ทำกิจวัตรประจำวันแล้วเหนื่อย (FC III) ไม่ไอ ไม่มีน้ำมูก ไม่มีไข้ ไม่มี PND/orthopnea ไม่มีขาบวม เริ่มสังเกตว่าเขียวขึ้น

1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล บัสสาวะขุ่นแสบขัด มีไข้ ตัวเขียว ไปตรวจโรงพยาบาลศูนย์ (ตามพ่อแม่ออกไปเยี่ยมบ้าน) พบเป็นกระเพาะปัสสาวะอักเสบ ได้ IV ATB 4 วัน ส่วนเรื่องเขียวส่งตรวจ CBC ปกติ, echocardiogram: no valvular defect, normal liver function ยังไม่ได้ทำอะไรเพิ่มเติม

1 วันก่อนมาโรงพยาบาล เหนื่อยหอบมากขึ้น อยู่เฉยๆก็เหนื่อย รู้สึกตัวเขียวมากขึ้น จึงมาตรวจ

ตรวจร่างกาย: GA: A Thai female, cyanotic, good consciousness
V/S: BP108/58 mmHg, HR 96/min, RR 24/min, BT 36.5 °C, SaO₂ 74% (room air), 84% (mask with bag 10 LPM)
Skin: no rash, no petechiae, no clubbing finger
HEENT: not pale, anicteric sclera, central cyanosis, no OC, no OHL
Lungs: clear, no adventitious sound
Heart: normal S1S2, no murmur
Abdomen: soft, not tender, no hepatosplenomegaly
Extremities: no edema
Neurological: grossly intact

Central cyanosis ของผู้ป่วยรายนี้เกิดจากสาเหตุอะไรได้บ้าง ?

ผู้ป่วยรายนี้มีอาการเหนื่อยและเขียว โดยทั่วไปต้องคิดถึงสาเหตุที่พบได้บ่อย ได้แก่

o Decreased SaO₂

- Decreased atmospheric pressure—high altitude
- Impaired pulmonary function เช่น COPD, pneumonia
- Anatomic shunts เช่น cyanotic congenital heart disease
- Hemoglobin with low affinity for oxygen เช่น Hb Kansas

o Hemoglobin abnormalities (dyshemoglobinemia)

- Methemoglobinemia—hereditary, acquired
- Sulfhemoglobinemia—acquired

จากประวัติและการตรวจร่างกายไม่พบว่ามีความผิดปกติของระบบหัวใจและปอดที่จะสามารถทำให้ปริมาณออกซิเจนในเลือดต่ำจริง และเมื่อให้ออกซิเจนไปแล้วไม่สามารถแก้ไขภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำได้ จึงนึกถึงภาวะที่มีความผิดปกติของฮีโมโกลบินมากกว่า

DYSHEMOGLOBINEMIA

เป็นภาวะที่ฮีโมโกลบินไม่สามารถขนส่งออกซิเจนได้ ได้แก่ carboxyhemoglobinemia, sulfhemoglobinemia, methemoglobinemia แต่ผู้ป่วยรายนี้มาโรงพยาบาลด้วยภาวะเขียว (cyanosis) ซึ่งไม่พบใน carboxyhemoglobinemia จึงขอกล่าวถึงแค่เพียงสองประเภทหลังเท่านั้น

Methemoglobinemia

ในภาวะปกติส่วนของเหล็กที่อยู่ใน deoxyhemoglobin จะอยู่ในรูปของ ferrous (Fe²⁺) แต่เมื่อพบกับ oxidizing agent จะทำให้ ferrous (Fe²⁺) เกิดการจ่ายอิเล็กตรอนกลายเป็น ferric (Fe³⁺) ซึ่งฮีโมโกลบินที่มี ferric นี้จะไม่สามารถจับกับออกซิเจนได้และเรียกฮีโมโกลบินนี้ว่า methemoglobin

โดยทั่วไปเราสามารถพบ methemoglobin ในร่างกายมนุษย์ได้ 1-2% ซึ่งเมื่อเลือดแดงมีความสามารถในการกำจัด methemoglobin โดยมีสารที่ให้อิเล็กตรอนแก่ Fe³⁺ เพื่อเปลี่ยนกลับเป็น Fe²⁺ ได้แก่

1. NADH ซึ่งได้มาจาก Embden-Meyerhof glycolytic pathway โดยให้อิเล็กตรอนผ่านเอนไซม์ cytochrome b₅ reductase ซึ่งเป็นส่วนหลักที่สำคัญมากถึง 95% ในการเปลี่ยน ferric เป็น ferrous

