





**ศูนย์พิษวิทยา**  
(Ramathibodi Poison Center)

ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ  
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี  
มหาวิทยาลัยมหิดล  
Hotline: 1367 (30 คู่สาย)  
โทรสาร: 0-2201-1084 กด 1  
Email: poisrequest@hotmail.com  
Website: PoisonCenter.mahidol.ac.th  
LINE ID: poisrequest

**กิจกรรมของศูนย์ฯ**  
(เปิดบริการ 24 ชั่วโมง)

1. ให้บริการทางการแพทย์เกี่ยวกับข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาคลินิก วิถีวินิจัย รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเป็นพิษจากยาและสารเคมี แก่แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์และประชาชนทั่วไป ทั้งทางโทรศัพท์ โทรสาร จดหมาย และ Internet
2. ให้บริการค้นข้อมูลเกี่ยวกับยา 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**

ศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล

**กองบรรณาธิการ**

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุภาวรียา ตระกูลศรีชัย  
อาจารย์นายแพทย์สทภูมิ ศรีสุมะ  
พันตรีนายแพทย์กิติศักดิ์ แสนประเสริฐ  
จากรุวรรณ ศรีอากา  
อัฉรวา ทองภู  
สุนันท์ วงศ์วิเศษ  
ภาณี ฤทธิเลิศ  
จิตราภรณ์ จันเขียว  
อัญรินทร์ วีรวฒน์ธีระ

# จูลสารพิษวิทยา

## สมัครสมาชิกจูลสาร

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

**หรือ 250 บาท/3 ปี**

ชื่อ.....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....

ตำแหน่ง/หน้าที่รับผิดชอบ.....

ตั้งแต่วันที่.....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)

๐๒๖๔๔๕๘๗-๕

# ภาวะหัวใจหยุดเต้นในผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ

แพทย์หญิงพลอยไพลิน รัตนสัญญา\*

\*แพทย์ประจำบ้านต่อยอด อนุสาขาเวชศาสตร์พิษวิทยาและพิษวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกุล

ภาวะหัวใจหยุดเต้นที่มีสาเหตุจากการได้รับสารพิษ เป็นภาวะที่พบได้บ่อย และมีข้อสงสัยเกี่ยวกับความสำคัญของการรักษาที่มุ่งเน้นการรักษาไปที่การให้ยาต้านพิษซึ่งไม่ใช่สิ่งที่ถูกต้อง ดังนั้นทางสมาคมโรคหัวใจแห่งอเมริกา (American Heart Association) จึงได้ค้นคว้ารวบรวมข้อมูลแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจหยุดเต้นจากการรับสารพิษ โดยอ้างอิงตามแนวทางของการช่วยเหลือกู้ชีพทั้งขั้นพื้นฐาน (basic life support, BLS) และขั้นสูง (advanced cardiac life support, ACLS) ของสมาคมโรคหัวใจแห่งอเมริกา ที่เผยแพร่ในปี ค.ศ.2010 ในส่วนของการให้ยาต้านพิษนั้น เนื่องจากยังไม่มียาวิจัยในมนุษย์ที่เกี่ยวข้องกับเรื่องนี้โดยตรง ดังนั้นการให้คำแนะนำในการดูแลรักษาจึงอาศัยความเห็นของผู้เชี่ยวชาญเป็นส่วนใหญ่

เมื่อให้การกู้ชีพแล้วผู้ป่วยกลับมามีหัวใจเต้น หรือคล่าได้ชีพจร ให้รีบปรึกษาผู้เชี่ยวชาญทางพิษวิทยา เพื่อให้การรักษาที่จำเพาะเจาะจงต่อไป

## การประเมินขั้นแรกในผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษที่มีอาการรุนแรง

1. เริ่มต้นด้วยการดูแลแก้ไขปัญหาทงเดินหายใจ การหายใจและระบบไหลเวียนโลหิต ร่วมกับประเมินอาการตามระบบอื่นๆอย่างรวดเร็ว เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษอาการจะทรุดลงอย่างรวดเร็วได้

2. ในเรื่องการทำให้ GI decontamination เช่น NG lavage และ whole bowel irrigation ทางสมาคมโรคหัวใจแห่งอเมริกาให้ความสำคัญเห็นว่ามีความสำคัญน้อยในการรักษาผู้ป่วยที่อยู่ในระดับรุนแรง แต่สำหรับการให้ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) นั้นควรให้โดยเฉพาะในรายที่กินสารที่มีความรุนแรงและอาจทำให้เสียชีวิตได้ แต่มีข้อห้ามให้ผงถ่านกัมมันต์ ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับสารกัดกร่อนที่เป็น กรด/ด่าง โลหะ และสารประกอบกลุ่ม hydrocarbon

สารพิษที่เป็นปัญหาที่พบบ่อย และมีการรักษาที่จำเพาะโดยเฉพาะยาต้านพิษ และมีข้อสรุปดังต่อไปนี้

## ภาวะสารกลุ่ม Opioids เป็นพิษ

- กรณีผู้ป่วยมีภาวะหัวใจหยุดเต้นจากสารกลุ่ม opioids เกินขนาด ไม่แนะนำให้ยาต้านพิษในระหว่าง CPR การรักษาในภาวะนี้ให้รักษาตามแนวทาง BLS & ACLS

- กรณีผู้ป่วยไม่มีภาวะหัวใจหยุดเต้น มีแต่ปัญหาการหายใจ ควรให้การรักษาดังต่อไปนี้

1. ให้ช่วยหายใจ โดยวิธี bag mask ventilation หลังจากนั้นให้ naloxone หากไม่ตอบสนองต่อการให้ naloxone ควรพิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจ (class I, LOE A)

2. พิจารณาให้ naloxone ซึ่งเป็นยาต้านพิษในภาวะ opioid overdose โดยเริ่มให้ในขนาด 0.04-0.4 มิลลิกรัม หากไม่ตอบสนองสามารถเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าจนถึงขนาด 2 มิลลิกรัม โดยสามารถให้ naloxone ได้ทั้งทางหลอดเลือดดำ (intravenous), การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular) หรือใส่ทางท่อช่วยหายใจ ยา naloxone ออกฤทธิ์ภายใน 2-3 นาที โดยระยะเวลาการออกฤทธิ์ประมาณ 45-70 นาที ดังนั้นในผู้ป่วยที่การหายใจกลับมาเป็นปกติหลังจากได้ naloxone ควรต้องเฝ้าระวังการหายใจอย่างใกล้ชิด เพราะอาจมีการหายใจกลับมาเป็นใหม่เนื่องจาก naloxone หดฤทธิ์ ในระหว่างการให้ naloxone อาจมีภาวะอันไม่พึงประสงค์ได้แก่ภาวะ opioid withdrawal ได้

## ภาวะยากกลุ่ม Benzodiazepines เป็นพิษ

- กรณีผู้ป่วยมีภาวะหัวใจหยุดเต้น ไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยาต้านพิษคือ flumazenil ในระหว่างการ CPR ให้การรักษาตามแนวทาง BLS & ACLS

- กรณีผู้ป่วยไม่มีภาวะหัวใจหยุดเต้น จะให้ flumazenil เมื่อมีข้อบ่งชี้คือ เมื่อเกิดภาวะกตการหายใจในกรณีที่เกิดจากการใช้ยากกลุ่ม benzodiazepines เกินขนาดในระหว่างการทำหัตถการ

## ข้อห้ามใช้

- ผู้ป่วยที่มีภาวะซึมโดยไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด
- ผู้ป่วยที่มีภาวะติดยากกลุ่ม benzodiazepines
- ผู้ป่วยที่กินยาเกินขนาดหลายชนิด เพราะเพิ่มโอกาสเกิดการชักได้

