



ฉบับนี้

00401 1876 6 8 10400  
โรงเรียนพยาบาลรามาธิบดี  
ศูนย์พิษวิทยา ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

---

---

# POISON & DRUG

November-December 2014 Vol.22, No.4

# INFORMATION BULLETIN

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เดือนพฤศจิกายน-ธันวาคม พ.ศ. 2557 ปีที่ 22 ฉบับที่ 4  
ศูนย์พิษวิทยา ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

---

---

**Tramadol Toxicity..... 3**

**สารเคมีกำจัดหนู (Rodenticides)..... 6**

## ToxCASE Conferences:

**พิษจากยาต้านแคลเซียมและยาปิดกั้นเบต้า..... 11**



**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. ให้บริการค้นหาข้อมูลเกี่ยวกับยา 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  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสาทรียา ตระกูลศรีชัย  
อาจารย์นายแพทย์สทภูมิ ศรีสุเมะ  
พันตรีนายแพทย์กิตติศักดิ์ แสนประเสริฐ  
จากรุวรรณ ศรีอาภา  
อัจฉรา ทองภู  
สุนันท์ วงศ์วิเศษ  
ภาณี ฤทธิเลิศ  
เอมอร ประตุ  
วิตรารภรณ์ จันเขียว  
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)

๗๕๕๓ ๔ ๓๕๕๕ ๓๕๕๕

# Tramadol Toxicity

นายแพทย์ธนวัฒน์ จารานันท์ \*

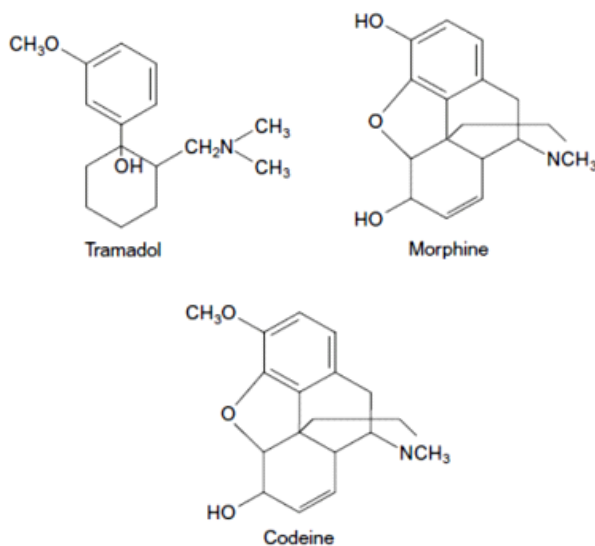
\* กองเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสาทรียา ตระกูลศรีชัย

ترامาดอล (tramadol) เป็นยาแก้ปวดสังเคราะห์ ออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system; CNS) ใช้สำหรับบรรเทาอาการปวดที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก (moderate to severe pain) ترامาดอลมีสูตรโครงสร้างคล้ายมอร์ฟีน (morphine) และโคเดอีน (codeine) ถูกผลิตขึ้นมาครั้งแรกในปี ค.ศ. 1970 ترامาดอลออกฤทธิ์ผ่านกลไกทั้ง opioid และ nonopioid ทำให้มีอาการของผู้ป่วยเมื่อได้รับพิษจาก ترامาดอลอาจแตกต่างจากยาแก้ปวดกลุ่ม opioid ตัวอื่นๆบ้าง<sup>1,2</sup>

ปัจจุบัน ترامาดอลได้ถูกนำมาใช้เพื่อลดขนาดการยาลดปวดที่รุนแรง โดยเฉพาะในกลุ่มวัยรุ่นที่นิยมนำมาผสมกับยาแก้ไอและน้ำอัดลม<sup>1,3</sup> ทำให้พบว่าผู้ป่วยที่มาด้วยอาการพิษเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จากการเสพเกินขนาด การคำนวณถึงและการรักษาที่ถูกต้องจึงจำเป็นสำหรับแพทย์และบุคลากรทางสาธารณสุข

สูตรโครงสร้างของ ترامาดอล มอร์ฟีน และโคเดอีน<sup>4</sup> ดังต่อไปนี้



## เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)<sup>1,4</sup>

ترامาดอลออกฤทธิ์เป็น opioid agonist โดยกระตุ้น  $\mu$ -receptors และยังกระตุ้น  $K$ - และ  $\delta$ -receptors แบบอ่อนด้วย ทำให้มีผลลดความเจ็บปวด รวมทั้งกีดการทำงานของ CNS และมีผลทำให้เกิดอาการ euphoria ได้ด้วย การออกฤทธิ์นี้เหมือนกับ การออกฤทธิ์ของยามอร์ฟีน

นอกจากออกฤทธิ์ผ่าน opioid receptor ترامาดอลยังออกฤทธิ์ผ่านกลไกของ non-opioid โดยยับยั้งการดูดกลับ (reuptake) ของ serotonin และ norepinephrine ซึ่งสารสองตัวนี้เมื่อมีปริมาณเพิ่มขึ้นใน CNS จะมีผลลดความเจ็บปวดได้ แต่การเพิ่มขึ้นของ serotonin จากการให้ยา ترامาดอลเกินขนาดอาจส่งผลให้เกิด serotonin syndrome รวมทั้งอาจเกิด extrapyramidal effect เช่น มือสั่น มีไข้ กล้ามเนื้อเกร็งตัวอย่างมาก หรืออาจมีอาการทางระบบประสาท เช่น ลึบสั่น ส่วนการเพิ่มขึ้นของ norepinephrine อาจทำให้ใจสั่น ปวดศีรษะ กระตุ้นระบบประสาท และทำให้ชักได้<sup>4</sup>

O-desmethyl (M1) เป็น metabolite ของยา ترامาดอล เป็น active metabolite มีฤทธิ์กระตุ้น  $\mu$ -receptor มากกว่า ترامาดอลถึง 200 เท่า ซึ่งเกิดจากการเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ cytochrome (CYP) 2D6 พบว่าในประชากรที่ขาดเอนไซม์ 2D6 (ประมาณร้อยละ 8 ของชาว Caucasian) ทำให้ฤทธิ์แก้ปวดของ ترامาดอลลดลง<sup>4</sup>

## เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

### การดูดซึมยา (Absorption)

ترامาดอลถูกดูดซึมในทางเดินอาหารได้ดีมาก โดยมี mean bioavailability 67.9% และเพิ่มเป็นมากกว่า 90% ถ้ากินหลายครั้งติดต่อกันเป็นประจำ หรือจากการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ การกินยาพร้อมอาหารจะช่วยเพิ่มการดูดซึม ترامาดอล peak effect อยู่ที่ 1-4 ชั่วโมง หลังกิน และฤทธิ์ลดอาการปวดคงอยู่นาน 3-6 ชั่วโมงหลัง onset ของยา<sup>4,5</sup>

หลังดูดซึมที่ทางเดินอาหาร ترامาดอลจะถูกเมตาบอลิซึมที่ตับ ด้วยกระบวนการ demethylation โดยเอนไซม์ CYP2D6 เป็น M1 metabolize ซึ่งมีฤทธิ์มากกว่า ترامาดอลตั้งที่กล่าวไป<sup>4</sup>

### การกระจายตัวของยา (Distribution)<sup>5</sup>

ترامาดอลมี large volume of distribution (Vd) ทางารกิน หรือการให้ทางหลอดเลือดดำในคนปกติจะมีค่าประมาณ 306 และ 203 ลิตรตามลำดับ และประมาณร้อยละ 20 จับกับโปรตีนในพลาสมา ترامาดอลสามารถผ่านรกได้ จากการวัดระดับยาใน umbilical vein พบมีประมาณร้อยละ 80 ของในเลือดแม่

