



สารบัญ

ฉบับที่ 6 ประจำเดือน มิถุนายน พ.ศ. 2557  
ศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลรามาธิบดี กรุงเทพมหานคร  
ฉบับที่ 1 ประจำเดือน มิถุนายน พ.ศ. 2557

---

---

# POISON & DRUG

April-June 2014 Vol.22, No.2

## INFORMATION BULLETIN

จุลสารพิษวิทยา เดือนเมษายน-มิถุนายน พ.ศ. 2557 ปีที่ 22 ฉบับที่ 2  
ศูนย์พิษวิทยา ชั้น1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

---

---

**New Antidote: Lipid Therapy..... 3**

**(fatty acid 20% emulsion)**

**ToxCase Conferences:**

**Tramadol Toxicity..... 5**

**Carbamazepine Overdose..... 7**

**Lithium Toxicity..... 10**



**ศูนย์พิษวิทยา**  
(Ramathibodi Poison Center)

ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

Hotline: 1367 (30 คู่สาย)

โทรสาร: 0-2201-1084 กด 1

Email: poisrequest@gmail.com

Website: PoisonCenter.mahidol.ac.th

LINE ID: poisrequest

**กิจกรรมของศูนย์ฯ**  
(เปิดบริการ 24 ชั่วโมง)

1. ให้บริการทางการแพทย์เกี่ยวกับข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาคลินิก วิธีวินิจฉัย รักษา ผู้ป่วยที่มีภาวะเป็นพิษจากยาและสารเคมี แก่แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์และประชาชนทั่วไป ทั้งทาง โทรศัพท์ โทรสาร จดหมาย และ Internet
2. ให้บริการค้นข้อมูลเกี่ยวกับยา สารเคมีที่ใช้ในโรงงานอุตสาหกรรม สิ่งแวดล้อม และในบ้านเรือน จากฐานข้อมูลที่มีอยู่ สำหรับรายละเอียดของฐานข้อมูลที่มีติดต่อกับเจ้าหน้าที่ของศูนย์ฯ
3. ให้คำแนะนำตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ตรวจหาสารพิษ โลหะหนัก รวมทั้งการวัดระดับยาในเลือด
4. ให้การรักษาและรับโอนย้ายผู้ป่วยภาวะเป็นพิษที่มีอาการหนัก หรือมีปัสสาวะขุ่น หรือต้องได้รับยาต้านพิษ
5. จัดทำจูลสารพิษวิทยา (Poison and Drug Information Bulletin) เพื่อเผยแพร่ข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาทุก 3 เดือน ท่านที่สนใจสมัครสมาชิก ติดต่อได้ที่ศูนย์ฯ

**บรรณาธิการ**

ศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล

**กองบรรณาธิการ**

- ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสาทิศา ตระกูลศรีชัย  
อาจารย์นายแพทย์สทภูมิ ศรีสมะ  
พันตรีนายแพทย์กิตติศักดิ์ แสนประเสริฐ  
จากรุวรรณ ศรีอากา  
อัจฉรา ทองภู  
สุนันท์ วงศ์วิเศษ  
ภาณี ฤทธิเลิศ  
จิตราภรณ์ จันทร์เขียว  
อั-รินทร์ วีรวัฒน์ธีระ

# จูลสารพิษวิทยา

ΕΑΝΨΑΕΑΟ<sup>α</sup>Ω; "∅ΑΕΩ

Íí; ∅; 3 à´xÍ<sup>1</sup> 100 ∅∅·/∅∅, 150 ∅∅·/2 ∅∅

ΕΑ×Í 250 ∅∅·/3 ∅∅

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)

P&D INFORMATION BULLETIN

## New Antidote: Lipid Therapy (fatty acid 20% emulsion)

แพทย์หญิงกชวดี พลังวีระ \*

\* กองเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ศาสตราจารย์นายแพทย์วิชัย นานกุล

ผู้เขียนเชื่อว่าหลายๆคนคงมีความคุ้นเคยกับสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดชนิดหนึ่งเรียกว่า 20% intralipid emulsion โดยอาจจะเห็นว่ามีการใช้เสริมใน parenteral nutrition ทดแทนในผู้ป่วยที่ต้องการรับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับ calories และ fatty acid ที่เพียงพอ แต่ข้อบ่งชี้ข้อที่เรายังไม่ค่อยคุ้นเคยกันคือ สารนี้ชนิดนี้ยังสามารถใช้เป็น antidote ในผู้ป่วยที่มีอาการเป็นพิษจาก local anesthesia บางชนิด<sup>1</sup> โดยสรรพคุณนี้ได้รับการค้นพบอย่างบังเอิญโดย Dr. G.L. Weinburg<sup>2</sup> ในปี ค.ศ.1998 หลังจากที่เขาได้ให้ soybean oil emulsion ทางหลอดเลือดดำแก่หนูที่สลบจาก bupivacaine overdose และได้มีการทดลองในสัตว์ทดลองต่อมาพบว่าภายหลังการให้ fatty acid emulsion แก่หนูและสุนัขที่มีภาวะหัวใจหยุดเต้นจาก bupivacaine toxicity<sup>3,4</sup> จะมี return of spontaneous circulation (ROSC) มากกว่ากลุ่ม normal saline control หลังจากนั้นประสิทธิภาพของ lipid emulsion infusion ก็ได้รับการศึกษาในทางคลินิกและในมนุษย์ต่อมา

### กลไกการออกฤทธิ์

#### 1. Lipid sink theory

ทฤษฎีนี้เชื่อว่า lipid emulsion ที่ให้ทางหลอดเลือดดำนั้นจับกับ toxin ในปริมาณที่มากพอที่จะดึงยาออกมาจากเนื้อเยื่อที่เกิด toxicity มาจับกับ lipid ที่อยู่ในกระแสเลือด งานวิจัยของ Dr. G.L. Weinburg<sup>2</sup> ได้ทำการฉีด radiolabeled bupivacaine เข้าไปในหัวใจหนูทดลองตามด้วย lipid emulsion พบว่าปริมาณยา bupivacaine ที่อยู่ในกล้ามเนื้อหัวใจนั้นลดลงมากกว่า control group ซึ่งผลการทดลองสามารถอธิบายได้จากทฤษฎีนี้

นอกจากนั้น การให้ lipid infusion ยังมีรายงานว่าสามารถลด toxicity ที่เกิดจากกลุ่มยาหลายประเภทที่กลไกการเกิด toxicity แตกต่างกันไป เช่น ยากลุ่ม calcium channel blocker, beta blocker, tricyclic antidepressants, parasiticides, typical และ atypical antipsychotics แต่ยาเหล่านี้มีจุดร่วมกันอย่างหนึ่งคือเป็น ยาที่มี high lipid solubility จากสูตร  $\log P$  มากกว่า 2 (water partition coefficient)