## ภาวะยากกลุ่ม Beta blockers เป็นพิษ

- กรณีผู้ป่วยมีภาวะหัวใจหยุดเต้น ไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยาต้านพิษในระหว่างการ CPR ให้การรักษาตามแนวทาง BLS & ACLS

- กรณีผู้ป่วยไม่มีภาวะหัวใจหยุดเต้น แต่มีปัญหา hemodynamic

instability เช่น หัวใจเต้นช้า หรือความดันโลหิตต่ำจนเกิดภาวะช็อก ซึ่งโดยปกติการให้ vasopressor เพียงอย่างเดียวอาจไม่ตอบสนอง จึงให้คำแนะนำในการรักษา ดังนี้

1. พิจารณาให้ glucagon ซึ่งจะช่วยให้เพิ่ม contractility ต่อ myocyte แต่ในระหว่างให้อาจมีผลข้างเคียงคือ มีอาการคลื่นไส้ อาเจียนค่อนข้างมาก และควรหลีกเลี่ยงการให้ยาพร้อมกับ dopamine เพราะงานวิจัยในสัตว์ทดลองพบว่า การให้ dopamine ร่วมกับ glucagon จะทำให้ประสิทธิภาพของ glucagon ลดลง

2. พิจารณาให้ insulin (class IIb, LOE C) งานวิจัยในสัตว์ทดลองพบว่า การให้ insulin ช่วยเพิ่มการนำพลังงานไปใช้ของกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งช่วยทำให้การเต้นของหัวใจและความดันโลหิตดีขึ้น โดยขนาดของ insulin ที่ให้ 1 unit/kg เป็น bolus dose หลังจากนั้นให้ในขนาด 0.5-1 unit/kg/hr ร่วมกับการให้ 0.5 g/kg/hr ของ dextrose ร่วมกัน โดยต้องการให้ระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ที่ 100-250 mg/dL และต้องระวังภาวะ hypokalemia ที่อาจเกิดขึ้นได้ ดังนั้นต้องรักษาระดับโพแทสเซียมในเลือดให้อยู่ที่ 2.5-2.8 mEq/L

3. การให้ calcium ควรพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกทุกราย นอกจากนี้ต้องเจาะวัดระดับ ionized calcium ในเลือด โดยต้องให้อยู่ในระดับไม่เกิน 2 เท่าของค่าปกติ

4. ถ้ายังมีภาวะ shock ที่ให้การรักษาด้วยยาทั้งหมดแล้วยังไม่ดีขึ้น พิจารณาการรักษา เช่น

- Intra-aortic balloon pump (IABP) หรือ extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

- Intravenous lipid fat emulsion

### ภาวะยากลุ่ม Calcium channel blockers เป็นพิษ

- กรณีผู้ป่วยมีภาวะหัวใจหยุดเต้น ไม่แนะนำให้การรักษาด้วยยาต้านพิษในระหว่าง CPR ให้การรักษาตามแนวทาง BLS & ACLS

- กรณีผู้ป่วยไม่มีภาวะหัวใจหยุดเต้น แต่มีภาวะ hemodynamic instability เช่น ภาวะช็อก หรือ unstable bradycardia พิจารณาให้การรักษาตามแนวทางดังต่อไปนี้

1. High dose insulin ช่วยทำให้ hemodynamic stability และเพิ่ม survival rate (class IIb, LOE B)

2. แนะนำให้ calcium ในภาวะ hemodynamic instability (class IIb, LOE C)

3. การรักษาโดยการให้ glucagon นี้ประโยชน์ยังไม่ชัดเจน

### ภาวะยา Digoxin และสารกลุ่ม Cardiac glycosides เป็นพิษ

- กรณีผู้ป่วยมีภาวะหัวใจหยุดเต้น ไม่แนะนำให้ยาต้านพิษในระหว่าง CPR แนะนำให้การรักษาตาม BLS & ACLS

- กรณีผู้ป่วยไม่มีภาวะหัวใจหยุดเต้น แต่มีปัญหา hemodynamic instability เนื่องจาก digoxin ทำให้เกิดภาวะ severe bradycardia และ life threatening cardiac arrhythmia ได้ ควรให้ anti-digoxin Fab antibodies ในผู้ป่วยทุกราย โดยมีข้อบ่งชี้ดังนี้

- hemodynamic instability และ life threatening cardiac arrhythmia (class I, LOE B)

- ระดับโพแทสเซียมในเลือดมากกว่า 5 mEq/L

### ภาวะสาร Cocaine เป็นพิษ

- กรณีผู้ป่วยมีภาวะหัวใจหยุดเต้น ไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยาต้านพิษในระหว่างการ CPR แนะนำให้การรักษาตาม BLS & ACLS

- กรณีผู้ป่วยไม่มีภาวะหัวใจหยุดเต้น อาจมีอาการเป็นพิษจาก cocaine ได้หลายระบบ เนื่องจาก cocaine เป็นสารกลุ่ม CNS stimulation ทำให้มีภาวะ tachycardia และ hypertension และนอกจากนี้ยังทำให้เกิดภาวะ acute coronary syndrome ซึ่งทำให้เกิดหลอดเลือดตีบ (vasoconstriction) และอาจเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ เนื่องจากทำให้ sodium channel blockage ออกฤทธิ์เป็น class 1c เกิด wide complex tachycardia ได้ ควรให้ยากกลุ่มต่อไปนี้เป็น alpha blockers (phentolamine), benzodiazepines (lorazepam, diazepam), calcium channel blockers (verapamil), morphine, sublingual nitroglycerine เพื่อควบคุมภาวะ hypertension, tachycardia และ agitation และพบว่าไม่มียาในกลุ่มใดที่มีคุณสมบัติเหนือกว่ากัน (class IIb, LOE B)

ในกรณีที่มีภาวะ hypertension หรือ chest discomfort การให้ benzodiazepines, nitroglycerine, morphine พบว่ามีประโยชน์ (class IIa, LOE B)

การรักษาภาวะ acute coronary syndrome ที่เกิดภาวะ vasoconstriction พบว่าการให้ morphine, nitroglycerine หรือ verapamil จะช่วยลดภาวะ vasoconstriction แต่การให้ labetalol หรือ propranolol นอกจากไม่ช่วยลดภาวะนี้แล้วยังทำให้ vasoconstriction แย่ลง ดังนั้นแนวทางการรักษาภาวะ acute coronary syndrome ที่มีสาเหตุจาก cocaine ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากกลุ่ม beta blockers (class IIb, LOE C)

หากเกิดภาวะ wide complex tachycardia ควรให้การรักษา ดังต่อไปนี้

- Sodium bicarbonate solution (8.4%, 1 mEq/mL) IV bolus สามารถให้ซ้ำได้จนกว่า hemodynamic จะดีขึ้นหรือ QRS complex กว้างน้อยกว่าหรือเท่ากับ 120 ms แนวทางการให้การรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีสาเหตุจาก sodium channel blockers ไม่แนะนำให้ lidocaine อีกต่อไป

### ภาวะยากกลุ่ม Cyclic antidepressants เป็นพิษ

ยากกลุ่ม cyclic antidepressants ยับยั้ง sodium channel จึงทำให้เกิดภาวะ hypotension และเกิดภาวะ wide complex arrhythmia

กรณีผู้ป่วยมีภาวะหัวใจหยุดเต้นในระหว่างการกู้ชีพ ควรพิจารณาให้ยาต้านพิษ คือ sodium bicarbonate ด้วยเสมอ (class IIb, LOE C) โดยควรต้องวัดระดับโซเดียมและค่า pH ในเลือด ควรหลีกเลี่ยงไม่ให้โซเดียมมากกว่า 155 mEq/L หรือภาวะ alkalemia pH ไม่ควรเกิน 7.55