## การเมตาบอลิซึมและการขจัดยา (Metabolism & Elimination)<sup>4,5</sup>

ทราคาดอลถูก metabolize เกือบทั้งหมดที่ตับโดยเอนไซม์ 2 ชนิดหลักคือ CYP2D6 และ CYP3A และขับทางไต ค่าครึ่งชีวิตของยาจากการกิน หรือการฉีดทางหลอดเลือดดำ 1 ครั้ง ประมาณ 5.1-5.9 ชั่วโมง ร้อยละ 10-30 ของทราคาดอลจะถูกขับออกทางปัสสาวะ โดยไม่ผ่านกระบวนการ เมตาบอลิซึม มี M1 metabolite เป็น pharmacologically active ซึ่งทราคาดอลและ metabolite ทั้งหมด ส่วนใหญ่ถูกขับทางไต จากงานวิจัยพบว่าผู้ป่วยโรคไตไตจะมีค่าครึ่งชีวิตของยานานขึ้น<sup>5</sup>

## อันตรกิริยาของยา (Drug interaction)<sup>6</sup>

ทราคาดอลมี drug interaction กับยาหลายชนิด โดยเฉพาะยาที่เมตาบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP2D6 และยากลุ่ม SSRIs ที่มีฤทธิ์เพิ่ม serotonin และบางชนิดยังมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 ทำให้มีโอกาสเกิด serotonin syndrome ได้ ถ้าใช้ทราคาดอลร่วมกับยากลุ่ม monoamine oxidase inhibitors และ atypical antipsychotics ก็จะทำให้เกิดผลข้างเคียงมากขึ้นได้ ในขณะที่การใช้ร่วมกับยา ondansetron ซึ่งบางส่วนจะถูกเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP2D6 เช่นนั้นทำให้การกินยานี้ร่วมกับทราคาดอลจะลดฤทธิ์ของยาทั้งสองชนิด

## ลักษณะทางคลินิก (อาการและอาการแสดง)

อาการที่เกิดขึ้นมีดังนี้<sup>12</sup> คือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ การกระตุกประสาทส่วนกลาง รูม่านตาหด และกดการหายใจได้ นอกจากนี้ทำให้เกิดอาการ serotonin syndrome มีอาการ agitation หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูง และชัก โดยอาการชักเป็นอาการพิษซึ่งพบได้บ่อย<sup>1</sup>

มีการศึกษาพบว่าอาการพิษทราคาดอลมากกว่า 500 มิลลิกรัม ทำให้เกิดความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว agitation และชักได้ มีรายงานว่าพบในผู้ป่วย 1 ราย ที่กินมา 300 มิลลิกรัม แล้วมีอาการชัก พบว่าถ้ากินมากกว่า 800 มิลลิกรัม จะทำให้เกิดการกดการหายใจและโคมาได้<sup>7</sup>

พบว่าอัตราการเสียชีวิตจากการได้รับทราคาดอลเกินขนาด คือ ประมาณร้อยละ 1.75<sup>8</sup> ในขณะที่บางงานวิจัยไม่พบว่าเสียชีวิต<sup>9,10</sup> และมีรายงานการเกิด cardiogenic shock<sup>13</sup>

## ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Urine drug screening อาจให้ผล negative ในผู้ป่วยที่ใช้อาหารทราคาดอล<sup>1</sup>

ในการศึกษาของ Rahimi HR และคณะ<sup>9</sup> ซึ่งได้ทำการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากทราคาดอล 144 คน พบว่า liver function test, BUN และ Cr ไม่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่เกิดพิษจากยาทราคาดอล และค่า

creatinine phosphokinase (CPK) ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ชัก และไม่มีอาการชัก และการศึกษานี้ยังพบว่าระดับโซเดียมและอิเล็กโทรไลต์อื่นในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ในขณะที่งานวิจัยก่อนพบมีภาวะระดับโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia)<sup>14</sup> PaCO<sub>2</sub> มีค่าสูงขึ้นได้จาก hypoventilation<sup>9</sup>

จากการศึกษาของ Emamhadi M และคณะ<sup>10</sup> พบว่า electrocardiography (ECG)<sup>10</sup> ที่สามารถพบความผิดปกติได้ในผู้ป่วยที่เกิดพิษ ได้แก่

- Tachycardia มากกว่า 100/min (ร้อยละ 30.6)
- Wide QRS (มากกว่าหรือเท่ากับ 120 ms) (ร้อยละ 7.5)
- QTc มากกว่า 440 ms (ร้อยละ 24.6)
- R wave in aVR มากกว่า 1 mm (ร้อยละ 22.1)
- R/S ratio มากกว่า 0 in aVR (ร้อยละ 23.5)
- Terminal 40 ms frontal plane QRS มากกว่า 120 (ร้อยละ 31.7)
- Complete/ incomplete right bundle-branch block (ร้อยละ 4.6)

ภาวะพิษจากทราคาดอลอาจสามารถตรวจพบ ECG ในลักษณะ sodium channel blockage และ potassium channel blockage ได้ แต่ไม่สัมพันธ์กับการเกิดชักในผู้ป่วย<sup>10</sup>

## การดูแลรักษา

การรักษาผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะพิษจากทราคาดอลมีรูปแบบเช่นเดียวกับผู้ป่วยทั่วไปที่ได้รับสารพิษอื่น การประเมินแล้วให้การแก้ไขรีบด่วนในกรณีที่มีความผิดปกติของ airway, breathing และ circulation เป้าหมายคือป้องกันไม่ให้เกิดอันตรายแก่ชีวิต การทำ GI decontamination ควรทำด้วยความระมัดระวัง เพราะยาทราคาดอลออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง ผู้ป่วยอาจซึมหลังซักและล้างได้ ทราคาดอลถูกดูดซึมได้เร็ว ผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์หลังเกิดอาการแล้ว และผู้ป่วยที่มาด้วย CNS depression ควรได้รับการประเมินหาภาวะ hypoxia และ hypoglycemia

Naloxone สามารถใช้เป็น antidote ได้ ช่วยแก้ไขภาวะ CNS depression ได้ บางงานวิจัยแนะนำให้ระงับการใช้เพราะอาจทำให้ชักมากขึ้น ในกรณีที่ผู้ป่วยชักแนะนำให้ benzodiazepines<sup>1</sup>

มีรายงานกรณีศึกษา<sup>13</sup> ผู้ป่วยรอดชีวิตจากพิษของทราคาดอล เป็นชายอายุ 33 ปี ที่มี refractory shock และ cardiac arrest โดยแพทย์ผู้รักษาทำการ CPR และใช้ extracorporeal life support ร่วมกับ vasopressors และ hemofiltration ผู้ป่วยสามารถหยุดใช้ extracorporeal life support ได้ในวันที่ 8 และกลับบ้านได้ในวันที่ 12

ผลตรวจ blood level ของทรามาดอลมีค่า 23.9 mg/L ซึ่งมากกว่า case report ที่เคยมีรายงานว่าเสียชีวิต และตรวจไม่พบยาหรือสารอื่นในเลือด โดยกลไกการเกิดพิษที่ทำให้ cardiogenic shock ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