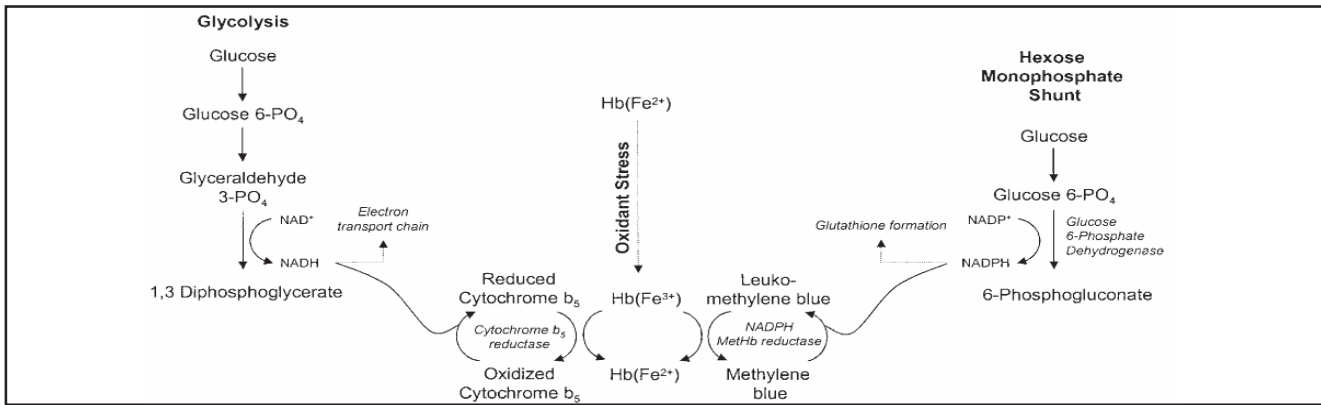
2. NADPH ซึ่งได้มาจาก hexose monophosphate shunt pathway ให้อิเล็กตรอนผ่านเอนไซม์ NADPH methemoglobin reductase ผู้ป่วยที่เป็น G6PD deficiency จะเกิด methemoglobinemia ได้เท่ากับคนปกติเพราะ pathway ที่ให้ NADPH ไม่ใช่ pathway หลัก แต่เป็น pathway สำคัญในการให้สารเพื่อกำจัดพิษ ดังรูปที่ 1

สาเหตุ

o Hereditary: hemoglobin M, cytochrome b₅ reductase deficiency (homozygote and heterozygote)

o Acquired:

- Medication ได้แก่ amyl and sodium nitrite, benzocaine, dapsone, lidocaine, nitric oxide, nitroglycerin, nitroprusside, phenacetin, phenazopyridine, prilocaine (local anesthetic),



รูปที่ 1 Pathway การเกิด methemoglobinemia

quinones (chloroquine, primaquine), sulfonamides (sulfanilamide, sulfathiazide, sulfapyridine, sulfamethoxazole)

- Other xenobiotics ได้แก่ aniline dye derivatives (shoe dyes, marking inks), butyl nitrite, chlorobenzene, fires (heat-induced denaturation), food adulterated with nitrites, food high in nitrates, isobutyl nitrite, naphthalene, nitrates, nitrites, nitrophenol, nitrous gases (seen in arc welders), silver nitrate, trinitrotoluene, well water (nitrates)

อาการและอาการแสดงทางคลินิก

เนื่องจาก methemoglobin ไม่สามารถจับกับออกซิเจนได้ และยังทำให้ฮีโมโกลบินปกติปล่อยออกซิเจนให้แก่เนื้อเยื่อร่างกายยากขึ้น ทำให้เกิดอาการต่างๆที่เกิดจากเนื้อเยื่อขาดออกซิเจน โดยจะเริ่มแสดงอาการเมื่อระดับของ methemoglobin มากกว่า 20% ของฮีโมโกลบินปกติ และจะพบภาวะเขียวเมื่อ methemoglobin 1.5 g/dL (เท่ากับ ประมาณ 10%) ซึ่งระดับของ methemoglobin ที่ต่างกัน จะทำให้มีอาการและอาการแสดงต่างกันดังตารางต่อไปนี้

Methemoglobin Concentration (%)	Signs and Symptoms
1- <3	(Normal) None
3-15	Possibly none, slate gray cutaneous coloration, pulse oximeter will read low SaO ₂
15-19	Cyanosis, chocolate brown blood
20-49	Dyspnea, exercise intolerance, headache, fatigue, dizziness, syncope, weakness
50-69	Tachypnea, metabolic acidosis, dysrhythmias, seizures, CNS depression, coma
>70	Grave hypoxic symptoms, death