### ภาวะยาชาเฉพาะที่ (Local anesthetics) เป็นพิษ

ภาวะเป็นพิษที่เกิดขึ้นคือมีอาการชักไม่หยุดและเกิด rapid cardiovascular collapse ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะ cardiac arrest

การศึกษาในสัตว์ทดลอง และจาก case report สนับสนุนว่าการให้ intravenous lipid fat emulsion สามารถช่วยลดภาวะเป็นพิษในกล้ามเนื้อหัวใจได้

ใน case report ที่เป็นผู้ป่วยที่มี prolong cardiac arrest จากยาชาเฉพาะที่ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการ CPR หลังจากให้ intravenous lipid fat emulsion พบว่ามีอาการกลับมาของสัญญาณชีพ (return of spontaneous circulation, ROSC) โดยขนาดยาที่ให้คือ 20% long chain fatty acid ในขนาด 1.5 mL/kg IV bolus ให้ซ้ำได้ทุก 5 นาที จนกว่า cardiovascular จะกลับมาเป็นปกติ (class IIb, LOE C) หลังจากนั้นหากผู้ป่วย stable แล้วให้ 20% long chain fatty acid ให้ต่อในขนาด 0.25 mL/kg/minute IV อย่างน้อย 30-60 นาที

โดยสรุป กรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ cardiac arrest หรือ hemodynamic instability ทางสมาคมโรคหัวใจแห่งอเมริกาแนะนำให้ยาต้านพิษในระหว่างการ CPR คือการให้ intravenous lipid fat emulsion (class IIb, LOE C)

### ภาวะพิษจากคาร์บอนมอนอกไซด์ (Carbonmonoxide)

ภาวะพิษจากก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ มีกลไกโดยขัดขวางการทำงานของ hemoglobin ที่นำพาออกซิเจนไปให้เซลล์ลดลง จึงทำให้เกิดความเสียหายต่ออวัยวะที่ต้องการออกซิเจนในปริมาณที่สูง เช่น สมอง และกล้ามเนื้อหัวใจ ในผู้ป่วยที่รอดชีวิต การรักษาคือการให้ 100% oxygen ร่วมกับ supportive ventilation นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่รอดชีวิตยังพบว่าสามารถส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบประสาทสมองในระยะยาวตามมาภายหลังได้ หลักฐานเชิงประจักษ์จากการทำ systematic review พบว่าการรักษาด้วย hyperbaric oxygen อาจมีโอกาสรักษาภาวะแทรกซ้อนในภายหลังที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทและสมองได้

### ภาวะพิษจากไซยาไนด์ (Cyanide)

สารไซยาไนด์เป็นพิษจะทำให้เกิดปัญหาระบบหัวใจและหลอดเลือดเฉียบพลัน โดยทำให้เกิดอาการดังต่อไปนี้ เช่น ภาวะช็อก lactic acidosis, central apnea และภาวะชัก

ผู้ป่วยที่มีภาวะไซยาไนด์เป็นพิษ ทำให้เกิดภาวะหัวใจหยุดเต้นหรือมีปัญหา hemodynamic instability ควรได้รับยาต้านพิษไซยาไนด์ทุกราย ได้แก่ hydroxocobalamin (ไม่มีในประเทศไทย) ยาต้านพิษที่มีในประเทศไทยจะประกอบไปด้วย การให้ sodium nitrite IV ร่วมกับ sodium thiosulfate ข้อดีของ sodium nitrite คือสามารถแก้ไขอาการของพิษจากไซยาไนด์ได้อย่างรวดเร็ว แต่ก็มีข้อเสียคืออาจทำให้เกิดภาวะ hypotension และมีข้อห้ามที่ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่เกิดพิษจาก smoke inhalation ส่วน sodium thiosulfate สามารถให้ร่วมได้ทั้ง sodium nitrite หรือ hydroxocobalamin ภาวะข้างเคียงที่เกิดขึ้นจะมีแค่อาการคลื่นไส้ อาเจียนเท่านั้น

โดยสรุป ในรายที่มีภาวะไซยาไนด์เป็นพิษที่มีปัญหาหัวใจหยุดเต้นหรือมีภาวะ hemodynamic instability ควรต้องให้ antidote ทุกราย โดยสมาคมโรคหัวใจแห่งอเมริกา แนะนำให้ hydroxocobalamin เพียงชนิดเดียว หรืออาจให้ร่วมกับ sodium thiosulfate ได้ (class I, LOE B) แต่เนื่องจากในประเทศไทยไม่มี hydroxocobalamin ดังนั้นจึงแนะนำให้ sodium nitrite (โดยที่ต้องไม่มีข้อห้ามในการให้) ร่วมกับ sodium thiosulfate

**สรุปโดยรวม การรักษาผู้ป่วยในภาวะหัวใจหยุดเต้นตามคำแนะนำของสมาคมโรคหัวใจแห่งอเมริกาล่าสุดปี.ศ.2010 สำหรับภาวะที่เป็นพิษที่รุนแรงจนทำให้เกิด cardiac arrest นั้นคือแนวทางการรักษาให้รักษาตาม BLS & ACLS เป็นหลัก มีการรักษาแบบเฉพาะเจาะจงที่ต้องให้ยาต้านพิษในระหว่างการ CPR ในภาวะเป็นพิษ 3 ภาวะ คือยากกลุ่ม cyclic antidepressants ยาชาเฉพาะที่ (local anesthetics) และไซยาไนด์ เท่านั้น**

### เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Nolan JP, Hazinski MF, Billi JE, Boettiger BW, Bossaert L, Caen AR, et al. Part 1: Executive summary 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. Resuscitation 2010;81:e1-25.
2. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2010;56:e50-103.

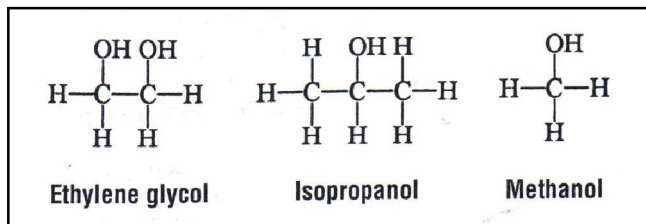


# ภาวะเป็นพิษจากเมทานอล (Methanol Poisoning)

นพ.วุฒิพงศ์ พูลเพิ่ม, นพ.ศาสวัต สุขพงษ์ไทย, นพ.อิสระ บุญยราษฎร์  
แพทย์ประจำบ้านสาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

ศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล

แอลกอฮอล์ที่เป็นพิษ เป็นส่วนประกอบของสารหลายชนิดที่ใช้ในบ้าน โรงงาน และเครื่องยนต์ ที่พบบ่อย ได้แก่ methanol, isopropanol และ ethylene glycol ผู้ป่วยอาจได้รับสารเหล่านี้โดยไม่ตั้งใจหรือเป็นการทำร้ายตนเองได้ โดยอาจพบผู้ป่วยครึ่งละรายหรือเป็นกลุ่ม (epidemic poisoning) ได้ สารเหล่านี้สามารถทำให้เสียชีวิตและมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ในบทความนี้จะขอกล่าวถึงเฉพาะ methanol



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของ ethylene glycol, isopropanol และ methanol

สาร methanol เป็นของเหลวใสไม่มีสี ละลายน้ำได้ดี ระเหยได้ง่าย มีกลิ่นแอลกอฮอล์ค่อนข้างแรง สกัดได้จากไม้โดยการกลั่น ใช้เป็นทั้งส่วนประกอบหรือเป็นตัวทำละลายในสารหลายชนิด ที่พบได้ในชีวิตประจำวัน เช่น น้ำยาต้านการแข็งตัวของเลือด น้ำยาล้างกระจกบังลม เชื้อเพลิงเตาชนิดแข็ง หมึกพิมพ์ ทินเนอร์บางชนิด เซลล์แก๊ก เป็นต้น