### เอกสารประกอบการเรียนเรียง

1. Nelson LS, Olsen D. Opioids. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies, 10th ed. New York:McGraw-Hill;2011.p.559-78.
2. Nelson LS, Juurlink DN. Tramadol and hypoglycemia: one more thing to worry about. JAMA Intern Med 2015;175(2):194-5.
3. พบวัยรุ่นเปิดเพลง สอนเสพยาแก้ไอ ซื่อขายง่ายไร้เงาเภสัชกร. Mthai.[cited 2015 April 12]. Available from:URL:http://news.mthai.com/hot-news/general-news/217193.html
4. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. Drugs 2000;60(1):139-76.
5. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. Drugs 1993;46(2):313-40.
6. Gibbison B, Bailey CR, Klein AA. Tramadol - the Marmite<sup>TM</sup> drug. Anaesthesia 2015;70(2):125-30.
7. Spiller HA, Gorman SE, Villalobos D, Benson BE, Ruskosky DR, Stancavage MM, et al. Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. J Toxicol Clin Toxicol 1997;35(4):361-4.
8. Shadnia S, Soltaninejad K, Heydari K, Sasanian G, Abdollahi M. Tramadol intoxication: a review of 114 cases. Hum Exp Toxicol 2008;27(3):201-5.
9. Rahimi HR, Soltaninejad K, Shadnia S. Acute tramadol poisoning and its clinical and laboratory findings. J Res Med Sci 2014;19(9):855-9.
10. Emamhadi M, Sanaei-Zadeh H, Nikniya M, Zamani N, Dart RC. Electrocardiographic manifestations of tramadol toxicity with special reference to their ability for prediction of seizures. Am J Emerg Med 2012;30(8):1481-5.
11. Shakoor M, Ayub S, Ahad A3, et al. Transient serotonin syndrome caused by concurrent use of tramadol and selective serotonin reuptake inhibitor. Am J Case Rep 2014;19(15):562-14.
12. Perdreau E, Iriart X, Mouton JB, Jalal Z, Thambo JB. Cardiogenic shock due to acute tramadol intoxication. Cardiovasc Toxicol 2015;15(1):100-3.
13. Daubin C, Quentin C, Goullé JP, Guillotin D, Lehoux P, Lepage O. Refractory shock and asystole related to tramadol overdose. Clin Toxicol (Phila) 2007;45(8):961-4.
14. Le Berre JP, Desrame J, Lecoules S, Coutant G, Béchade D, Algayres JP. Hyponatremia due to tramadol. Rev Med Interne 2007;28(12):888-9.

(ต่อจากหน้า 10)

### การลดการดูดซึม

โดยทำ gastric lavage และให้ผงถ่านกัมมันต์ ถ้าผู้ป่วยมารักษาภายใน 1 ชั่วโมงหลังกิน

### เอกสารประกอบการเรียนเรียง

1. สุชัย สุเทพารักษ์. พิษจากสารเคมีกำจัดหนู (Rodenticides). Poison & drug information bulletin 1997;5(2):21-2.
2. ชนนดา นัยวัฒน์กุล, วินัย วานานุกูล, สมิง เก้าเจริญ. ยาต้านพิษ. Poison & drug information bulletin 1997;5(2):23.
3. อุมภาพร สดับธรรมารักษ์, จารุวรรณ ศรีอามา, อัจฉรา ทองภู, สมิง เก้าเจริญ. ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในบ้านเรือน. Poison & drug information bulletin 2003;11(2):21-3.
4. Flomenbaum NE. Rodenticides. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill;2006.p.1469-77.
5. Dawson A. Barium. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill;2006.p.1480-82.
6. Su M, Hoffman RS. Anticoagulants. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill;2006.p.887-98.
7. Ginsburg BY. Vitamin D. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill;2006.p.647-9.
8. Robey WC III, Meggs WJ. Pesticides. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Meckler GD, editors. Tintinalli's Emergency Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill;2011.chapter 195.
9. National Pesticide Information. Rodenticides. [cited 2015 June 17]. Available from:http://www.npic.orst.edu/ingred/ptype/rodenticide.html
10. Micronutrient Information Center. Vitamin K. [cited 2015 June 17]. Available from:URL:http://ipi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-K
11. U.S. Pharmacist. Warfarin and beyond: an update on oral anticoagulation therapy. [cited 2015 June 17]. Available from:URL:http://www.uspharmacist.com/content/d/feature/c/26662/



# สารเคมีกำจัดหนู (Rodenticides)

แพทย์หญิงเบรารี สิงห์มิตร \*

\*แพทย์ประจำบ้านสาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลสมเด็จหาราชนครราชสีมา

แพทย์หญิงเกษศิริจันทร์ พูลไชยดี \*\*

\*\*แพทย์ประจำบ้านอายุรกรรม สาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลสมเด็จหาราชนครราชสีมา และแพทย์สาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลนครราชสีมา

สารเคมีกำจัดหนูหรือผลิตภัณฑ์กำจัดสัตว์กัดแทะ จัดเป็นสารเคมีที่ใช้ในครัวเรือน และเป็น 1 ใน 5 ประเภทย่อยของสารกำจัดศัตรูพืชและสัตว์ ได้แก่ สารกำจัดแมลง สารกำจัดวัชพืช สารกำจัดหนู สารกำจัดปลวก และสารกำจัดเชื้อรา

จากข้อมูลของ American Association of Poison Control Centers (AAPCC) ได้รายงาน Toxic Exposure Surveillance System (TESS) พบว่าผู้ที่ได้รับพิษจากสารเคมีกำจัดหนูนั้นส่วนใหญ่เป็นเด็กอายุต่ำกว่า 6 ปี มากถึงร้อยละ 85 รองลงมา ได้แก่ ผู้ที่ตั้งใจทำร้ายตนเอง ถูกฆาตกรรม เจ้าหน้าที่กำจัดศัตรูพืช ผู้ป่วยจิตเวช และผู้สูงอายุ ซึ่งสาเหตุการได้รับพิษส่วนใหญ่เกิดจากการไม่ตั้งใจกิน เช่น สารเคมีกำจัดหนูอยู่ในภาชนะที่ใส่อาหาร

ข้อมูลจากศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี สารเคมีกำจัดหนูที่มีในประเทศ ได้แก่

1. Phosphide
2. Warfarin and long-acting anticoagulants
3. Barium carbonate
4. Cholecalciferol

## Phosphide

จัดอยู่ในกลุ่มสารเคมีกำจัดหนูที่มีพิษรุนแรง (LD50 40 mg/kg) แต่ปริมาณที่เป็นพิษในคนยังไม่ทราบแน่ชัด ความรุนแรงของการเกิดพิษไม่ขึ้นกับปริมาณที่กิน โดยมีรายงานผู้เสียชีวิตจากการกินปริมาณ 4-5 กรัม แต่ก็มีผู้รอดชีวิตแม้ว่าจะกินถึง 25-50 กรัม

### Zinc phosphide (Zn3P2)

ลักษณะเป็นผงสีดำหรือเทาดำ ประกอบด้วย zinc phosphide ร้อยละ 75-80 และสารที่ทำให้อาเจียน (potassium tartrate) ร้อยละ 25 เพื่อให้คนหรือสัตว์อื่นเผลอกินเข้าไปจะได้อาเจียนออกมา หวังผลให้ได้รับพิษน้อยลงแต่จะไม่มีผลกับสัตว์กัดแทะ