#### 2. Bioenergetic theory

ในสภาวะปกติที่ร่างกายมีออกซิเจนเพียงพอ หัวใจจะใช้พลังงานจาก fatty acid ในการทำงานเป็นหลัก เป็นเหตุผลหนึ่งที่สนับสนุนทฤษฎีนี้ งานวิจัยที่สนับสนุนทฤษฎีนี้ตีพิมพ์เป็นครั้งแรกโดย Dr. Stehr SN<sup>5</sup> ซึ่งแสดงให้เห็นว่า การให้ lipid emulsion ที่มีความเข้มข้นต่ำจนถึงขนาดที่ไม่สามารถจับกับ bupivacaine ในกระแสเลือดได้อย่างเพียงพอ กลับทำให้หัวใจของหนูทดลองฟื้นจากฤทธิ์ cardiotoxic จาก bupivacaine ได้ มีงานวิจัยของ Dr. Partownavid<sup>6</sup> สนับสนุนผลทาง metabolic กล่าวว่าถ้ามีการยับยั้ง fatty acid oxidation จะทำให้การให้ lipid emulsion ไม่มีผลในการยับยั้ง bupivacaine-induced cardiotoxicity จะเห็นได้ว่านอกจากการลด bupivacaine toxicity ตามทฤษฎี lipid sink theory แล้ว การให้ lipid emulsion ยังมีผลโดยตรงที่ช่วยในการทำงานของหัวใจอีกด้วย

#### Current recommendation

The American Heart Association (AHA) ได้เพิ่ม lipid emulsion infusion ไว้ใน ACLS หัวข้อ specific situation: local anesthetic toxicity<sup>7</sup> และยังมีอยู่ใน guideline ของหลายๆสาขา อย่างเช่น American Society of Regional Anesthesia ในการใช้ lipid emulsion infusion ช่วยในการ resuscitation แม้ว่า การบริหารยา lipid emulsion infusion จะแตกต่างกันไปตาม guideline บ้างเล็กน้อย แต่หลักสำคัญที่เหมือนกันคือการช่วยชีวิตขั้นพื้นฐานให้ครบถ้วน เช่น การเปิดทางเดินหายใจ การให้ออกซิเจน การควบคุมการชักโดยการให้ benzodiazepine ตามด้วยการให้ lipid emulsion ในการลด toxicity ถ้าผู้ป่วยมีภาวะหัวใจหยุดเต้นก็ทำการปั๊มหัวใจ เพื่อให้มีการหมุนเวียนของยาในร่างกายด้วย

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา แม้ว่าคุณภาพของหลักฐานในการใช้ยาทางคลินิก จะยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial และเป็น การรวบรวมประสิทธิภาพการใช้ยาจาก case report หลายๆ งานวิจัย อย่างไรก็ตามเมื่อรวบรวมจาก case report เหล่านี้และประสิทธิภาพในสัตว์ทดลองแล้ว คิดว่าคงจะเป็นประโยชน์ในการบ่งถึงประสิทธิภาพของยาเมื่อนำมาใช้ในทางคลินิกได้

1. ใช้รักษาภาวะ local anesthetic systemic toxicity (LAST) โดยนอกจากสามารถลด cardiotoxicity<sup>8</sup> แล้ว ในบาง case report ยังสามารถลด neurotoxicity ได้ด้วย<sup>9</sup> โดยยาชาเฉพาะที่ที่พบว่าใช้ lipid emulsion ในการรักษาได้ผลได้แก่ bupivacaine, ropivacaine และ mepivacaine

2. แม้ว่าจะอยู่ในระหว่างการศึกษาแต่ lipid emulsion infusion มีการศึกษาเพิ่มเติมในการใช้กับยาตัวอื่นที่เป็น lipophilic และมีข้อบ่งชี้ในการใช้ที่ผู้ได้รับยาจะมี mortality สูง โดยผลในการรักษาที่ได้ ออกมาดี จากการทดลองในสัตว์ทดลองและ case report<sup>10,11</sup> ในมนุษย์ได้แก่

- 2.1 Verapamil, diltiazem
- 2.2 Tricyclic antidepressants
- 2.3 Bupropion
- 2.4 Propranolol
- 2.5 Glyphosate herbicide

#### การบริหารยา<sup>12</sup>

20% intralipid 100 mL (ในเด็กให้ 1.5 mL/kg) ทางหลอดเลือดดำ ใน 2-3 นาที จากนั้นให้ยาต่อเนื่อง 0.25-0.5 mL/kg/hr เป็นเวลา 30-60 นาที จนกระทั่งสัญญาณชีพดีขึ้น สามารถเพิ่มความเร็วในการให้ยาต่อเนื่องได้ ถ้าความดันโลหิตต่ำลง

สามารถให้ bolus dose ซ้ำได้ 1-2 ครั้ง ถ้าผู้ป่วยยังมี asystole (รวมแล้วไม่เกิน 3 mL/kg)

สามารถให้ยาได้รวมทั้งหมด 8 mL/kg

การให้ bolus dose ในช่วงแรก ถือเป็นหัวใจสำคัญในการรักษาด้วย lipid emulsion เพื่อให้ได้ระดับยาในขนาดที่ต้องการเร็วที่สุด

#### ผลข้างเคียง

ยังไม่มีรายงานถึงผลข้างเคียงที่รุนแรงหลังการให้ lipid emulsion ในขนาดยาที่กำหนดข้างต้น ในแง่การใช้เป็น antidote

ผู้ป่วยที่ได้รับ lipid emulsion ในแง่เป็น parenteral nutrition มีรายงานว่าผลข้างเคียงด้าน pulmonary toxicity เช่น การเกิด ARDS การให้ lipid emulsion อย่างรวดเร็ว หรือปริมาณมาก จะทำให้เกิด fat overload syndrome

#### ข้อบ่งห้าม

- ผู้ป่วยที่แพ้ถั่วเหลือง (soybean) หรือไข่ (yolk egg) อย่างรุนแรง
- ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในการ metabolism ไขมัน
- ผู้ป่วยโรคตับ

#### เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Weinberg GL. Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology*. 2012;117(1):180-7.
2. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998;88(4):1071-5.
3. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28(3):198-202.
4. Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sanogo K, Chauny JM. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48(1):1-27.
5. Stehr SN, Ziegeler JC, Pexa A, Oertel R, Deussen A, Koch T, et al. The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in l-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 2007;104(1):186-92.
6. Partownavid P, Umar S, Li J, Rahman S, Eghbali M. Fatty acid oxidation and calcium homeostasis are involved in the rescue of bupivacaine induced cardiotoxicity by lipid emulsion in rats. *Crit Care Med* 2012;40(8):2431-7.
7. *Circulation*. American heart association. [cited 2014 Sep12]. Available from: URL: [http://circ.ahajournals.org/content/122/18\\_suppl\\_3/S829.full](http://circ.ahajournals.org/content/122/18_suppl_3/S829.full)
8. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105(1):217-8.
9. McCutchen T, Gerancher JC. Early intralipid therapy may have prevented bupivacaine-associated cardiac arrest. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33(2):178-80.
10. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, et al. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2008;51(4):412-5,415.e1.
11. Harvey M, Cave G. Case report: successful lipid resuscitation in multi-drug overdose with predominant tricyclic antidepressant toxidrome. *Int J Emerg Med* 2012;5(1):8.
12. Weinberg G. LipidRescue™ Resuscitation. [cited 2014 Sep12]. Available from: URL: <http://www.lipidrescue.org>