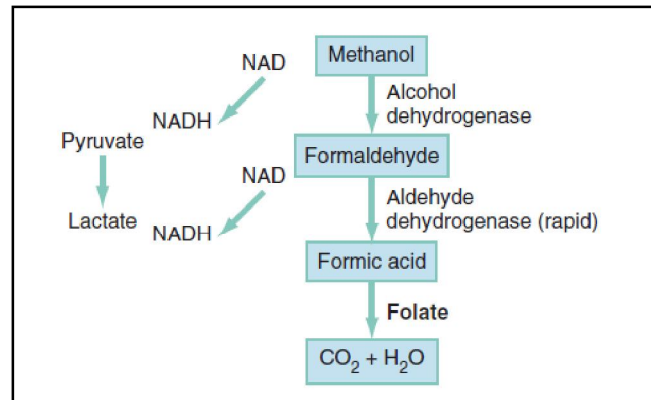
## พิษจลนศาสตร์และพิษพลศาสตร์ (Toxicokinetics/Toxicodynamics)

สาร methanol ดูดซึมได้อย่างรวดเร็วทางระบบทางเดินอาหาร และทางเดินหายใจโดยการสูดดมได้ แต่ไม่ทำให้เกิดพิษจากการสูดดม มีระดับสารสูงสุดที่ 30-60 นาทีหลังกิน มีปริมาณการกระจายตัว (volume of distribution) 0.6-0.77 L/kg และสามารถผ่านรกได้ดี

ประมาณร้อยละ 90 ของ methanol ถูก metabolized ที่ตับ โดยเอนไซม์ alcohol dehydrogenase และ aldehyde dehydrogenase ตามลำดับ (รูปที่ 2) โดยการ reduction NAD<sup>+</sup> เป็น NADH + H<sup>+</sup> และได้ metabolite เป็น formic acid ซึ่ง formic acid เป็น toxic metabolite และถูกเปลี่ยนเป็น CO<sub>2</sub> และ H<sub>2</sub>O ต่อไปโดยใช้ folate เป็น coenzyme

สาร methanol ส่วนน้อยที่ไม่ถูก metabolized ถูกขับออกจากร่างกายทางไตได้ค่อนข้างช้า และขับออกทางลมหายใจได้ช้าเช่นกัน ซึ่งการขับออกทางไตนั้น หาก methanol มีปริมาณไม่มาก การขับออกจะเป็นลักษณะ first-order kinetic แต่เมื่อปริมาณมากขึ้น ขบวนการ

ขับออกจะอิ่มตัวและกลายเป็น zero-order kinetic



รูปที่ 2 Metabolism ของ methanol<sup>1</sup>

## พยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology)

สาร methanol เองมีความเป็นพิษเพียงเล็กน้อย โดยจะกดระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system, CNS) แต่น้อยกว่า ethanol ซึ่งกลไกการเกิดพิษต่อ CNS นั้นยังไม่ชัดเจน แต่ formic acid ซึ่งเป็น metabolite ที่ได้จากการสลาย methanol นั้นมีความเป็นพิษต่อเซลล์เป็นอย่างมากทำให้เกิด end-organ dysfunction โดยกลไกของ formic acid เป็นการจับกับ mitochondrial cytochrome oxidase และยับยั้ง oxidative phosphorylation ทำให้เกิด anaerobic metabolism และเกิด lactic acidosis ตามมา จึงมีภาวะ wide anion gap metabolic acidosis ขึ้น อีกทั้ง metabolism ของ methanol ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของอัตราส่วน ระหว่าง NADH/NAD<sup>+</sup> โดยที่การเปลี่ยน NADH กลับมาเป็น NAD นั้น ต้องเปลี่ยน pyruvate เป็น lactate จึงทำให้เกิด metabolic acidosis เพิ่มขึ้นด้วย การคั่งของ lactate นี้ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ และช็อกตามมาได้ ในภาวะ acidosis ที่เพิ่มขึ้นนั้น จะส่งผลให้โมเลกุลของ formic acid ไม่แตกตัวมากขึ้น formic acid ที่ไม่แตกตัว สามารถผ่าน blood brain-barrier ได้ดี และเกิดการกด CNS และ optic nerve toxicity มากขึ้นได้

## ลักษณะทางคลินิก

ดังที่กล่าวแล้วว่าความเป็นพิษของ methanol ส่วนมากเกิดจาก metabolite ที่เกิดขึ้น ทำให้อาการและอาการแสดงอาจยังไม่พบ

ในช่วงแรก อาจต้องใช้เวลา 12-24 ชั่วโมงจึงจะเริ่มมีอาการ ซึ่งอาจพบอาการเร็วกว่าปกติหากได้รับ methanol ปริมาณมาก และอาจพบอาการได้ช้าลงหากได้รับ methanol ควบคู่กับ ethanol โดยอาการที่พบได้บ่อยคือ CNS depression, metabolic acidosis และ visual disturbance

**ผลต่อระบบประสาท** methanol ทำให้เกิดความมึนเมาน้อยกว่า ethanol อาการเริ่มแรกทางระบบประสาทมักทำให้มีอาการปวดศีรษะ มึนงงและสับสน หากปริมาณมากอาจทำให้ชักและ coma ได้ หาก CT brain อาจพบลักษณะของ bilateral putaminal necrosis ซึ่งอาจพบได้ใน hypoxic-ischemic brain, autoimmune หรือ Wilson's disease เช่นกัน

**ผลต่อตา** formic acid เป็นพิษต่อ optic nerve และ retina ทำให้การมองเห็นผิดปกติได้ตั้งแต่ตามัว (blur vision) จนกระทั่งตาบอด (total blindness) ซึ่งมัก irreversible และเป็นทั้ง 2 ข้าง อาการตามัวมักเป็นลักษณะทางขวางๆ (snowfield vision) ตรวจร่างกาย อาจพบ nonreactive mydriasis, hyperemia และ pallor optic disc, papilledema และพบ central scotoma จากการตรวจ visual field

**ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด** อาจพบ tachycardia และ hypotension ซึ่งทำให้มีอาการช็อก ส่งผลให้เกิด acute kidney injury และ rhabdomyolysis ตามมาได้

**ผลต่อระบบทางเดินหายใจ** มักมี Kussmal's breathing ซึ่งเป็น การ compensate ผลของ metabolic acidosis

**ผลต่อระบบทางเดินอาหาร** อาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง เบื่ออาหาร ซึ่งเกิดจากมีกระเพาะเคืองทางเดินอาหาร อาการปวดท้อง อาจเกิดจาก gastritis หรือ pancreatitis ที่เกิดจาก methanol ได้

**การตรวจทางห้องปฏิบัติการ**

ส่วนมากผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทส่วนกลาง ประวัติ อาจมีความน่าเชื่อถือได้น้อย หรืออาจไม่ได้ประวัติการได้รับ methanol เลย จึงต้องใช้การตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการมีส่วนช่วยในการวินิจฉัยมาก

ในผู้ป่วยที่สงสัย methanol poisoning นั้น ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการวินิจฉัย คือพบภาวะ wide anion gap metabolic acidosis และ high osmol gap

Osmol gap สามารถคำนวณได้จากสมการ

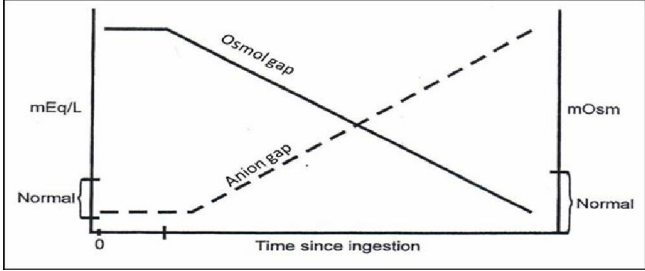
$$\text{Osmol gap} = \text{measured serum osmolality} - \text{calculated serum osmol}$$