### Aluminum phosphide (AIP)

ใช้ในการรมควันผลิตผลทางการเกษตรเพื่อกำจัดหนู มอด และแมลง ลักษณะเป็นผงหรือเม็ดสีดำ ใน 1 เม็ดประกอบด้วย

aluminum phosphate และ aluminum carbonate ในอัตราส่วน 56:44

### กลไกการเกิดพิษ

เมื่อสารประกอบ phosphide ทำปฏิกิริยากับน้ำหรือกรดในกระเพาะอาหารจะได้ก๊าซ phosphine ซึ่งไม่มีสีหรือกลิ่น แต่ถ้าออกมาสู่อากาศ จะมีกลิ่นหัวหอมหรือปลาเน่า (garlic/ rotten fish odor) จากนั้นจะดูดซึมได้เร็วมากทางกระเพาะอาหารเข้าสู่กระแสเลือด ส่วนน้อยจะถูกดูดซึมโดยตรงในรูปของ phosphide แล้วไป metabolize ที่ตับ จะเข้าไปขัดขวาง cytochrome c oxidase จึงเป็นการรบกวนการทำงานของ mitochondria เกิดอนุมูลอิสระมากขึ้นจากปฏิกิริยา lipid peroxidation ทำให้การสร้างพลังงานของเซลล์ล้มเหลว เกิด cell necrosis และ cell death ซึ่งจะมีผลกระทบต่ออวัยวะที่มีออกซิเจนสูงๆ ได้แก่ หัวใจ ปอด ตับ และสมอง โดยทั่วไปการเกิดพิษจะเกิดได้เร็ว คือ 30 นาที หลังจากกิน และอาจเสียชีวิตภายใน 6 ชั่วโมง

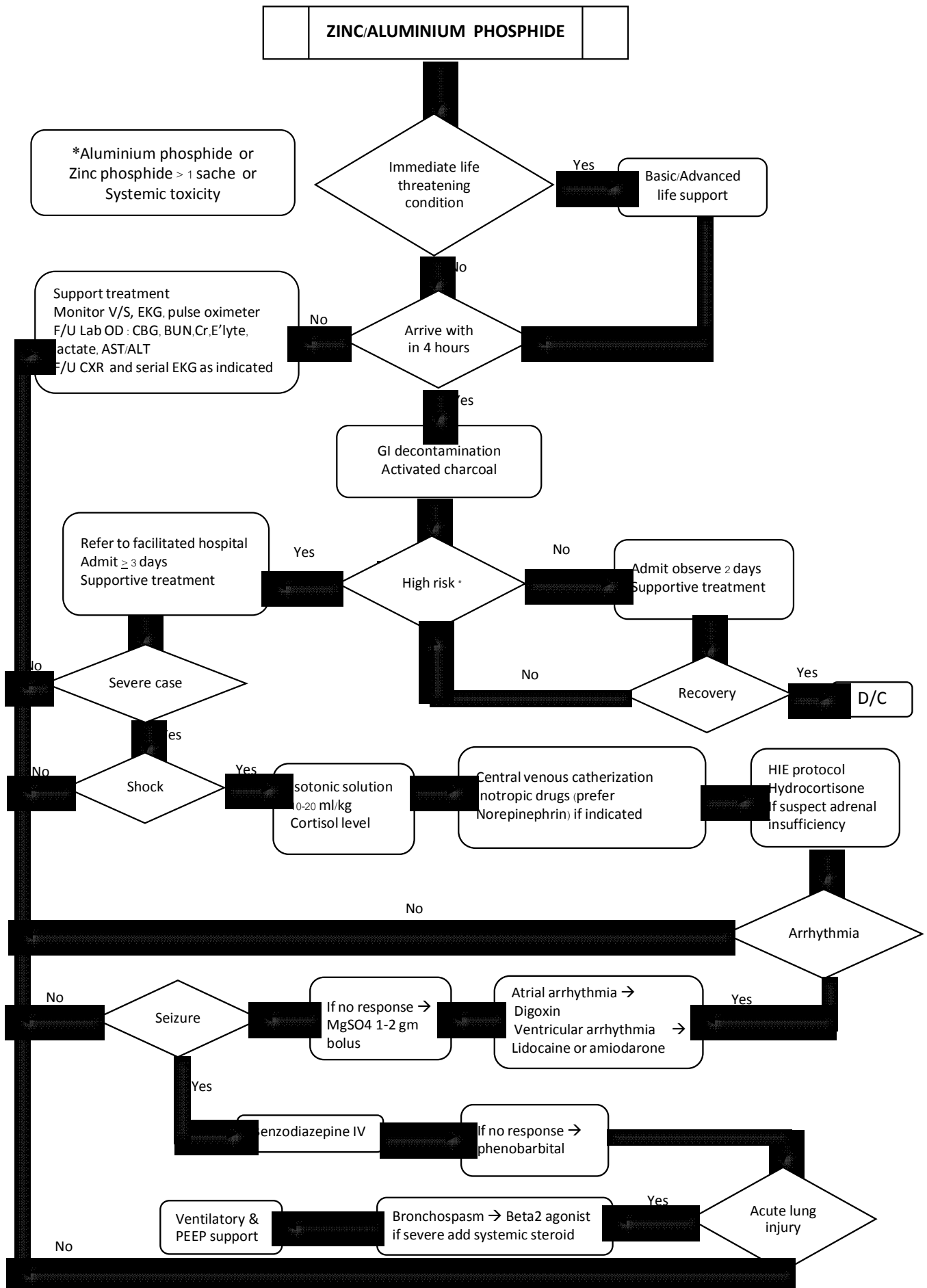
### อาการและอาการแสดง

ในระยะแรกเกิดอาการระคายเคืองของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง อาการของระบบอื่น ๆ ได้แก่ อาการของระบบหัวใจและหลอดเลือด ทำให้เกิด hypotension, shock, pericarditis, myocarditis, arrhythmias ซึ่งเป็นได้ทุกรูปแบบ อาการของระบบทางเดินหายใจ ทำให้หายใจเร็ว หอบ pleural effusion และ acute respiratory distress syndrome (ARDS) อาการทางระบบประสาท อาจจะมีเพียงแค่อาการปวดศีรษะ วิงเวียน จนถึงทำให้ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนไป ชัก โคม่า นอกจากนี้ยังพบไตวาย ตับวาย severe metabolic acidosis และ acute adrenocortical insufficiency ได้

### การวินิจฉัย

การวินิจฉัยที่สำคัญ-มักจะได้จากประวัติและอาการ การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น CBC, BUN, Cr, LFT, EKG, chest X-ray จะใช้ติดตามอาการที่ได้รับผลกระทบจากการได้รับพิษของระบบต่างๆ

**Silver nitrate test** เป็นการตรวจหา zinc phosphide โดยตรงจากน้ำล้างท้อง หรือตัวอย่างสารพิษที่สงสัย รายงานผลเป็นบวกหรือลบ ถ้าแถบกระดาษกรองเกิดสีน้ำตาลหรือดำแสดงว่า ผลเป็นบวก



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการรักษาภาวะเป็นพิษจาก zinc/ aluminium phosphide

ส่วนการทำ phosphine tissue concentrations นั้นไม่ทำเป็น routine lab

#### การรักษา (แผนภูมิที่ 1)

##### ระดับประคองตามอาการ

แนะนำให้รักษาแบบประคองให้ดี ได้แก่ ให้ออกซิเจน ใส่ท่อช่วยหายใจต่อกับเครื่องช่วยหายใจในกรณีที่เกิด ARDS การให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ monitor EKG เพื่อเฝ้าระวังภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ แก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด เมื่อระดับ  $\text{HCO}_3^-$  น้อยกว่า 15 mEq/L โดยการให้ 7.5% sodium bicarbonate 50-100 mEq ทางหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมง จนกว่า  $\text{HCO}_3^-$  จะอยู่ในระดับ 18-20 mEq/L ซึ่งในปัจจุบันมีการศึกษาว่าการทำ aggressive correction ของ acidosis protocol ให้ผลลัพธ์ที่ดีอย่างมีนัยสำคัญ-ทางสถิติ ส่วนการทำ dialysis จะแนะนำให้ทำเมื่อมีภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรง และไตวายเฉียบพลัน