# Tox Case Conference



## Tramadol Toxicity

แพทย์หญิงพลอยไพลิน รัตนเสี-า \*

\* โรงพยาบาลศูนย์เจ้าพระยาอภัยภูเบศร

ศาสตราจารย์นายแพทย์วิชัย วัฒนกุล

หญิงไทย อายุ 25 ปี อาชีพนักศึกษา ภูมิลำเนากรุงเทพมหานคร

**อาการสำคัญ:** อ่อนเพลีย คลื่นไส้อาเจียน กินข้าวไม่ได้ 1 วัน

**ประวัติปัจจุบัน:** 1 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยกินข้าวไม่ได้ มีอาการคลื่นไส้อาเจียน อ่อนเพลีย

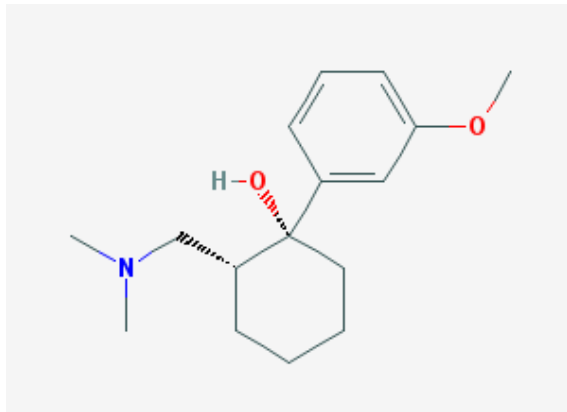
**ตรวจร่างกาย:** vital signs: BP 110/80 mmHg, PR 90/min, RR 20/min, BT 37°C

**การดูแลรักษา:** ผู้ป่วยมีอาการแสดงของภาวะขาดสารน้ำ (dehydration) จึงได้รับต่อเข้ารักษาในโรงพยาบาล ให้ IV hydration

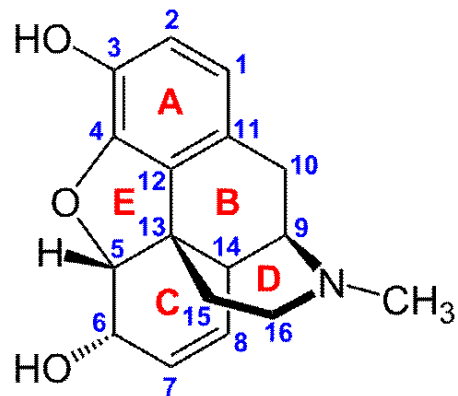
ขณะรักษาในโรงพยาบาลได้ 1 วัน ผู้ป่วยมีอาการท้องเสีย ชนลุก น้ำลายไหล หงุดหงิด มีอาการปวดกระดูก ซักประวัติเพิ่มเติมพบว่าผู้ป่วยมีการเสพยา tramadol เป็นประจำ โดยกินวันละ 5-8 เม็ดทุกเช้า กินมาติดต่อกันทุกวันเป็นเวลา 5 ปี ในระหว่างที่นอนในโรงพยาบาลนั้น ผู้ป่วยไม่ได้ใช้ยา tramadol และพบว่ามีความรู้สึกต้องการจะเสพยา tramadol ร่วมด้วย

ในผู้ป่วยรายนี้ จึงคิดถึงภาวะ opioid withdrawal symptom

**Tramadol คือยาอะไร และมีกลไกการออกฤทธิ์เป็นอย่างไร ?**



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ tramadol<sup>5</sup>



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ morphine<sup>6</sup>

Tramadol เป็นยาแก้ปวด ที่มีโครงสร้างคล้าย morphine และมีกลไกการออกฤทธิ์ที่เป็นทั้งแบบ opioid และไม่ใช่อpioid (non opioid mechanism) เช่น serotonin และ norepinephrine reuptake inhibitor ซึ่งมีผลต่อ mu opioid receptor เมื่อ tramadol

เข้าไปในร่างกายเกิดการเปลี่ยนแปลง (metabolise) จะได้ 2 enantiomers ทั้ง O- และ N-demethylated compounds โดย O-demethylate มี affinity กับ mu receptor มากกว่า tramadol ที่เป็นสารตั้งต้น

## ทำไมจึงนำ tramadol ซึ่งเป็นยาแก้ปวดมาใช้ในลักษณะของยาเสพติด ?

เนื่องจากการที่ tramadol ไปกระตุ้น mu receptor นั้น นอกจากจะมีฤทธิ์ของการระงับปวดแล้ว ยังทำให้เกิดภาวะ sedation และ euphoria ร่วมด้วย ดังนั้นจึงทำให้นำมาเสพย์หวังฤทธิ์ของอาการว่างมีนงง เคลิ้มสุข อีกทั้งเป็นยาที่ถูกกฎหมาย และสามารถหาซื้อได้ง่าย ดังนั้นในปัจจุบันยาชนิดนี้จึงเป็นที่นิยมในหมู่วัยรุ่นที่ใช้ยาเสพติด

## อาการของภาวะความเป็นพิษของ tramadol เป็นอย่างไร ?

อาการจะคล้ายกับภาวะ opioid intoxication โดยจะพบมีภาวะคลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก บางรายอาจพบว่ามึลลักษณะของ pinpoint pupil ในส่วนของภาวะการกดการหายใจจาก tramadol นั้นพบน้อยมาก นอกจากนี้ยังเกิดภาวะชัก ซึ่งสามารถเกิดได้แม้กระทั่งในระดับ therapeutic range และยิ่งเพิ่มโอกาสชักมากขึ้นหากใช้ปริมาณมากกว่า 500 มิลลิกรัม นอกจากนี้ยังสามารถเกิดภาวะ serotonin syndrome ได้ หากมีการใช้ยา tramadol ร่วมกับยาที่มีการออกฤทธิ์เป็น selective serotonin reuptake inhibitor เช่น antidepressants และ tricyclic antidepressants

## อาการของภาวะ tramadol withdrawal เป็นอย่างไร ?

อาการจะเหมือนในลักษณะของภาวะ opioid withdrawal symptom คือจะมีภาวะ anxiety piloerection ปวดตามตัว ปวดกล้ามเนื้อ ปวดกระดูกอย่างรุนแรง ปวดท้อง ท้องเสีย และนอนไม่หลับ