โดยที่ measured serum osmolality จำเป็นต้องวัดด้วยวิธี freezing point depression เนื่องจาก toxic alcohols ระเหยง่าย การวัดด้วยวิธี vapor pressure จึงทำให้ได้ค่าที่ได้คลาดเคลื่อนเนื่องจากไม่สามารถวัดสารที่ระเหยง่ายได้

$$\text{Calculated serum osmolality} = 2\text{Na} + \text{BUN}/2.8 + \text{glucose}/18 + \text{ethanol}/4.6 + \text{methanol}/3.2 + \text{ethylene glycol}/6.2$$

ค่าปกติ osmol gap อยู่ในช่วง -14 ถึง 10 หากคำนวณได้มากกว่า 10 แสดงว่ามีภาวะ high osmol gap ซึ่งบ่งบอกว่าน่าจะมี toxic alcohols

ค่า osmol gap จะสูงที่สุดหลังจากได้รับ toxic alcohols ประมาณ 30-60 นาที (blood peak level) หลังจากที่เกิด metabolism แล้ว metabolite ของ toxic alcohol มี osmolality ต่ำ ทำให้ osmol gap แคลลง ดังนั้นอาจไม่พบภาวะ high osmol gap ได้ แต่พบ anion gap มากขึ้น ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่าง osmol gap และ anion gap เทียบกับเวลา  $\text{EASy Oa \& N methand}^2$

ภาวะ wide anion gap metabolic acidosis อาจไม่พบได้ใน ช่วงแรกของการได้รับ methanol เนื่องจาก methanol ต้องใช้เวลา 12-24 ชั่วโมง ในการเปลี่ยนเป็น formic acid และมีการคั่งของ lactic acid

ระดับ methanol ในเซรัม (serum methanol level) สามารถ สันนิษฐานในการวินิจฉัยภาวะ methanol poisoning ได้ดีที่สุด ดังนี้

- Methanol level น้อยกว่า 20 mg/dL มักไม่ทำให้เกิด ความผิดปกติ
- Methanol level 20-50 mg/dL มักมี CNS depression
- Methanol level มากกว่า 50 mg/dL มักมี ocular toxicity
- Methanol level มากกว่า 150 mg/dL มักทำให้เสียชีวิต

แต่ methanol level ขึ้นกับระยะเวลาหลังจากได้รับ methanol เข้าไป อีกทั้งโรงพยาบาลหลายแห่งไม่สามารถส่งตรวจ methanol level ได้หรือไม่อาจส่งตรวจได้ตลอด 24 ชั่วโมง ทำให้ต้องใช้อาการทางคลินิก และการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่อไปในการวินิจฉัยเป็นหลัก

**การดูแลรักษา**

ภาวะ methanol poisoning การรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วยทั่วไป ที่ได้รับสารพิษอื่น การ emergency resuscitation ประเมิน airway, breathing และ circulation เป็นการรักษาตามอาการเบื้องต้น

เป้าหมายในการรักษา คือป้องกันไม่ให้เกิด toxic metabolite รักษาภาวะ acidosis และเพิ่มการขับออกของ toxic alcohol และ toxic metabolite

การทำ GI decontamination มีประโยชน์น้อย เนื่องจาก methanol ดูดซึมทาง GI tract อย่างรวดเร็ว และไม่จับกับ activated charcoal ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยกินปริมาณมาก และมาถึงโรงพยาบาลเร็วภายใน 1 ชั่วโมง การล้างท้องอาจมีประโยชน์

การยับยั้งเอนไซม์ alcohol dehydrogenase (ADH blockage) เป็นการลดการเปลี่ยน methanol เป็น toxic metabolite โดยสารที่เป็น competitive inhibitor ของเอนไซม์ alcohol dehydrogenase ซึ่งได้แก่ ethanol และ fomepizole สารทั้ง 2 ชนิดนี้มี affinity ต่อ alcohol dehydrogenase มากกว่า methanol ทำให้การสร้าง toxic metabolite ช้าลงเพื่อให้มีเวลาเพียงพอระหว่างรอทำ hemodialysis

การฟอกเลือด (hemodialysis) สามารถช่วยขับทั้ง methanol และ toxic metabolite ได้ อีกทั้งยังสามารถแก้ไขภาวะ metabolic acidosis ได้ ตามอุณหภูมิตัวผู้ป่วย methanol poisoning ควรได้รับการทำ hemodialysis ทุกราย

การให้ folinic acid ซึ่งเป็น active form ของ formic acid สามารถเปลี่ยนเป็น folate ซึ่งเป็นโคเอนไซม์ในการช่วยเปลี่ยน formic acid เป็น  $\text{CO}_2$  และ  $\text{H}_2\text{O}$  ได้ ขนาดที่ให้คือ 1mg/kg (50mg) IV ทุก 4 ชั่วโมง จำนวน 6 doses

การรักษาด้วย  $\text{NaHCO}_3$  เพื่อแก้ไขภาวะ metabolic acidosis ช่วยให้ผลการรักษาดีขึ้น เนื่องจากช่วยลดการผ่าน blood brain-barrier ของ formic acid ทำให้ optic nerve toxicity ลดได้

### ยาด้านพิษภาวะแอลกอฮอล์เป็นพิษ

ยาด้านพิษภาวะแอลกอฮอล์เป็นพิษ ซึ่งมีผลยับยั้ง และแย่งการใช้อิทธิฤทธิ์ของ alcohol dehydrogenase ทำให้ไม่เกิดสารก่อพิษคือ formic acid นั้นเอง โดยยาด้านพิษที่ใช้มี 2 ชนิดคือ

1. Ethanol (ใช้ในประเทศไทย)
2. Fomepizole (ส่วนใหญ่ใช้ในอเมริกาและยุโรป)

อันดับแรกเราควรรู้อะไรบ้างในการให้ยาด้านพิษ (ตารางที่ 1) เพื่อจะสามารถตัดสินใจรักษาได้อย่างถูกต้อง

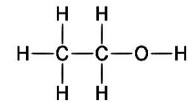
ตารางที่ 1 ข้อบ่งชี้ในการให้ fomepizole หรือ ethanol<sup>3</sup>

1. มีระดับความเข้มข้นของ methanol หรือ ethylene glycol ในเลือดมากกว่า 20 mg/dL
2. ถ้าระดับความเข้มข้นในเลือดของ methanol หรือ ethylene glycol ยังไม่ได้ผล พิจารณาให้ยาด้านพิษเมื่อ
  - A. หากคาดว่าผู้ป่วยกิน methanol หรือ ethylene glycol ร่วมกับมีระดับความเข้มข้นของ ethanol ในเลือดน้อยกว่า 100 mg/dL\*
  - B. ผู้ป่วยโคม่าหรือไม่รู้สึกรู้ตัว ที่ไม่ได้ประวัติสาเหตุชัดเจน และ
    - (1) มี serum osmolar gap มากกว่า 10 mOsm/L ที่ไม่สามารถอธิบายได้ หรือ
    - (2) มีภาวะ metabolic acidosis ที่ไม่สามารถอธิบายได้ และระดับความเข้มข้นของ ethanol ในเลือดน้อยกว่า 100 mg/dL\*

\* ถ้าระดับของ ethanol ในเลือดมากกว่า 100 mg/dL, ซึ่งผู้ป่วยกิน ethanol ร่วมกับก็ยังไม่เกิด toxic metabolite แต่หาระดับ ethanol ลดลงน้อยกว่า 100 mg/dL แล้ว จึงต้องพิจารณาให้การรักษา