**การลดการดูดซึม** โดยมีแนวทางการดูแลผู้ป่วยตามแผนภูมิที่ 1 การทำ gastric lavage และให้ผงถ่านกัมมันต์ได้ประโยชน์ใน 1 ชั่วโมงแรกหลังจากการกิน ถ้าผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้อาเจียน การทำ gastric lavage อาจไม่จำเป็นและควรระมัดระวังการสำลักเมื่อให้ผงถ่านกัมมันต์

**การเร่งการขับออก** ไม่มีวิธีใดที่ได้ประโยชน์ชัดเจน แต่ก็มีการศึกษาพบว่า การให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำให้เพียงพอ ร่วมกับ dopamine ขนาด 4-6 mg/kg/min สามารถช่วยเพิ่มการขับ phosphine ออกได้หรืออีกทางการศึกษาแนะนำให้ furosemide ถ้า systolic blood pressure มากกว่า 90 mmHg

**การพยากรณ์โรค** หากผู้ป่วยมีภาวะต่อไปนี้จะบ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

- Refractory shock
- ARDS
- Arrhythmia
- Metabolic acidosis
- Coma, seizure
- GI bleeding
- Pericarditis

อัตราการตายอยู่ที่ร้อยละ 37-100 ขึ้นอยู่กับแต่ละประเทศ และถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับการดูแลรักษาในโรงพยาบาลศูนย์ที่มีเครื่องมือและบุคลากรที่ดี อัตราการตายยังคงสูงถึงร้อยละ 60 ช่วงเวลาในการเสียชีวิตอยู่ระหว่าง 1-48 ชั่วโมงหลังจากกินผู้ป่วยร้อยละ 95 จะเสียชีวิตภายใน 24 ชั่วโมง ซึ่งมีสาเหตุมาจากหัวใจเต้นผิดจังหวะ ส่วนผู้ที่เสียชีวิตหลังจาก 24 ชั่วโมง จะมีสาเหตุมาจาก shock, acidosis, ARDS และ arrhythmia

## Warfarin and long-acting anticoagulants

การค้นพบ warfarin เริ่มต้นเมื่อประมาณปี ค.ศ.1900 ที่อเมริกาเหนือและแคนาดา จากเหตุการณ์ที่วัวสุขภาพแข็งแรงล้มตายจากอาการเลือดออกภายในโดยไม่ทราบสาเหตุ จึงได้หาสาเหตุแล้วพบว่าเกิดจากการที่วัวบริโภคหัวชื่อ sweet clover ที่เน่าเปื่อยเข้าไป โดยพบสาร bishydroxycoumarin ในหัวที่เน่าเปื่อยนี้

ต่อมาในปี ค.ศ.1948 สารสังเคราะห์นี้ได้ถูกนำมาใช้เป็นสารกำจัดหนู มีชื่อเรียกว่า warfarin จาก Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) หลังจากนั้น 3 ปี มีนายทหารอเมริกันพยายามทำร้ายตนเองโดยกินสารกำจัดหนูนี้ แต่พบว่าไม่เสียชีวิต เหตุการณ์นี้จึงได้เป็นจุดเริ่มต้นของการค้นคว้าวิจัยการใช้ warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด และได้รับการยอมรับเป็นยารักษาโรคในมนุษย์เมื่อปี ค.ศ.1954

Warfarin จัดเป็นสารเคมีกำจัดหนูที่มีความเป็นพิษน้อย ขนาดความเข้มข้นที่มีในประเทศไทย 0.05-0.75% w/w เมื่อมีการใช้ warfarin เป็นสารเคมีกำจัดหนูกันอย่างแพร่หลายมากขึ้น ทำให้หนูเกิดการดื้อต่อ warfarin ดังนั้นจึงได้คิดค้น long-acting warfarin หรือ superwarfarin ขึ้น ซึ่งมีความแรงกว่า warfarin 100 เท่า และออกฤทธิ์นานกว่าโดยอาจอยู่ได้นานหลายสัปดาห์ถึงหลายเดือน มีลักษณะเป็นผงหรือเม็ดสีฟ้า สารในกลุ่มนี้ได้แก่ brodifacoum, difenacoum, diphacinone และ chlorophacinone

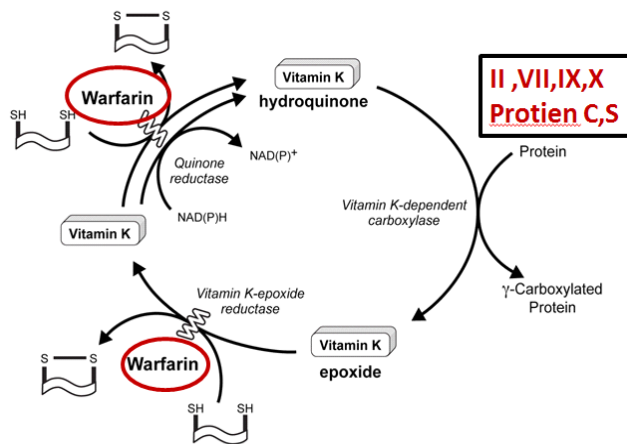
ผลิตภัณฑ์ที่มีในประเทศไทย เช่น warfarin 0.05% w/w, coumatetralyl 0.75% w/w, bromadiolone 0.005% w/w, bromadiolone 0.25% w/w, difethialone 0.0025% w/w

### กลไกการออกฤทธิ์

สาร warfarin ถูกดูดซึมได้ดีและเร็วจากทางเดินอาหาร และร้อยละ 99 ของที่ดูดซึมได้จะจับกับ albumin ส่วน metabolite ที่ไม่ออกฤทธิ์จะเกิดกระบวนการ glucuronide conjugation แล้วขับเข้าสู่ลำไส้ทางน้ำดี ต่อมาจะเกิดการ deconjugation ที่ลำไส้และดูดซึมกลับได้อีก ผลสุดท้ายแล้ว metabolite ที่ไม่ออกฤทธิ์นี้จะถูกขับออกโดยไตทางปัสสาวะ ความเข้มข้นสูงสุดในเลือดพบได้ใน 1 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตประมาณ 35 ชั่วโมง warfarin ที่ได้จะอยู่ในรูป 2 รูปคือ R-warfarin และ S-warfarin (มีความแรงกว่า)

Warfarin จะรบกวนการสังเคราะห์ vitamin K-dependent coagulation factor (ได้แก่ factor II, VII, IX, X) โดยยับยั้ง vitamin K epoxide reductase ใน cyclic interconversion ของ vitamin K ดังรูปที่ 1





รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของ warfarin ที่มีผลต่อ vitamin K cycle<sup>10</sup>

**อาการและอาการแสดง**

การเป็นพิษจากสาร warfarin จะมีอาการภาวะเลือดออกผิดปกติ โดยตำแหน่งที่มักมีเลือดออก ได้แก่ gastrointestinal tract และ genitourinary tract ผู้ป่วยจะเสียชีวิตจาก gastrointestinal tract และ/หรือ intracranial hemorrhage โดยทั่วไปมักเกิดจากได้รับสารซ้ำๆ และไม่ได้เกิดทันทีหลังกิน