## การรักษาในภาวะ tramadol withdrawal ?

จากการศึกษาข้อมูลพบว่ามีการแนะนำให้

1. Methadone ซึ่งเป็นยาที่นำมาใช้ในการรักษาภาวะ opioid withdrawal โดยมีคุณสมบัติเป็น synthetic mu opioid receptor agonist
2. Clonidine ซึ่งเป็น  $\alpha_2$  adrenergic agonist ซึ่งจะช่วยลดอาการของภาวะ autonomic effect ที่เกิดขึ้นได้
3. Benzodiazepine สามารถช่วยลดอาการ agitation และ insomnia

ในการรักษาภาวะ withdrawal นั้น ควรมีการปรึกษาจิตแพทย์มาช่วยในการประเมินร่วมในการรักษาด้วย เพราะมีเรื่องสภาวะทางจิตใจ เรื่อง physical dependence เข้ามาเกี่ยวข้อง

ในผู้ป่วยรายนี้หลังจากการเกิดภาวะ opioid withdrawal แพทย์ทางจิตเวชมาประเมินและให้การรักษาร่วมด้วย ได้รับความช่วยเหลือร่วมกับ benzodiazepine เป็นเวลา 5 วัน อาการของ withdrawal ดีขึ้น สามารถให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้และนัดมาเข้ารับการรักษาที่จิตเวชตามโปรแกรมการเลิกยาต่อไป

ผู้ป่วยจะสามารถเลิกใช้ยาเสพติดได้นั้น ต้องมีความตระหนักถึงอันตรายและมีความตั้งใจจริง อีกทั้งต้องอาศัยความร่วมมือและกำลังใจจากครอบครัวของผู้ป่วยร่วมด้วย

## เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Nelson LS, Olsen D. Opioids. 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. 573-4.
2. Albertson TE. Opiates and opioids. 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. 310-11.
3. Yip L, Megarbane B, Borron SW. Opioids. In: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, editors. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose, 4th ed. Philadelphia: PA: Saunders Elsevier; 2007. chapter 33.
4. Truven Health Analytics: Micromedex solutions. Tramadol Hydrochloride. [cited 2014 Sep12]. Available from:URL: <http://www.micromedexsolutions.com>
5. Pubchem: open chemistry database. Tramadol. [cited 2014 Sep12]. Available from:URL: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/rest/chemical/tramadol#itabs-2d>
6. Wikimedia commons. Morphine structure. [cited 2014 Sep12]. Available from:URL: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Morphine\\_structure.svg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Morphine_structure.svg)



# Tox Case Conference



## Carbamazepine Overdose

พ. เกษศิริจันทร์ พลใจดี \*

\* แพทย์ประจำบ้านต่ออายุตติยาภิบาลสาขาพิษวิทยาและพิษวิทยาตติยาภิบาล โรงพยาบาลธรรมศาสตร์  
ผศ.พ. สาทรिया ตระกูลศรีชัย

หญิงสาวพม่า คู่ อายุ 23 ปี

**อาการสำคัญ:** ซึมลงไม่รู้สึกรู้ตัว 1 วัน

**ประวัติปัจจุบัน:**

22 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล: ผู้ป่วยทะเลาะกับแฟน จึงกินยากันชักของ-อดีตซึ่งป่วยเป็นพัฒนาการล่าช้าตั้งแต่เด็ก (mental retard) ซึ่งยากันชักเป็นยาที่ซื้อมาจากต่างประเทศ เขียนที่ฉลากว่า carbamazepine คาดว่าผู้ป่วยกินยาในกระปุกทั้งหมดประมาณ 100 เม็ด

20 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล: -อดีตสังเกตว่าผู้ป่วยเริ่มพูดจาสับสน หลังจากนั้นนอนหลับตลอดวัน แขนขาบิดไปมา แต่ไม่มีชักเกร็งกระตุก ผู้ป่วยไม่ลุกขึ้นกินอาหารตามปกติ

1 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล: สามีกลับจากที่ทำงาน เหนามบ๋อนแต่ผู้ป่วยอาเจียนออกมาทั้งหมด สามีสังเกตว่าผู้ป่วยซึมมาก เรียกไม่รู้สึกรู้ตัว จึงรีบนำส่งโรงพยาบาล ระหว่างเดินทาง ผู้ป่วยมีอาการเกร็งกัตุลัน

**ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต:**

ปฏิเสธโรคประจำตัว ไม่มียาใดที่ใช้ประจำ ไม่ได้ใช้ยาคุมกำเนิด ไม่มีประวัติชักเกร็งกระตุกมาก่อน ไม่มีประวัติอุบัติเหตุหรือกระดูกหักที่ศีรษะ

**ตรวจร่างกาย:**

**Vital signs:** BP 107/68 mmHg, PR 100/min, RR 20/min, BT 36.4 °C, O<sub>2</sub> saturation room air 99%

**HEENT:** not pallor conjunctiva, no icteric sclera, thyroid not enlarged

**Heart:** normal heart sound, regular heart rate

**Lungs:** breath sound equally, no adventitious sound

**Abdomen:** soft, not tender, no organomegaly, hypoactive bowel sound

**Extremities:** no edema, no ecchymosis

**Neurological examination:** unconsciousness, no response to pain, intermittent generalized short period tonic movement, spontaneous eye movement, pupil size 3.5 mm both sluggish react to light, BBK both no response, clonus both negative, all deep tendon reflex grade 1, stiff neck negative

**Impression:** status epilepticus with history of carbamazepine overdose

กลไกการออกฤทธิ์ของยากันชัก โดยทั่วไป มี 4 แบบ ได้แก่

1. ยับยั้ง sodium channel
2. ยับยั้ง calcium channel
3. ยับยั้งสารกระตุ้นแอมิโน
4. กระตุ้น gamma amino butyric acid (GABA agonism)

### Carbamazepine

เป็นยาลำดับแรกๆ ที่ใช้รักษาโรคลมชัก โดยมีโครงสร้างใกล้เคียงกับ cyclic antidepressants ออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium channel และมีฤทธิ์ anticholinergic อ่อนๆ ด้วย

ขนาดยาทั่วไปที่ใช้ในการรักษา คือ

- ในผู้ใหญ่ ประมาณ 10-20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม
- ในเด็ก ประมาณ 20-70 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

### เภสัชจลนศาสตร์

ยามีคุณสมบัติดูดซึมช้าหลังกิน และไม่สามารถคาดการณ์อัตราการดูดซึมที่แน่นอนได้ โดยจะได้ระดับยาสูงสุดในเลือดหลังกินยาในขนาดที่ใช้เพื่อการรักษา ที่ประมาณ 12-24 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่ได้ยาแบบดูดซึมช้าหรือได้รับยาเกินขนาด อาจใช้เวลาที่จะได้ระดับยาสูงสุดนานกว่านี้ ระดับยาที่ต้องการเพื่อการรักษา คือ 4-10 มิลลิกรัมต่อลิตร คุณสมบัติของยาสามารถละลายได้ดีในไขมัน จับกับโปรตีนในกระแสเลือดได้ดีถึงร้อยละ 75