### สาร Ethanol

สาร ethanol เป็นสารที่มีกลิ่น และสามารถระเหยได้ ethanol ถูกใช้ดื่มอย่างแพร่หลายทั่วโลก



สาร ethanol ถูกใช้ประโยชน์ในการรักษาภาวะพิษจาก methanol และ ethylene glycol โดย ethanol มีคุณสมบัติในการจับกับเอนไซม์ alcohol dehydrogenase (ADH) ได้ดีกว่า จึงสามารถลดสารก่อพิษ formic ได้ อย่างไรก็ตาม ethanol นั้นมีผลข้างเคียงในการใช้มากกว่า fomepizole

### เภสัชวิทยา (Pharmacology)

ความสามารถในการจับเอนไซม์ ADH แบ่งตาม degree of affinity (Km) ได้ดังนี้

1. Ethylene glycol เท่ากับ 30 mM
2. Methanol เท่ากับ 7 mM
3. Ethanol เท่ากับ 0.45 mM

โดยสรุปแล้ว ethanol สามารถแย่งจับกับ ADH ได้ดีกว่า ethylene glycol 67 เท่าและได้มากกว่า methanol 15.5 เท่า

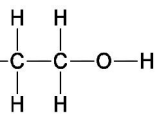
### เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

สาร ethanol สามารถให้ได้ทั้งทางการกิน และทางหลอดเลือดดำ โดยความเข้มข้นที่ใช้แตกต่างกันคือ ความเข้มข้น 20-30% ให้ทางการกิน และ 5-10% ให้ทางหลอดเลือดดำ

การให้ ethanol ทางหลอดเลือดดำนั้น สามารถดูดซึมได้สมบูรณ์ และสามารถหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร นอกจากนี้ยังสามารถใช้ในผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัว และไม่ให้ความร่วมมือ อย่างไรก็ตาม การเตรียมยาค่อนข้างยาก รวมถึงทำให้เกิดภาวะ hyperosmolarity, hyponatremia, dehydrate และ venous irritation อีกด้วย

การให้ ethanol ทางการกินสามารถดูดซึมได้ค่อนข้างเร็ว และใช้เวลา 1-1.5 ชั่วโมงในการดูดซึมหมด แต่ปริมาณการดูดซึมนั้นแตกต่างกันตามปัจจัยดังนี้ ปริมาณ ethanol, ภาวะโภชนาการ, เพศ, อายุ, น้ำหนัก และการติดสุรา เป็นต้น





ความเข้มข้นที่เพียงพอสำหรับรักษานั้น จะใช้ขนาดของ ethanol คือ 0.8 กรัม/กิโลกรัม ให้ทางปากนานกว่า 20 นาที ทำให้มีระดับ ethanol ถึงเป้าหมายทันที คือ ระดับของ ethanol อย่างน้อย 100 mg/dL ซึ่งเพียงพอสำหรับการยับยั้งเอนไซม์ ADH ไม่ให้เปลี่ยน methanol เป็นสารที่ก่อพิษ

ปริมาณดังกล่าวคำนวณจาก ค่า Vd ของ ethanol เท่ากับ 0.6 L/kg และใช้สมการ ดังนี้

$$\begin{aligned}
 \text{Loading dose} &= C_p \times V_d \\
 &= 1 \text{ g/L}(100\text{mg/dL}) \times 0.6 \text{ L/kg} \\
 &= 0.6 \text{ g/kg} = 600 \text{ mg/kg}
 \end{aligned}$$

(Cp = plasma concentration which is comparable to the serum concentration)

แต่เนื่องจากความผันผวนทาง Vd และขบวนการ metabolism ของ ethanol ที่จะมียู่ตลอดเวลา จึงมีการเพิ่มระดับความปลอดภัย (margin of safety) เป็น 800 mg/kg

### ขนาดการใช้ยา (Dose)

การให้ทางปาก และการให้ทางหลอดเลือดดำ ดังตารางที่ 2 และ ตารางที่ 3 ตามลำดับ

### การติดตามผลระหว่างการรักษา

- Serial ethanol levels
- ตรวจระดับ glucose และ sodium
- สังเกตการหายใจ
- สังเกตภาวะ CNS depression
- ฝ้าระวังการเกิด hepatitis, pancreatitis

ตารางที่ 2 การเตรียม 20% ethanol และการบริหารยาทางปาก หรือ NG tube (เตรียมจากเครื่องดื่มสุรา 37 ดีกรี)

Dosage of Oral Ethanol



ตารางที่ 3 การเตรียม 10% ethanol และการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ (เตรียมจาก absolute ethanol 99%)

Dosage of Intravenous Ethanol



### เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. White SR. Toxic alcohols. In: Marx J, Hockberger R, Walls R, editors. Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice. 7th ed. Philadelphia: Mosby; 2010. p. 2001-9.
2. Wiener SW. Toxic Alcohols. 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. 1400-11.
3. Smith JC, Quan D. Alcohols. 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 179.



# ToxCASE Conference

## ภาวะตับอักเสบจากพาราเซตามอลเกินขนาดในเด็ก



แพทย์หญิงพลอยไพลิน รัตนสัญญา\*

\*แพทย์ประจำบ้านต่อยอด อนุสาขาเวชศาสตร์พิษวิทยาและพิษวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล

เด็กหญิงไทย อายุ 6 เดือน น้ำหนัก 6 กิโลกรัม คลอดปกติ น้ำหนักแรกเกิด 3.4 กิโลกรัม ไม่มีโรคประจำตัว

**อาการสำคัญ:** คลื่นไส้อาเจียน 6 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล

**ประวัติปัจจุบัน:** 3 วันก่อนมาโรงพยาบาลเด็กมีอาการไข้ต่ำๆ ใอน้ำมูก วันนี้เด็กมีอาการคลื่นไส้อาเจียน อ่อนเพลีย ไม่มีอาการตัวเหลืองตาเหลือง

**ตรวจร่างกาย:** GA: a Thai baby looked sick with mild dehydration

Vital signs: BP ไม่ได้วัด, HR 120/min, RR 50/min, BT 37°C

HEENT: not pale, no jaundice

Heart: normal S1S2, no murmur

Lungs: clear

Abdomen: soft, not tender, liver and spleen can't palpable

**การตรวจทางห้องปฏิบัติการ:** ผลเลือดพบความผิดปกติ คือระดับ AST 15,000 units/L, ALT 13,000 units/L

### สาเหตุของความผิดปกติในผู้ป่วยนี้เกิดจากอะไร ?

ความผิดปกติที่สำคัญของผู้ป่วยนี้ คือ มีอาการคลื่นไส้อาเจียน และตรวจพบมี AST และ ALT สูงมาก กล่าวคือ มากกว่า 10,000 units/L นั้น ที่พบได้บ่อยคือ

1. Shock liver
2. Paracetamol induced hepatitis
3. Viral hepatitis

ผู้ป่วยรายนี้หากเป็น shock liver ก็ควรมีอาการและอาการแสดงของภาวะช็อกมาก่อนอย่างชัดเจน ถ้าเกิดจาก viral hepatitis หากมีเอนไซม์สูงมากระดับนี้มักจะมีภาวะเหลืองร่วมด้วย และผู้ป่วยมักจะมีอาการที่เจ็บป่วยมาก ฉะนั้นสาเหตุที่กล่าวมาข้างต้นจึงมีโอกาสเป็นไปได้น้อยในผู้ป่วยรายนี้ ภาวะตับอักเสบจากพาราเซตามอล จึงควรคิดถึงมากที่สุด

แพทย์จึงได้ซักประวัติเพิ่มเติมพบว่ามารดาไปซื้อยา paracetamol ชนิด drops (60 mg/0.6 mL) ให้ลูกกิน โดยมารดาให้กินยาครั้งละ 5 mL วันละ 4 ครั้ง โดยกินติดต่อกันมา 3 วัน

### ภาวะ paracetamol เกินขนาดในเด็กมีรูปแบบ จะให้การวินิจฉัยได้อย่างไร และต้องส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอะไรบ้าง ?