Warfarin สามารถผ่านรกได้ ซึ่งเป็น teratogenic agent ร่วมกับทำให้เกิดเลือดออกผิดปกติใน fetus ภาวะผิดปกติของทารกที่เกิดจาก warfarin เรียกว่า fetal warfarin syndrome (FWS) คือ พบมีใบหน้าที่ผิดปกติ จมูกเล็กและสันจมูกแบน ขาสั้น brachydactyly และ distal phalang hypoplasia

**การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ**

เพื่อใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วย ได้แก่ CBC, PT (เพื่อดูความผิดปกติของ extrinsic pathway), PTT (จะพบความผิดปกติของ intrinsic pathway) ได้ในกรณีที่มีอาการรุนแรง)

**การรักษา**

รักษาตามอาการและระดับประคอง โดยการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ blood component replacement ในกรณีที่มีเลือดออกผิดปกติโดยให้ FFP หลีกเลี่ยงยาหรือสารที่ทำให้มีเลือดออก หรือที่เกิด drug interaction กับ warfarin (ดังตารางที่ 1)

**การลดการดูดซึม** ทำ gastric lavage และให้ผงถ่านกัมมันต์ได้ประโยชน์ใน 1 ชั่วโมงแรกหลังจากกิน หากพบว่ามี coagulopathy แล้วควรหลีกเลี่ยงการทำให้อาเจียน และควรทำ gastric lavage อย่างระมัดระวัง

**ยาต้านพิษ** คือ vitamin K (phytonadione) พิจารณาเมื่อ INR มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ

ขนาดยาทางการกิน: phytonadione ขนาด 5 mg/tablet และสารละลาย 25%

ผู้ใหญ่- 10-20 mg ทุก 12-24 ชั่วโมง

**ตารางที่ 1** Food, drug, herbal, and dietary supplement interactions with warfarin<sup>11</sup>

Increase Anticoagulation Effect (↑ INR)	Decrease Anticoagulation Effect (↓ INR)
Amiodarone	Barbiturates
Azole antifungals	Carbamazepine
Capecitabine	Cholestyramine
Cimetidine	Estrogens
Dan shen	Ginseng
Fluoroquinolones	Green tea
Fluorouracil (5-FU)	Phenytoin
Garlic	St.John's wort
Ginkgo	Vitamin K
Levothyroxine	(e.g., leafy green vegetables
Macrolides	such as broccoli, brussels sprouts,
Metronidazole	cabbage, collard greens,
Omeprazole	kale, red leaf lettuce,
Trimethoprim/sulfamethoxazole	spinach)
Vitamin E	

INR: international normalized ratio

เด็ก 5-10 mg ทุก 12-24 ชั่วโมง

ขนาดยาทางหลอดเลือดดำ: phytonadione ขนาด 10 mg/ml ampule และ 1 mg/0.5 ml ampule

ผู้ใหญ่- 10-50 mg ทุก 4 ชั่วโมง

เด็ก 5-20 mg ทุก 4 ชั่วโมง

การติดตามค่าการแข็งตัวของเลือด จะไม่ตรวจ INR เป็น baseline หรือถ้าไม่มีอาการเลือดออก จะตรวจในกรณีกิน long acting anti-coagulant ปริมาณมาก หรือค่อยๆได้รับ หรือกินมาซ้ำๆติดต่อกัน โดยทั่วไปจะติดตามค่า INR หลังจากกิน 48 ชั่วโมง

**Barium carbonate**

จัดเป็นสารเคมีกำจัดหนูที่มีพิษรุนแรง แต่พบการเป็นพิษน้อยอยู่ในรูป barium salt มี 2 ชนิด คือ ชนิดละลายน้ำได้ (water-soluble) จะมีพิษรุนแรง ได้แก่ barium carbonate, barium chloride, barium nitrate และชนิดไม่ละลายน้ำ (insoluble in water) คือ barium sulfate ใช้เป็น contrast media ในงานทางรังสี

มีลักษณะเป็นก้อนสีเหลืองหรือสีขาว ขนาดความเข้มข้น 20-99% w/w ดูดซึมได้ประมาณร้อยละ 10 ความเข้มข้นสูงสุดในเลือดอยู่ที่ 2 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิต 18 ชั่วโมง ถึง 3.6 วัน ส่วนใหญ่ขับออกทางอุจจาระ มีเพียงร้อยละ 10-28 ที่ขับออกทางไต

**กลไกการเกิดพิษ**

ทำให้เกิดภาวะ hypokalemia 2 กลไก คือ

1. Barium เป็น competitive blocker ของ potassium rectifier channel

2. เพิ่มขบวนการ Na-K pump electrogenesis เป็นผลให้ potassium ในเซลล์ออกมาสู่กระแสเลือดไม่ได้ ร่วมกับ potassium ที่อยู่ภายนอกเซลล์ยังเข้ามาในเซลล์มากขึ้นด้วย การกิน barium salt ขนาดที่ทำให้เกิดพิษคือ 200 มิลลิกรัม ในขณะที่ขนาดที่ทำให้ตายคือ 1-30 กรัม

#### อาการและอาการแสดง

ในช่วง 1 ชั่วโมงแรกหลังจากกิน จะมีอาการของระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ถ่ายเหลว esophageal injury และ hemorrhagic gastritis อีก 2 ชั่วโมงต่อมาจะมีภาวะ hypokalemia ซึ่งทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ ความดันโลหิตต่ำ กล้ามเนื้ออ่อนแรง และระบบทางเดินหายใจล้มเหลวได้ ส่วนน้อยจะมีภาวะ lactic acidosis, hypophosphatemia, rhabdomyolysis, alteration of conscious และชักได้

#### การวินิจฉัย

การตรวจ serum barium level ยังไม่มีการตรวจในห้องปฏิบัติการทั่วไป ในทางปฏิบัติ ค่าที่มากกว่า 0.2 mg/L ถือว่าผิดปกติ การถ่ายภาพรังสีของช่องท้อง (film abdomen) จะเห็น barium (ทึบแสงรังสี) แต่ sensitivity และ specificity อาจไม่สามารถใช้ประเมินความเป็นพิษของ barium ได้ แนะนำตรวจ BUN, electrolyte, CPK และ ABG เพื่อใช้ดูแลรักษาผู้ป่วย

ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับภาวะ periodic hypokalemia paralysis, toluene toxicity, diuretic use, hypermagnesemia และ botulinum toxicity

#### การรักษา

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ เมื่อสังเกตอาการแล้ว 6 ชั่วโมง ร่วมกับระดับ potassium ปกติ สามารถให้กลับบ้านได้

ให้การรักษาแบบประคับประคอง ดูแลระบบทางเดินหายใจ เผื่อระวังภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และแก้ไขภาวะ hypokalemia อย่างเร่งด่วน

**การลดการดูดซึม** โดยการทำให้ gastric lavage ถ้าผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลภายใน 1 ชั่วโมงหลังกิน แต่ก็มีประโยชน์น้อยถ้าผู้ป่วยมีอาการแล้วหรือคลื่นไส้ อาเจียนมาก ส่วนการให้ผงถ่านกัมมันต์ ไม่มีประโยชน์

การให้ sodium sulfate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) หรือ magnesium sulfate ( $\text{MgSO}_4$ ) ก็เป็นการลดการดูดซึมได้ เนื่องจาก sulfate จะไปแทนที่ carbonate เปลี่ยนเป็น barium sulfate ขนาดที่ให้คือ ผู้ใหญ่ 30 gm และเด็ก 250 mg/kg