กลไกเมตาบอลิซึมของยาผ่าน cytochrome P3A4 ได้ carbamazepine 10, 11-epoxide และถูกสลายโดย epoxide hydrolase ได้ carbamazepine - diol โดยทั่วไปค่าครึ่งชีวิตของการขับยาประมาณ 6-20 ชั่วโมงหลังกินเฉียบพลัน เมื่อกินยาในขนาดปกติต่อเนื่องเป็นเวลานาน จะมีค่าครึ่งชีวิต 10-20 ชั่วโมง ถ้ากินเกินขนาด หรือระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดสูงมาก ยาจะเข้าสู่ zero order kinetics ยาถูกขับออกทางปัสสาวะโดยตรงเพียงร้อยละ 1-2 นอกจากนี้ยายังมี enterohepatic circulation เพราะฉะนั้นอาการอาจเกิดซ้ำหรือเป็นซ้ำได้ในกรณีที่ยากินยาเกินขนาด

### อาการและอาการแสดง

#### 1. อาการทางระบบประสาท

ขนาดยาที่ทำให้เกิดพิษ ผู้ป่วยจะมีอาการเดินเซ เสียการทรงตัว ตากระตุก (nystagmus) พูดไม่ชัด กลอกตาไม่ได้ (ophthalmoplegia) กล้ามเนื้อมีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบ dyskinesia หรือ dystonia

ยาเกินขนาดในระดับสูงวิกฤต ผู้ป่วยจะมีอาการซึม ชักเกร็งกระตุก หรือชักต่อเนื่องแบบ status epilepticus ได้ กัดกรายใจ เกิดภาวะการหายใจล้มเหลว หรือเกิดภาวะอุณหภูมิร่างกายสูงผิดปกติได้

2. อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือดพบภาวะหัวใจเต้นเร็ว ซึ่งเป็นผลจากฤทธิ์ anticholinergic อาจมีหัวใจเต้นช้าหรือ cardiac conduction abnormalities ความดันโลหิตต่ำ และด้วยตัวยามี

โครงสร้างคล้ายยากลุ่ม tricyclic antidepressant จึงอาจกดหัวใจจนทำให้ตรวจพบ QRS complex prolongation ซึ่งเป็นภาวะชั่วคราวหรือ QT interval prolongation ได้

ในผู้ป่วยเด็กจะพบภาวะ dystonic reaction, choreo-athetosis และชักได้บ่อยกว่าผู้ใหญ่ แต่พบอุบัติการณ์ทางหัวใจผิดปกติน้อยกว่า

3. กรณีใช้ยาในระยะเวลาสั้น อาจพบภาวะไขกระดูกถูกกดการทำงาน ตับอักเสบ โรคไต โรคกล้ามเนื้อหัวใจเสื่อม (cardiomyopathy) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำในเลือดดำ ภาวะผิวหนังอักเสบแบบ exfoliative dermatitis

4. มีรายงานการเกิด rigidity hyperthermia (เช่น neuroleptic malignant syndrome หรือ serotonin syndrome) ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ carbamazepine ร่วมกับยาบางชนิด

### การวินิจฉัย

ให้พิจารณาสังเกตตรวจวัดระดับ carbamazepine และตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

### แนวทางการดูแลรักษา

1. การรักษาภาวะเร่งด่วนเบื้องต้น ได้แก่ การป้องกันทางเดินหายใจ การช่วยหายใจด้วยเครื่องช่วยหายใจ การรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ หรือการประคับประคองความดันโลหิตด้วยสารน้ำ

2. การลดการดูดซึมยาจากกระเพาะอาหาร พิจารณาใส่สายล้างท้องและการให้ผงถ่านกัมมันต์ในกรณีผู้ป่วยมาเร็วภายใน 1 ชั่วโมง

3. ในกรณีที่ทราบหรือสงสัยว่าผู้ป่วยได้รับยา carbamazepine จำนวนมากที่เป็นอันตรายถึงชีวิต ให้ผงถ่านกัมมันต์แบบให้ซ้ำเพื่อหวังผลในการลด enterohepatic circulation

4. ถ้าตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบลักษณะของ QRS complex ยาวกว่า 0.10 วินาที พิจารณาให้ยาแก้ไขฤทธิ์ของ sodium channel block ด้วยการให้สารละลาย  $\text{NaHCO}_3$  1 - 2 mEq/kg

5. พิจารณาฟอกไตล้างสารพิษด้วยเทคนิค high-flux hemodialysis หรือ charcoal hemoperfusion ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงมากอาจถึงแก่ชีวิตได้



ในผู้ป่วยรายนี้มีอาการชักเกร็งกระตุกช่วงสั้นๆ หลายครั้งโดยรู้สึกตัวตลอด เข้ากับภาวะ status epilepticus ผู้ป่วยไม่มีประวัติโรคลมชักมาก่อนและมีประวัติกินยาต้านชักชื่อ carbamazepine เกินขนาดก่อนมีอาการชักประมาณ 21 ชั่วโมง ซึ่งเข้าได้กับอาการและอาการแสดงของการได้รับยา carbamazepine เกินขนาด ที่มีอาการรุนแรงโดยเฉพาะทางระบบประสาท

#### การดูแลรักษาผู้ป่วยรายนี้ขณะอยู่ที่ห้องฉุกเฉิน

- ผู้ป่วยได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ และต่อเครื่องช่วยหายใจ
- ได้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ
- สอดท่อให้อาหารทางสายยาง เพื่อให้พลังงานกัมมันต์ 60 กรัม และยาระบายทางสายยาง
- หยุดชักด้วยยา diazepam 10 มิลลิกรัม เป็นระยะๆ และ phenobarbital 1,000 มิลลิกรัม หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ


#### การดูแลรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ

- ให้การช่วยหายใจด้วยเครื่องช่วยหายใจ
- ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ


#### ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- เจาะเลือดครั้งที่ 1 หลังกินยาเกินขนาด 28 ชั่วโมง ได้ระดับยา carbamazepine 42.6 mcg/mL
- หลังให้พลังงานกัมมันต์ 60 กรัม (หลังกินยาเกินขนาด 30 ชั่วโมง) และให้ซ้ำอีก 30 กรัม ใน 8 ชั่วโมงต่อมา ส่งเลือดตรวจระดับ carbamazepine ได้ 19.90 mcg/mL (เป็นผลหลังจากมาถึงโรงพยาบาล 14 ชั่วโมง หรือ 39 ชั่วโมงหลังกินยา)
- ใส่สายสวนทางหลอดเลือดดำใหญ่ เพื่อทำการฟอกเลือด หลังจากมาถึงโรงพยาบาล 24 ชั่วโมง ได้รับการฟอกเลือดเพื่อกำจัดสารพิษเป็นระยะเวลา 4 ชั่วโมง ผู้ป่วยมีอาการตื่น รู้สึกตัวดี ขณะทำการฟอกเลือดผ่านไป 2 ชั่วโมง ระดับยาครั้งที่ 3 หลังจากมาถึงโรงพยาบาล 32 ชั่วโมง (60 ชั่วโมง หลังกินยาเกินขนาด) พบ carbamazepine ในเลือด 9.49 mcg/mL
- หลังการรักษาประคับประคองตามอาการ โดยการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำต่อ ผู้ป่วยสามารถกลับมาหายใจเองได้ปกติ และถอดท่อช่วยหายใจได้เป็นผลสำเร็จ ระดับยาครั้งที่ 4 ในวันต่อมา หลังจากมาถึงโรงพยาบาล 43 ชั่วโมง (71 ชั่วโมงหลังกินยาเกินขนาด) ได้ระดับยา carbamazepine ในเลือด 3.38 mcg/mL ผู้ป่วยได้รับคำปรึกษาจากทีมจิตแพทย์ในวันรุ่งขึ้น และได้กลับบ้านในวันต่อมา

#### เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Doyon S. Anticonvulsants. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies, 9th ed. New York:McGraw-Hill; 2011. p. 698-701.
2. Kearney TE. Carbamazepine and oxcarbazepine. 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. 160-2. 

#### เอกสารประกอบการเรียบเรียง (ต่อจากหน้า 12)

1. Howard A. Lithium. 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. 1016-26.
2. Schneider SM, Cobaugh DJ. Lithium. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD, editors. Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide. 8th ed. New York:McGraw-Hill; 2011. chapter 70. 

# Lithium Toxicity

น.พ. คณวิทย์ พิงประเสริฐ \*

แพทย์ประจำหน่วยเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลสมเด็จราชชนนีศรีสอมภ

ผด.พ. - สาหรืยา ตระกูลตรีชัย

Lithium นิยมนำมาใช้เป็นยารักษาโรค bipolar disorder และภาวะ acute episode ในโรค mania ซึ่งได้รับการยอมรับว่ามีประสิทธิภพในการรักษา นอกจากนี้ยังมีการนำมารักษาโรคทางจิตเวชอื่น ๆ อีก

ภาวะเป็นพิษ มักมีสาเหตุส่วนใหญ่จากการตั้งใจกินเกินขนาด, กินโดยไม่ได้ตั้งใจ หรือเกิดจากการที่ไตขับ lithium ออกจากร่างกายได้ลดลง

## รูปแบบของยา

Lithium มีทั้งชนิดเม็ดและแคปซูลรับประทาน และชนิด immediate-release และ sustained/extended-release และมีขนาดต่อเม็ด/แคปซูลต่างกัน เช่น 150, 300, 450, 600 มิลลิกรัม

## พยาศรีวิทยา

Lithium มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายอย่าง และเป็น cation ที่แข่งขันและแทนที่ sodium หรือ potassium ได้ทำให้รบกวน sodium ion ที่ sodium channel และ sodium-potassium pump บน cell membrane โดย lithium ยังยับยั้ง arginine vasopressin, 3-glycogen synthase kinase, inositol monophosphatase และลดระดับ inositol ใน cytoplasm อีกทั้ง lithium ยังยับยั้ง adenylate cyclase, ลด intracellular cyclic AMP และรบกวนการหลั่งและดูดกลับของ norepinephrine นอกจากนี้ lithium ยังอาจจะกระตุ้นการหลั่ง serotonin ซึ่งเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่นซึ่งมีผลต่อ serotonin เหมือนกัน อาจเกิด serotonin syndrome ขึ้นได้

## เภสัชจลนศาสตร์และพิษจลนศาสตร์

หลังกิน lithium ถูกดูดซึมเร็วและได้เกือบทั้งหมด มี volume of distribution (Vd) 0.6-0.9 L/kg จับกับโปรตีนในพลาสมาได้น้อย กระจายเข้าและออกจากสมองช้า ยาที่เป็น immediate-release preparations ถูกดูดซึมได้เร็วในทางเดินอาหาร และมีระดับยาสูงสุดในเลือด 1-2 ชั่วโมง ส่วนยาที่เป็น sustained-release preparations มี variable absorption ซึ่งระดับยาสูงสุดในเลือด 6-12 ชั่วโมง ยา lithium ใช้เวลานานกว่าจะถึง steady state และอาจใช้เวลาถึง 24 ชั่วโมงในการเข้าสู่สมองโดยสมบูรณ์

ค่าครึ่งชีวิตของยาอยู่ที่ประมาณ 18-24 ชั่วโมง ในผู้ให้- ที่ได้รับยา lithium ในขนาดปกตินั้น เมื่อเข้าสู่ steady-state คือ จะมีระดับยาในเลือด 0.6-1.2 mmol/L

## การขจัดยา

ส่วนใหญ่ถูกขับออกทางไต หลังถูกกรองออกทางไต ร้อยละ 60 จะถูกดูดซึมกลับที่ proximal tubule พร้อม sodium ดังนั้นหากมีภาวะที่ทำให้ไตทำงานลดลง หรือมีการดูดซึม sodium กลับมากขึ้น ก็จะทำให้ lithium ถูกดูดซึมกลับมากขึ้น ทำให้เสี่ยงต่อภาวะเป็นพิษจาก lithium ได้

มีภาวะต่างๆที่ส่งเสริมให้เสี่ยงต่อภาวะเป็นพิษจาก lithium เช่น ไข้หวาด ขาดน้ำ ติดเชื้อ เบาหวาน ภาวะหัวใจล้มเหลว ตับแข็ง มีพยาศรีภพในสมองอยู่ก่อน การผ่าตัด ภาวะใช้สูง neuroleptic malignant syndrome เป็นต้น

นอกจากนี้ lithium ยังมี drug interaction กับยาอื่นๆ เช่น thiazide diuretics, loop and potassium-sparing diuretics, antipsychotics, NSAIDs, selective serotonin reuptake inhibitors, cyclic antidepressants, ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers, neuromuscular blocking agents