ในผู้ป่วยที่มีปัญหาในการแลกเปลี่ยนออกซิเจนรวมด้วย (เช่น COPD, heart failure, anemia) อาจทำให้อาการของโรคแยกวาดคนทั่วไปเมื่อเทียบจากปริมาณของ methemoglobin ที่เท่ากัน

การวินิจฉัย
จะสงสัยภาวะ methemoglobinemia ในผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะเขียวที่เมื่อได้รับออกซิเจนแล้วอาการไม่ดีขึ้น ในระดับความอิ่มตัวของออกซิเจนจากปลายนิ้วที่เท่ากัน ผู้ป่วย methemoglobinemia มักมีอาการน้อยกว่าคนไข้ที่เหนื่อยจากการขาดออกซิเจน (เพราะ deoxyhemoglobin 5 g/dL ถึงจะทำให้เกิดภาวะเขียว) เนื่องจาก methemoglobin สามารถตรวจพบได้ที่มีความยาวคลื่นเดียวกับ oxyhemoglobin จึงอาจพบภาวะระดับความอิ่มตัวของออกซิเจนจากปลายนิ้วมีค่าสูงกว่าความเป็นจริงได้ เมื่อเจาะ blood gas จะพบว่าสีของเลือดเป็นสีน้ำตาลช็อคโกแลต มีค่า pO₂ ปกติ calculated SaO₂ สูงกว่าปกติ และไม่เท่ากับ SaO₂ จากปลายนิ้ว ปัจจุบันได้มีการพัฒนาเครื่อง pulse co-oximeter ซึ่งสามารถวัด oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin,

carboxyhemoglobin และ methemoglobin ได้

ผู้ป่วยรายนี้ได้ตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ มีผลดังนี้:

- Sulfhemoglobin (SHb) high (ค่าปกติ 0-1%)
- Methemoglobin ไม่สามารถตรวจได้เนื่องจากเลือดมีค่า SHb สูงมาก ซึ่ง interfere ต่อการทดสอบ
- ABG on O₂ mask with bag 10 LPM: pH 7.435, pCO₂ 31.8, pO₂ 138, SaO₂ 92%

Sulfhemoglobinemia

ภาวะนี้พบได้ค่อนข้างน้อย เกิดขึ้นเมื่ออะตอมของ sulfur จับกับวงของ porphyrin บน heme ทำให้ ferrous เปลี่ยนเป็น ferric เกิดเป็น sulfhemoglobin

สารที่เป็นเหตุทำให้เกิดภาวะ sulfhemoglobinemia นี้คล้ายกับสารที่ทำให้เกิดภาวะ methemoglobinemia ได้แก่ สารกลุ่ม nitrate, sulfur compound

อาการและอาการแสดงจะคล้ายกับภาวะ methemoglobinemia แต่จะไม่รุนแรงเท่า เนื่องจาก sulfhemoglobin จะทำให้ฮีโมโกลบินตัวปกติปล่อยออกซิเจนง่ายขึ้น (oxygen dissociation curve shifted rightward)

เนื่องจาก sulfhemoglobin นั้นมีสีเข้มกว่า ภาวะเขียวเกิดขึ้นได้เมื่อระดับมีเพียง 0.5 g/dL เมื่อเจาะเลือดจะพบเลือดสีเขียวเข้มปนดำ และค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนปลายนิ้วอาจต่ำกว่าความเป็นจริงได้ การวินิจฉัยจึงทำได้ค่อนข้างยาก และเครื่อง pulse co-oximeter ไม่สามารถแยก methemoglobin ออกจาก sulfhemoglobin ได้

สาเหตุการเจ็บป่วยของผู้ป่วยรายนี้ คาดว่าน่าจะเกิดจากสารเคมีบางชนิด ที่ใช้ในร้านเสริมสวยของผู้ป่วย

การรักษา

การรักษาหลักเป็นการรักษาแบบประคับประคอง เพื่อให้ ออกซิเจนไปสู่เนื้อเยื่อได้มากที่สุด

1. ประเมิน airway, breathing และ circulation
2. ให้ออกซิเจน, ติดตามระดับ SaO₂, ทำ ECG
3. ออกจากแหล่งปนเปื้อนสารพิษ
4. Decontamination เฉพาะในกรณีที่เกิดอย่างคงได้รับสารพิษอยู่ ถ้าได้รับพิษทางการกิน ให้ทำการล้างท้องหรือให้ activated charcoal
5. ถ้าเป็นภาวะ methemoglobinemia ให้ 1% methylene blue เฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการ หรือมีระดับ methemoglobin มากกว่า 25% (initial dose: 1-2 mg/kg IV นาน 15 นาที) หลังให้อาการควรดีขึ้นในประมาณ 20 นาที

มีต่อหน้า 10