ในการวินิจฉัยภาวะ paracetamol เกินขนาดนั้น จะมี 2 แบบ คือ

- 1) เกินขนาดเฉียบพลัน (acute overdose) วินิจฉัยเมื่อผู้ป่วยกินยา paracetamol มากกว่า 150 mg/kg ขึ้นไป ในการกินครั้งเดียว หรือกินในขนาดสะสมติดต่อกันไม่เกิน 8 ชั่วโมง

- 2) เกินขนาดแบบค่อยเป็นค่อยไป (staggered overdose, repeated supratherapeutic ingestion) จะสงสัยเมื่อประวัติการให้ยา paracetamol ในขนาดสะสมมากกว่า 100-150 mg/kg ต่อวัน 2 วันติดกันขึ้นไป

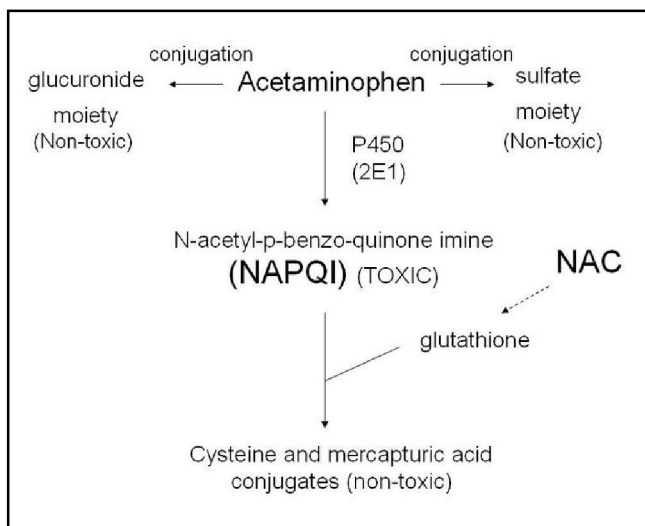
ในผู้ป่วยรายนี้จึงนึกถึงภาวะเกินขนาดแบบค่อยเป็นค่อยไป ซึ่งในการวินิจฉัยภาวะนี้ความสำคัญอยู่ที่การซักประวัติ โดยเฉพาะผู้ป่วยมาด้วยอาการคลื่นไส้อาเจียน ร่วมกับมีค่าความผิดปกติของ liver function ซึ่งควรซักประวัติยา paracetamol ร่วมด้วยเสมอ การตรวจวัดระดับของ paracetamol นั้นไม่สามารถแปลผลตามปกติโดยอ้างอิงจากค่า Rumack-Mathew nomogram ได้ การแปลผลจึงเพียงว่ามีระดับ paracetamol ในเลือดจริงหรือไม่ โดยถ้า

paracetamol level มากกว่า 10 µg/mL จะถือว่ามีความผิดปกติที่มีแนวโน้มสูงในเลือด ที่จะอธิบายภาวะ hepatic injury จากยา paracetamol ได้

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ นอกจาก LFT และ paracetamol level ควรส่ง CBC, electrolyte, BUN, Cr, PT และ INR เนื่องจากอาจมีภาวะ hemolysis, metabolic acidosis, nephrotoxicity, abnormal coagulopathy จากภาวะ paracetamol toxicity ได้

### กลไกการเกิดพิษจาก paracetamol เกิดได้อย่างไร ?

หลังจากกิน paracetamol เข้าไปในร่างกาย ร้อยละ 90-95 จะ metabolize ที่ตับและขับออกทางไต โดยมีประมาณร้อยละ 2 ขับออกทางไตโดยที่ไม่ได้ผ่านการ metabolism ที่ตับเลย เมื่อเกิดการ metabolize ที่ตับจะอาศัยขบวนการ sulfation และ glucuronidation ซึ่งทั้ง 2 ขั้นตอนนี้ metabolite ที่ได้ออกมาไม่ก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ตับ ซึ่งต่างจากการ metabolize ที่ผ่าน CYP2E1 ซึ่ง metabolite ที่ได้ออกมาคือ NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinone imine) ซึ่งเป็นพิษต่อเซลล์ตับค่อนข้างมาก ดังนั้นโดยปกติร่างกายจะมีขบวนการลดความเป็นพิษโดยในเซลล์ตับจะมี glutathione ซึ่งจะไปช่วยจับกับ NAPQI ทำให้ไม่เกิดภาวะเป็นพิษต่อเซลล์ตับ แต่ในกรณีที่เกิดภาวะ paracetamol overdose ทำให้เกิด NAPQI ที่มากขึ้น ทำให้ glutathione ไม่พอเพียง ไม่สามารถไปจับกับ NAPQI ได้เพียงพอ จึงเกิดการเป็นพิษต่อตับแบบ centrilobular necrosis ดังสรุปในแผนภาพด้านล่าง



### อาการของ paracetamol overdose ในเด็กมีอาการอย่างไรบ้าง ?

อาการแบ่งออกเป็น 4 ระยะ

**ระยะที่ 1** ภายใน 24 ชั่วโมงหลังกิน ผู้ป่วยอาจจะไม่มีอาการผิดปกติ หรืออาจมีแค่คลื่นไส้ อาเจียน เมื่ออาเจียน ในบางราย liver enzyme อาจพบว่าเริ่มมีความผิดปกติ ที่ 12 ชั่วโมงขึ้นไป หลังกินยา

**ระยะที่ 2** 24-72 ชั่วโมงหลังกิน จะมีอาการปวดท้องด้านขวาส่วนบน ตรวจร่างกายอาจพบว่า มีตับโตเล็กน้อย ในระยะนี้เริ่มมีค่าที่ผิดปกติของ liver enzyme, prothrombin time หรือ renal function test ที่ผิดปกติ

**ระยะที่ 3** 3-5 วันหลังกิน ในระยะนี้จะพบว่า มีภาวะ hepatic failure โดยพบภาวะตัวเหลือง ตาเหลือง, hypoglycemia, abnormal coagulopathy, lactic acidosis และ rising renal function ซึ่งเกิดภาวะ multiple organs failure และนอกจากนี้อาจพบภาวะ encephalopathy ที่เกิดจากภาวะ hyperammonemia และ uremia ซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตได้

**ระยะที่ 4** 5-14 วันขึ้นไปหลังกิน หากผู้ป่วยรอดชีวิตจากระยะที่ 3 ผู้ป่วยจะกลับมามีอาการปกติ รวมถึงระดับผลเลือด เช่น liver enzyme, coagulopathy และ renal function ก็กลับสู่ปกติตามมา

### การวินิจฉัยแยกโรค

หากกรณีที่ผู้ป่วยมาด้วย acute hepatic injury ในเด็ก นอกจากภาวะ acetaminophen toxicity แล้วอาจต้องนึกถึงภาวะ inborn error of metabolism, Reye's syndrome, viral hepatitis, drugs หรือ toxins induced hepatotoxic อื่นๆ เช่น พิษจากเห็ดเป็นต้น ดังนั้นจึงต้องอาศัยการซักประวัติและตรวจร่างกายที่ครอบคลุม