## ลักษณะทางคลินิก

แบ่งเป็น 3 ประเภท

### 1. พิษเฉียบพลัน (Acute lithium toxicity)

คือการกิน lithium โดยที่ไม่ได้กินเป็นประจำมาก่อน การเกิดอาการจะขึ้นกับการดูดซึมในทางเดินอาหารและการกระจายสู่อวัยวะ โดยอาการไม่ได้สัมพันธ์กับระดับยาในเลือดแม้ระดับยาในเลือดจะสูงก็ตาม ในช่วงต้นจะมีอาการของทางเดินอาหารก่อน เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว ซึ่งจะทำให้ร่างกายสูญเสียน้ำปริมาณมาก ต่อมาเมื่อ lithium กระจายเข้าสู่สมองแล้ว จึงจะเกิดอาการทางระบบประสาทตามมา เช่น tremor, fasciculations, hyperreflexia, choreoathetoid movements, clonus, dysarthria, nystagmus, ataxia, altered mental status, seizure ซึ่งอาจจะมีเพียงแค่ออาการบางอย่าง และไม่ได้เรียงลำดับตามทีกล่าวมา

อาจมีผลต่อการทำงานของหัวใจได้แต่พบได้น้อย และมักจะไม่มีรุนแรง เช่น อาจพบ T-wave flattening หรือ inversion, QT interval prolongation, sinoatrial dysfunction, bradycardia

นอกจากนี้ยังมีรายงานการพบภาวะ cardiomyopathy

## 2. พิษเรื้อรัง (Chronic lithium toxicity)

คือ ผู้ป่วยได้รับยา lithium อยู่เป็นประจำและเดิมมีระดับยาในเลือดที่อยู่ในการรักษ (therapeutic range) แต่มีปัจจัยบางอย่างที่ทำให้ร่างกายขับ lithium ได้ลดลง หรือทำให้ร่างกายดูดซึม lithium กลับมากขึ้น

ผู้ป่วยจะมีอาการทางระบบประสาทเป็นหลัก คล้ายอาการในพิษเฉียบพลัน ที่สำคัญคือ ผู้ป่วยบางรายที่ได้รับยา lithium มานานอาจมีลักษณะที่กล่าวมาบางอย่างอยู่เดิม เช่น มี tremor อยู่เดิม ซึ่งพิษเรื้อรังอาจสังเกตได้จากอาการที่มี tremor ที่เป็นมากขึ้น โดยมีการแบ่งระดับความรุนแรงในการตีพิษเรื้อรัง ดังตารางนี้ <sup>2</sup>

ระดับ	ระดับยา (mEq/L)	อาการและอาการแสดง
ระดับ 1	1.5–2.5	Agitation, nausea, vomiting, tremor, hyperreflexia, ataxia, muscular weakness
ระดับ 2	2.5–4.0	Muscle rigidity, hypertonia, hypotension, stupor
ระดับ 3	>4.0	Myoclonus, seizures, coma, cardiovascular collapse

นอกจากนี้ในพิษเรื้อรังอาจทำให้เกิด the syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity (SILENT) ซึ่งเป็นภาวะที่ไม่สามารถคืนกลับได้ (irreversible) ของระบบประสาท ที่แม้จะหยุดยา lithium ไปแล้วอย่างน้อย 2 เดือนก็ยังไม่หายสนิท โดยมีอาการแสดงทางสมองส่วน cerebellar เป็นหลัก

## 3. พิษเฉียบพลันซ้ำซ้อนความเป็นพิษเรื้อรัง (Acute-on-chronic toxicity)

คือ ผู้ป่วยได้รับยา lithium อยู่เป็นประจำ ร่วมกับกิน lithium เพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมากเฉียบพลัน

ผู้ป่วยจะมีอาการได้ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง มีทั้งอาการของทางเดินอาหารและระบบประสาท การแปลผลระดับยาในเลือดทำได้ยาก การรักษาควรประเมินจากอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยเป็นหลัก

### ภาวะอื่นๆที่พบได้จากการใช้ยา lithium เป็นเวลานาน

- Nephrogenic diabetes insipidus
- Chronic tubulointerstitial nephropathy
- Hypothyroidism
- Hyperthyroidism and frank thyrotoxicosis

- Hyperparathyroidism และ hypercalcemia
- Leukocytosis

## การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

-ตรวจหาระดับยา lithium ในเลือด ควรตรวจขณะแรกเริ่ม และตรวจซ้ำเป็นระยะ เพื่อยืนยันการได้รับ lithium และติดตามการตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งการตรวจระดับยาในเลือดนั้นไม่ได้บอกถึงความรุนแรงของภาวะพิษโดยเฉพาะในภาวะ acute หรือ acute-on-chronic toxicity ดังนั้นประวัติ อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยจะเป็นสิ่งที่นำมาใช้เพื่อพิจารณาในการรักษา

-ตรวจดูการทำงานของไตเพื่อหาภาวะไตวาย และใช้ร่วมเพื่อพิจารณาในการทำ hemodialysis

-ตรวจเลือดหาค่าเกลือแร่ (electrolytes) หากมีภาวะ hypernatremia ต้องระวังว่าอาจมีภาวะ nephrogenic diabetes insipidus ร่วมด้วย ควรตรวจเพิ่มเติมต่อไป

-ตรวจดูการทำงานของต่อมไทรอยด์

-ตรวจ complete blood count อาจพบภาวะ leukocytosis ได้

-ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG 12 leads) อาจพบความผิดปกติได้ดังที่กล่าวมา

-ตรวจหาความเป็นพิษอื่นๆในกรณีที่สูงสัณนิยาอื่นร่วมด้วย โดยเฉพาะหากตั้งใจเพื่อฆ่าตัวตาย

## การดูแลรักษา

### การรักษาแบบระดับประคองในช่วงแรก (Stabilization)

ดูแลเรื่อง airway, breathing และ circulation ตามหลักการทั่วไป อาการอาเจียนซึ่งพบได้บ่อยโดยเฉพาะพิษเฉียบพลัน อาจทำให้เกิดการสำลักหรือทางเดินหายใจอุดตันได้ ยา lithium เองก็ไม่ค่อยส่งผลต่อการหายใจของผู้ป่วยมากนัก แต่ต้องระวังว่าผู้ป่วยอาจได้รับสารอื่นร่วมด้วยได้

หากผู้ป่วยชัก ควรให้ยากกลุ่ม benzodiazepines ทางหลอดเลือดดำ หากมีการชักซ้ำ ควรพิจารณาให้ยากกลุ่ม phenobarbital หรือใช้ general anesthesia ไม่ควรให้ phenytoin เนื่องจากมักจะไม่ได้ผล และทำให้ไตขับ lithium ออกจากร่างกายได้ลดลง

### การประเมิน (Evaluation)

ซักประวัติ ตรวจร่างกาย และพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ

การซักประวัติควรถามถึงปริมาณที่กิน เจตนาในการกิน กินยา lithium เป็นประจำอยู่แล้วหรือไม่ ชนิดของยาเป็น immediate หรือ sustained/extended release ปัจจัยกระตุ้นต่างๆที่ส่งเสริมให้เกิด

ภาวะเป็นพิษ ยาเดิมของผู้ป่วย ยาหรือสมุนไพรที่ได้รับเพิ่มเติม ในช่วงที่ผ่านมา หากตั้งใจกินควรพยายามหาสาเหตุ