**การเร่งการขับออก** โดยการทำให้ hemodialysis ใช้ในกรณีที่ได้รับพิษรุนแรงมากๆ และอาการไม่ตอบสนองต่อการแก้ potassium เพียงอย่างเดียว การทำให้ hemodialysis จะช่วย improve motor strength และ complete neurological recovery ภายใน 24 ชั่วโมง

## Cholecalciferol (Vitamin D)

จัดเป็นสารเคมีกำจัดหนูที่มีพิษรุนแรงปานกลาง เป็นชนิดเหยื่อสำเร็จรูป ลักษณะเป็นเม็ดกลมๆ (pellet) และแบบก้อนแว็กซ์ (wax box) มีความเข้มข้น 0.075% w/w

การกิน cholecalciferol ในปริมาณปกติ จะเกิดขบวนการ conversion ที่ตับโดยเอนไซม์ 25-hydroxylase เป็น calcifediol และถูก metabolize อีกครั้งที่ไตด้วยเอนไซม์ 1-hydroxylase เป็น calcitriol

ในภาวะที่ได้รับสารเคมีกำจัดหนู cholecalciferol เกินขนาด ระดับสาร calcifediol และ calcitriol จะเพิ่มขึ้น ซึ่งจะเกิดกลไกการยับยั้งเอนไซม์ทั้งสองชนิด แต่การยับยั้งเอนไซม์ 25-hydroxylase มีขีดจำกัด ถูกยับยั้งได้น้อยกว่า 1-hydroxylase โดยรวม calcifediol และ cholecalciferol มีระดับสูงมากในกระแสเลือด ทั้งสองชนิดมีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมัน ขับออกทางน้ำดี และสามารถถูกดูดกลับได้ที่ลำไส้

#### กลไกการเกิดพิษ

ทำให้เกิดภาวะ hypercalcemia จาก 2 กลไก

- Modulation ของ deposition และ mobilization ของ  $\text{Ca}^{2+}$
- เพิ่มการดูดซึม  $\text{Ca}^{2+}$  ที่ลำไส้

ขนาดที่ทำให้เกิดพิษจากการกิน คือ มากกว่า 50,000 IU/วัน ส่วนกรณีที่ได้รับพิษเฉียบพลันไม่มีข้อมูล แต่เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตมากกว่า 30 วัน จึงเชื่อว่าถ้าได้รับในขนาดที่สูงมากเพียงครั้งเดียวก็สามารถทำให้เกิดพิษได้

#### อาการและอาการแสดง

เป็นอาการและอาการแสดงของภาวะ hypercalcemia โดยในระยะแรกจะมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ วิงเวียน ปวดกล้ามเนื้อและกระดูก คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องหรือท้องผูก บัสสาวะออกมาก ดื่มน้ำมาก ต่อมาถ้าภาวะ hypercalcemia รุนแรงขึ้น จะมีอาการเดินเซ สับสน psychosis ชัก โคม่า ไตวาย หรือหัวใจเต้นผิดจังหวะ

#### การวินิจฉัย

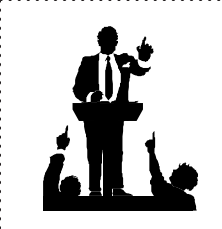
อาศัยประวัติ อาการ และอาการแสดงของภาวะ hypercalcemia

#### การรักษา

1. รักษาแบบประคับประคอง
2. รักษาภาวะ hypercalcemia ให้สารน้ำทั้งการกินและหลอดเลือดดำให้เพียงพอ เพื่อเพิ่ม calcium clearance และให้ยาในกลุ่ม loop diuretics เพื่อเพิ่มการขับแคลเซียมออกจากร่างกาย ลดการดูดซึมแคลเซียมทางลำไส้ และยับยั้งการสลายแคลเซียมจากกระดูก โดยให้ hydrocortisone 100 mg/วัน หรือ prednisolone 20 mg/วัน ในกรณีมีภาวะ hypercalcemia รุนแรง แนะนำให้ biphosphonates (pamidronate, clodronate)

**การลดการดูดซึม** (มีต่อหน้า 5)

# Tox Case Conference



## พิษจากยาต้านแคลเซียมและยาปิดกั้นเบต้า

พันตรี นายแพทย์ กิติศักดิ์ แสนประเสริฐ  
กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

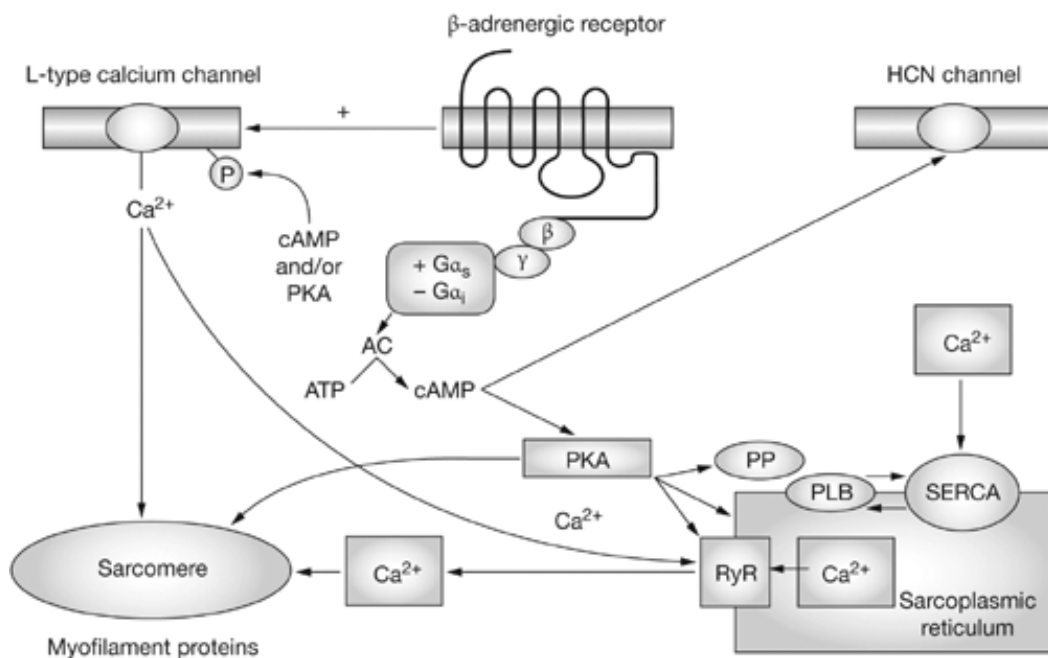
### ผู้ป่วยรายที่ 1

ผู้ป่วยหญิงอายุ 29 ปี 16 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยกิน verapamil SR 30 เม็ด ที่โรงพยาบาลแรกรับ BP 60/40 mmHg PR 58/min ผู้ป่วยได้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ loading 1000 mL หลังได้ ความดันโลหิตยังคงต่ำๆเดิม EKG 12 leads พบเป็น AV block แพทย์ผู้รักษาได้ตัดสินใจทำการสวนล้างตลอดลำไส้ (whole bowel irrigation; WBI) เนื่องจากยาที่ผู้ป่วยได้รับเป็นชนิดละลายช้า (slow release; SR) และได้ให้ calcium gluconate 30 mL หลังจากได้แคลเซียม ความดันโลหิตดีขึ้นมาเป็น 100/50 mmHg