### การรักษาภาวะ paracetamol overdose ในเด็ก

1. Stabilize airway, breathing, circulation
2. GI decontamination ในผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ทำ gastric lavage และไม่ได้ให้ activated charcoal เพราะกินยาติดต่อกันมา 3 วัน
3. Antidote คือ N-acetylcysteine (NAC) โดย NAC จะไปเพิ่มให้มีการสร้าง glutathione มากขึ้น และยังช่วยลดปริมาณ NAPQI เนื่องจากจะไปเพิ่มการทำงานของขบวนการ sulfation ซึ่งจะได้ metabolite ที่ออกมาเป็น nontoxic form ดังนั้นหากวินิจฉัยว่าเป็น paracetamol toxicity ผู้ป่วยจึงควรได้รับ NAC ทุกราย โดยประสิทธิภาพของ NAC ที่ช่วยป้องกัน hepatotoxicity จะได้ดีที่สุดเมื่อให้ภายใน 8-10 ชั่วโมงหลังจากที่ผู้ป่วยกินยา paracetamol โดยรูปแบบในการบริหารยาในการให้ NAC จะมี 2 รูปแบบ คือ oral form และ intravenous form ซึ่งประสิทธิภาพของทั้ง 2 รูปแบบ นั้นเท่าๆกัน แตกต่างกันที่ผลข้างเคียง ซึ่งการให้ NAC ในรูปแบบ oral form พบว่าทำให้ผู้ป่วยมีภาวะคลื่นไส้ อาเจียนมาก อาจทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถกินยาได้ ส่วนผลข้างเคียงของ intravenous form นั้น จะพบภาวะ anaphylactoid reaction เกิด bronchospasm, hypotension, rash หรือ flushing

## การให้ NAC ในภาวะเกินขนาดแบบค่อยเป็นค่อยไป

1. หาก paracetamol level น้อยกว่า 10 µg/mL ร่วมกับเอนไซม์ AST และ ALT ปกติ ไม่จำเป็นต้องให้การรักษาด้วย NAC
2. หากพบระดับ paracetamol level มากกว่า 10 µg/mL หรือระดับเอนไซม์ AST หรือ ALT มีค่าสูงกว่าค่าปกติโดยไม่มีสาเหตุอื่นอธิบาย ควรให้การรักษาด้วย NAC ทันที
3. ให้การรักษาด้วย NAC จนกระทั่ง paracetamol level น้อยกว่า 10 µg/mL และระดับเอนไซม์ AST/ALT มีค่าแนวโน้มลดลง ร่วมกับไม่มีอาการของ hepatic encephalopathy และร่วมกับ INR น้อยกว่า 1.3

## การเปลี่ยนถ่ายตับ (Liver transplant)

ข้อพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยในการทำ liver transplant (King's college criteria) คือ arterial blood pH น้อยกว่า 7.3 แม้ว่า จะได้รับการรักษาแล้วก็ตาม หรือมี criteria ทั้ง 3 ข้อ ดังต่อไปนี้

1. Grade III-IV encephalopathy
2. PT มากกว่า 100 seconds (INR มากกว่า 6.5) และ
3. Serum creatinine มากกว่า 3.4 mg/dL (300 µmol/L)

## การติดตามการรักษา

- ในกรณีของการให้ intravenous NAC เมื่อครบ 21 ชั่วโมงหลังจากนั้น ต้องมีการประเมินผู้ป่วยซ้ำ หากพบว่ายังมีความผิดปกติจะต้องให้ NAC ต่อโดยให้ขนาด 150 mg/kg IV drip ใน 24 ชั่วโมง
- ในกรณีของการให้ oral form ประเมินผู้ป่วยซ้ำที่ 24-72 ชั่วโมง หากพบว่ายังมีความผิดปกติจะต้องให้ NAC ในขนาด maintenance dose ต่อ แต่หากประเมินแล้วผู้ป่วยมีภาวะคลื่นไส้อาเจียนมาก อาจต้องพิจารณาเปลี่ยนรูปแบบในการให้ NAC

รูปแบบของ NAC	ขนาดยาที่ให้	ผลข้างเคียง
Oral form	Loading dose 140 mg/kg Maintenance dose 70 mg/kg ทุก 4 ชั่วโมง ทั้งหมด 17 dose ระยะเวลาที่ใช้รักษาทั้งหมด ประมาณ 72 ชั่วโมง	คลื่นไส้อาเจียน
Intravenous form	Loading dose 150 mg/kg Maintenance dose - 50 mg/kg drip in 4 hrs - 100 mg/kg drip in 16 hrs โดยระยะเวลาที่ให้ยาทั้งหมด 21 ชั่วโมง	- Anaphylactoid reaction - volume overload เนื่องจากการผสม ยา NAC ในเด็ก ที่น้ำหนักน้อย

## วิธีการผสม NAC ในเด็ก

สำหรับเด็ก น้ำหนัก 20-40 กิโลกรัม

-NAC 150 mg/kg ในสารน้ำ 5%DW 100 mL ให้ในเวลา 30 นาที  
ตามด้วย

-NAC 50 mg/kg ในสารน้ำ 5%DW 250 mL ให้ในเวลา 4 ชั่วโมง  
ตามด้วย

-NAC 100 mg/kg ในสารน้ำ 5%DW 500 mL ให้ในเวลา 16 ชั่วโมง  
สำหรับเด็ก น้ำหนักน้อยกว่า 20 กิโลกรัม

-NAC 150 mg/kg ในสารน้ำ 5%DW 3 mL/kg ให้ในเวลา 30 นาที  
ตามด้วย

-NAC 50 mg/kg ในสารน้ำ 5%DW 7 mL/kg ให้ในเวลา 4 ชั่วโมง  
ตามด้วย

-NAC 100 mg/kg ในสารน้ำ 5%D/W 14mL/kg ให้ในเวลา 16 ชั่วโมง

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย NAC ทางหลอดเลือดดำ 21 ชั่วโมง และเมื่อติดตามอาการคลื่นไส้อาเจียนลดลง ค่า liver enzymes แนวโน้มลดลง แต่ระดับเอนไซม์ยังมากกว่า 1,000 units/L จึงให้ NAC maintenance dose ต่ออีก 2 วัน ผู้ป่วยอาการดีขึ้น ตัวเหลือง ตาเหลืองลดลง AST/ALT เท่ากับ 250/300 units/L INR 1.2 จึงได้หยุดให้ NAC จำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้าน และนัดมาติดตาม การรักษาอีก 1 สัปดาห์ พบว่าอาการปกติ ระดับ LFT กลับมาอยู่ใน เกณฑ์ปกติ

## การป้องกัน

เนื่องจากยา paracetamol ชนิดนี้สำหรับเด็ก ในประเทศไทย มีหลายความเข้มข้น โดยเฉพาะ paracetamol ชนิด drops ที่มีความเข้มข้นสูงถึง 60 mg/0.6 mL ส่วน paracetamol syrup มีขนาด 120 mg/5mL และขนาด 250 mg/5mL ดังนั้นจึงควรแจ้งให้ผู้ปกครอง ทราบและอธิบายอย่างละเอียด เพื่อให้ใช้ยาด้วยความระมัดระวัง

## เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Hodgman MJ, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. Crit Care Clin 2012;28(4):499-516.
2. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. Pediatrics 2001;108(4):1020-4.
3. Hendrickson RG. Acetaminophen. 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. 483-99.
4. Olson KR. Acetaminophen. In: Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL, Blanc PD, Clark RF, Kearney TE, editors. Poisoning and drug overdose, 6th ed. New York:McGraw-Hill; 2012. p.69-72.
5. สัมมน โฉมฉาย. เอ็น-อะเซทิลซีสเทอีน. ใน: จารุวรรณ ศรีอภา บรรณาธิการ. ยาต้านพิษ 3. กรุงเทพฯ:สแกน แอนด์ พริ้นท์; 2556. หน้า 42-8.