#### **การลดการปนเปื้อนทางเดินอาหาร (Gastrointestinal decontamination)**

ควรต้องคำนึงถึงประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ เทียบกับอันตราย ที่อาจเกิดขึ้น โดยเฉพาะหากเป็น acute overdose นั้น ผู้ป่วยมักมีการอาเจียนซึ่งเป็น self-decontamination อยู่แล้ว และหากผู้ป่วยกินยา lithium ชนิด immediate-release ร่างกายจะมีการดูดซึมที่รวดเร็วมาก การลดการปนเปื้อนทางเดินอาหารอาจจะไม่เกิดประโยชน์

- ไม่ควรให้ syrup of ipecac เนื่องจากพบว่าไม่มีประโยชน์ และ lithium มักทำให้มีอาการอาเจียนอยู่แล้ว

- ไม่แนะนำให้ทำการล้างท้อง (gastric lavage) เนื่องจาก lithium ชนิด immediate-release ถูกดูดซึมเร็ว และชนิด sustained/extended release มีขนาดให้เกินของ lavage tube แต่อาจพิจารณาให้ในรายที่กินสารอย่างอื่นที่มีข้อบ่งชี้ในการล้างท้องร่วมด้วย หรือ รายที่กินปริมาณมาก ที่มาภายใน 1 ชั่วโมงหลังกิน

- ไม่ควรให้ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) เนื่องจากผงถ่านกัมมันต์ดูดซับ lithium ได้ไม่ดี แต่อาจพิจารณาให้ในรายที่กินสารอย่างอื่นที่มีข้อบ่งชี้ในการให้ผงถ่านกัมมันต์

- แนะนำให้ทำการสวนล้างตลอดลำไส้ (whole bowel irrigation) ในรายที่กิน lithium ชนิด sustained/extended release

#### **การเร่งการขับพิษ (Enhance elimination)**

- ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ (intravenous fluid) เป็นชนิด 0.9% sodium chloride (saline) โดยอาจให้มากถึง 1.5-2 เท่าของขนาด maintenance ในแต่ละวัน เนื่องจากผู้ป่วยมักขาดน้ำจากทางเดินอาหาร ดังที่กล่าวมา และการให้สารน้ำช่วยเพิ่ม renal perfusion เพิ่ม GFR และเพิ่มการขับ lithium ทั้งนี้ควรมีการติดตามดูปัสสาวะที่ออก รวมทั้งแก้ไขค่าเกลือแร่ที่ผิดปกติ และระมัดระวังการให้สารน้ำแก่ผู้ป่วย ที่มีภาวะไตวาย และภาวะหัวใจล้มเหลว ร่วมด้วย

- ไม่ควรเร่งการขับปัสสาวะ (forced diuresis) เนื่องจากเพิ่ม การขับ lithium ได้เพียงเล็กน้อย แต่เสี่ยงต่อการเกิดการสูญเสียและ sodium มากขึ้น ซึ่งจะช่วยให้การขับ lithium ยิ่งแย่ลงไปอีก

- ไม่ควรให้ sodium bicarbonate เนื่องจากเพิ่มการขับ lithium ได้ไม่ชัดเจน และเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ hypokalemia, alkalemia และ ภาวะน้ำเกิน

- Extracorporeal drug removal

- การทำ hemodialysis สามารถใช้ได้ทั้งใน acute, acute-on-chronic และ chronic lithium toxicity ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีความแนะนำให้ชัดเจนว่าควรจะทำเมื่อใด โดยผู้ป่วยที่น้ำจะได้รับประโยชน์จากการทำ hemodialysis ได้แก่

- มีอาการและอาการแสดงของความเป็นพิษต่อระบบ ประสาทที่รุนแรง เช่น มี coma

- มีภาวะไตวาย และมีอาการและอาการแสดงของพิษ

- ไม่สามารถให้สารน้ำปริมาณมากได้ เช่น ภาวะหัวใจ ล้มเหลว และมีอาการและอาการแสดงของพิษ

- ระดับยาที่แนะนำในการทำ hemodialysis โดยทั่วไป ได้แก่ มากกว่า 4.0 mEq/L (mmol/L) และ มากกว่า 2.5 mEq/L ในกรณีพิษเรื้อรัง

โดยมีเป้าหมายให้ระดับยาในเลือดน้อยกว่า 1 mEq/L หลังทำ hemodialysis และต้องติดตามระดับยาในเลือดต่อไปอีก อย่างน้อย 8 ชั่วโมง เนื่องจากยาที่อยู่ในเซลล์จะกลับเข้ามาในเลือด ภายใน 4-6 ชั่วโมง หลังทำ hemodialysis

- การทำ continuous renal replacement therapies (CRRTs) เช่น continuous venovenous hemodialysis, continuous venovenous hemodiafiltration สามารถใช้ในบางกรณีที่มีผู้ป่วยมี hemodynamically unstable ได้ แต่ต้องใช้เวลานาน

- ไม่ควรทำ peritoneal dialysis เนื่องจากไม่มีประสิทธิภาพ ในการขับ lithium

#### **การรักษาแบบประคับประคอง (Supportive treatment)**

แก้ไขภาวะเกลือแร่ที่ผิดปกติ และหากมีภาวะ hypernatremia ควรตรวจเพิ่มเติม เพื่อหาภาวะ lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus ซึ่งหากเกิดภาวะดังกล่าว ควรหยุดยา lithium และทดแทนน้ำและเกลือแร่ที่สูญเสียไป อาจทำให้ภาวะดังกล่าว หายไปได้

#### **การวางแผนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลและติดตามการรักษา (Disposition and follow-up)**

ในกรณีที่มี lithium แบบเฉียบพลัน ชนิด immediate-release และยังไม่มีอาการผิดปกติ ควรสังเกตอาการเป็นเวลาอย่างน้อย 4-6 ชั่วโมง

หากเป็นพิษแบบเรื้อรัง ระดับ 1 โดยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ อาจพิจารณาให้ saline ทางหลอดเลือดดำในห้องสังเกตอาการเป็นเวลา 6-12 ชั่วโมง เมื่อระดับยาในเลือดน้อยกว่า 1.5 mEq/L สามารถให้ผู้ป่วย กลับบ้านได้ โดยแพทย์ผู้ดูแลอาจพิจารณาประเมินภาวะทางจิตเวชได้ หากจำเป็น และตรวจระดับยาในเลือดซ้ำอีกครั้งภายใน 24 ชั่วโมง

ควรรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล ในกรณีต่อไปนี้ ได้แก่ พิษเรื้อรัง ระดับ 2 หรือ 3 หรือในกรณีกิน lithium แบบเฉียบพลัน ชนิด sustained-release หรือมีระดับยาในเลือดมากกว่า 1.5 mEq/L

**เอกสารประกอบการเรียบเรียง (มีต่อหน้า 9)**