### ผู้ป่วยรายที่ 2

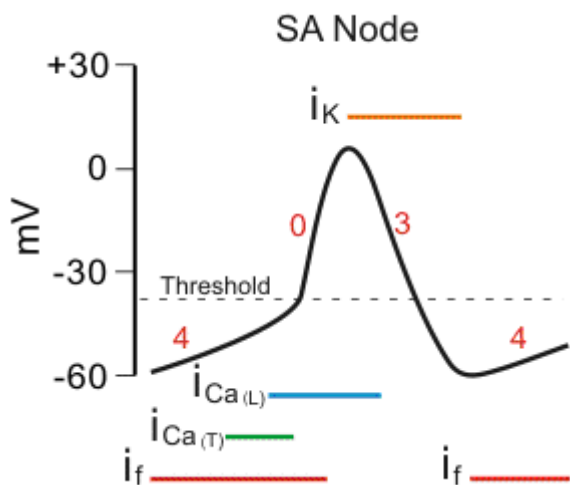
ผู้ป่วยหญิงอายุ 49 ปี มีประวัติกิน verapamil และ metoprolol เกินขนาด ไม่ทราบจำนวนและระยะเวลาที่กิน แรกรับ BP 72/47 mmHg PR 50/min ผู้ป่วยรู้สึกตัวแต่ไม่พูด EKG 12 leads เป็น sinus bradycardia แพทย์ได้ให้ atropine 2 amps หลังจากได้ atropine ซีพจยังคงต่ำๆเดิม แพทย์ได้ตัดสินใจให้ calcium gluconate ทางหลอดเลือดดำ push ซ้ำๆ ครั้งละ 2-3 amps รวมทั้งหมด 11 amps หลังจากนั้นวัดความดันโลหิตซ้ำได้เป็น 102/48 mmHg PR 80-90/min อาการดีและลิ้น-น่านซีพจที่ตีตลอด

ทำไมจึงต้องให้แคลเซียมในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม beta blockers และยากลุ่ม calcium channel blockers เกินขนาด ?



รูปที่ 1 Schematic of  $\beta$ -adrenergic and calcium intracellular trafficking in myocytes, showing ion channels, contractile pathways and  $\beta$ -adrenergic signal transduction<sup>1</sup>

ที่ myocyte เมื่อมีการกระตุ้นของ  $\beta$ -1 receptor จะทำให้มีการสร้าง cAMP เพิ่มมากขึ้น และมีการเปิดของ L-type calcium channel และทำให้มีแคลเซียมเข้าเซลล์เพิ่มมากขึ้น cAMP จะไปกระตุ้นให้ protein kinase A ทำงาน ทั้ง protein kinase A และแคลเซียมจะกระตุ้น sarcoplasmic reticulum ให้มีการปล่อยแคลเซียมผ่านทาง ryanodine calcium release channel (RyR) และทำให้เกิดการ contraction ของ actin-myosin ใน myocyte



รูปที่ 2 Sinoatrial node action potentials <sup>2</sup>

ในช่วง phase 4 หรือช่วง spontaneous depolarization (pacemaker potential) membrane potential จะอยู่ที่ -60 mV จนกระทั่งมีการเปิดของ calcium channel ทั้ง T และ L-type ทำให้ membrane potential จะเพิ่มขึ้นเป็น -40 ถึง -30 mV และเกิด depolarization ต่อไป จากกลไกทั้ง 2 อย่างที่กล่าวมานั้น จะเห็นได้ว่า แคลเซียมเป็นส่วนสำคัญในการควบคุมการเต้นและการบีบตัวของหัวใจ และมีผลต่อความดันโลหิตของผู้ป่วย การให้แคลเซียมในผู้ป่วยที่มีภาวะเป็นพิษจากยาต้านแคลเซียมหรือยาปิดกั้นเบต้า จะทำให้มีความแตกต่างของระดับแคลเซียมในเซลล์และนอกเซลล์ที่เพิ่มมากขึ้น เพื่อให้เกิดการไหลของแคลเซียมที่อยู่นอกเซลล์เข้าสู่ในเซลล์จากความแตกต่างของระดับแคลเซียม และทำให้หัวใจทำงานได้ดีเพิ่มขึ้น จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการให้แคลเซียมสามารถลดอัตราการตาย ช่วยเพิ่มความดันโลหิต และเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจได้<sup>3</sup> และจากรายงานต่างๆ ในการรักษาผู้ป่วย พบว่าการให้แคลเซียมสามารถช่วยเรื่องการทำงานของหัวใจและความดันโลหิตได้เช่นเดียวกัน<sup>4,5</sup> และนอกเหนือจากนั้นแล้ว ยังพบว่าในผู้ป่วยที่มี cardiac arrest จากยาในกลุ่มนี้ การให้แคลเซียมยังมีส่วนสำคัญในการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้อีกด้วย<sup>6</sup> โดยที่ขนาดของแคลเซียมที่ให้ยังไม่

ขนาดเป็นที่แน่ชัด แต่ในสัตว์ทดลองพบว่า การให้ calcium chloride ในขนาด 3 mg/kg/min มีประโยชน์ในการช่วยในการบีบตัวและความดันโลหิตให้เพิ่มขึ้นได้<sup>7</sup> โดยขนาดที่แนะนำในขณะนี้ คือ แคลเซียม 13-25 mEq ของแคลเซียม หรือ 30-60 mL ของ 10% calcium gluconate และสามารถให้ซ้ำได้ทุก 15-20 นาที โดยจากการนี้ตัวอย่างผู้ป่วยรายที่ 2 จะเห็นได้ว่าแพทย์ผู้ทำการรักษาได้ให้ calcium gluconate เป็นจำนวนถึง 11 ampules และผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นโดยไม่ต้องใช้ยาอื่นร่วม เนื่องจาก calcium gluconate เป็นยาที่สามารถหาได้ง่าย และมีใช้ในเกือบทุกโรงพยาบาล ดังนั้นจึงถือเป็นยาต้านพิษชนิดแรกที่เหมาะสมที่จะใช้รักษาในผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะพิษจากยาต้านแคลเซียมและยาปิดกั้นเบต้า

### เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Feldman DS, Carnes CA, Abraham WT, Bristow MR. Mechanisms of Disease:  $\beta$ -adrenergic receptors—alterations in signal transduction and pharmacogenomics in heart failure: Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005;2(9):475-83.
2. Klabunde RE. Cardiovascular physiology concepts. [cited 2015 June 17]. [cited 2015 June 17]. <http://www.cvphysiology.com/Arrhythmias/A004.htm>
3. Vick JA, Kandil A, Herman EH, Balazs T. Reversal of propranolol and verapamil toxicity by calcium. Vet Hum Toxicol 1983;25(1):8-10 .
4. Rizvi I , Ahmad A . Gupta A. Zamen S. Life-threatening calcium channel blocker overdose and its management . BMJ Case Rep 2012. doi:10.1136/bcr.01.2012.5643.
5. Gerloni R, Copetti R. Easily reversible hypoxemia and hypotension induced by nimodipine. Eur J Emerg Med 2004 ;11(5):295-7.
6. Isbister GK. Delayed asystolic cardiac arrest after diltiazem overdose; resuscitation with high dose intravenous calcium. Emerg Med J 2002;19:335-7.
7. Hariman RJ, Mangiardi LM, McAllister RG Jr, Surawicz B, Shabetai R, Kishida H. Reversal of the cardiovascular effects of verapamil by calcium and sodium: differences between electrophysiologic and hemodynamic responses. Circulation 1979;59(4):797-804.

