

สารไซยาไนด์ตกค้างจากเหตุการณ์ระเบิดเทียนจิน

นายแพทย์สิขสิทธิ์ ไส้ทันณะ*

แพทย์ประจำบ้านเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลเมกสิโก

อาจารย์ นายแพทย์สหภูมิ ศรีสมณะ**

**อาจารย์แพทย์ประจำหน่วยพิษวิทยาและเภสัชวิทยาคลินิก
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี



26 สิงหาคม 2558

กลางดึก 12 สิงหาคม พ.ศ.2558 เกิดเหตุระเบิดสองระลอกห่างจากกันเป็นระยะเวลาไม่เกิน 30 วินาที ที่โกดังเก็บสินค้าและศูนย์กระจายสินค้าวัตถุดิบของบริษัทรู่ยไห่ อินเทอร์เน็ตซันไห่ โลจิสติกส์ (Rui Hai International Logistics Co. Ltd.) เขตอุตสาหกรรมเมืองเทียนจิน สาธารณรัฐประชาชนจีน ระเบิดแผดเสียงดังกัมปนาทสองครั้ง เท่ากับระเบิดทีเอ็นที 3 ตัน และระเบิดทีเอ็นที 21 ตัน ตามลำดับ ทำให้มีผู้เสียชีวิตอย่างน้อย 114 ราย มีผู้ได้รับบาดเจ็บมากกว่า 700 คน มีผู้สูญหายอีกอย่างน้อย 57 คน พบว่าเป็นเขตอุตสาหกรรมที่เก็บสารเคมีได้แก่ sodium cyanide อย่างน้อย 700 ตัน สารเคมีอันตรายชนิดอื่น ได้แก่ potassium nitrate หรือดินประสิว, ammonium nitrate, toluene diisocyanate

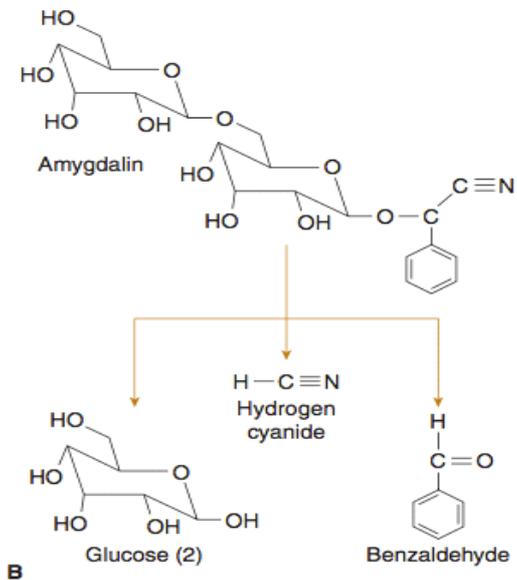
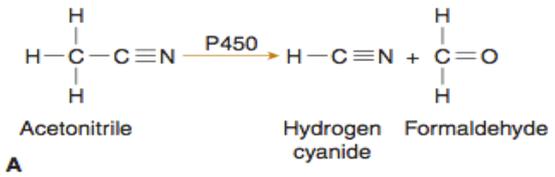
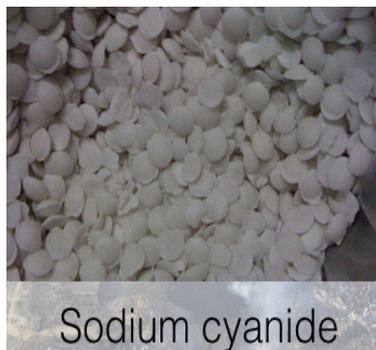
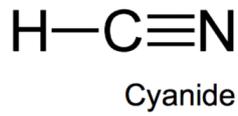
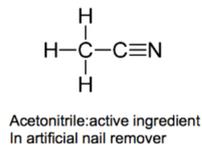
ไซยาไนด์ (cyanide) เป็นสารที่ล้าค- และใช้ในอุตสาหกรรมต่างๆ เช่น อุตสาหกรรมเหมืองแร่ อุตสาหกรรมเชื่อมโลหะ สารกำจัดแมลง น้ำยาล้างสี เป็นต้น มีหลายรูปแบบ เช่น รูปแบบของเกลือ sodium cyanide, potassium cyanide ซึ่งละลายน้ำ จะเปลี่ยนเป็น cyanide ion และสามารถระเหยเป็น hydrogen cyanide ซึ่งไม่มีสี มีกลิ่นขม รูปแบบของสารประกอบออร์แกนิก เช่น acetonitrile ในน้ำยาล้าง

ถอดเล็บปลอม สาร cyanogenic glycoside ในพืช เช่น ในเมล็ด แอปเปิล มันสำปะหลัง และเมล็ดแอปเปิ้ลคอต

ไซยาไนด์ถูกค้นพบครั้งแรกปี ค.ศ.1782 โดยนักเคมีชาว Swedish ซึ่งมีรายงานว่านักเคมีท่านนี้เสียชีวิตจากพิษไซยาไนด์ในปี ค.ศ.1786 และถูกใช้เป็นอาวุธเคมีครั้งแรกในสมัยสงคราม Napoleon III และสงครามโลกครั้งที่ 1 และ 2 ตามลำดับ



รูปที่ 1 เหตุระเบิดที่เมืองท่าเทียนจิน³



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างไซยาไนด์

Pharmacology & Pharmacokinetics

ความรุนแรงของการเกิดพิษไซยาไนด์ขึ้นกับปัจจัยต่างๆ เช่น ระยะเวลาการสัมผัส (duration) วิธีการสัมผัส (route of exposure) ระดับของไซยาไนด์ที่ทำให้เสียชีวิตฉับพลัน (immediately fatal) เท่ากับ HCN 270 ppm ระดับของไซยาไนด์ที่มีผลคุกคามต่อสุขภาพ (life threatening) เท่ากับ 110 ppm เมื่อสัมผัสเป็นระยะเวลานานกว่า 30 นาที องค์การ OSHA (Occupational Safety and Health Administration) ซึ่งดูแลเรื่องอาชีวอนามัย ได้ออกกฎหมายกำหนดระดับความปลอดภัยของการสัมผัสสารไซยาไนด์ของคนทำงาน ที่ 8-ชั่วโมง PEL (permeable exposure limit) เท่ากับ 10 ppm เช่นเดียวกับ 8-ชั่วโมง TWA ในขณะที่องค์กร ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) ได้กำหนดระดับไซยาไนด์สูงสุดที่รับได้จากการสัมผัสในการทำงาน (ceiling limit value) เท่ากับ 4.7 ppm

สารประกอบไซยาไนด์เมื่อละลายน้ำ จะอยู่ในรูปของไอออน CN⁻ มีฤทธิ์เป็นด่างอ่อน (pH 7.4) และสามารถระเหยเป็นก๊าซไฮโดรเจนไซยาไนด์ (HCN) ได้ สามารถผ่าน membranes เช่น blood brain barrier ได้ง่ายเนื่องจากเป็นสารไม่มีขั้ว (non-ionized) เมื่อคนสูดดมเข้าไปจะดูดซึมผ่าน alveolar membranes อย่างรวดเร็ว เมื่ออยู่ในเลือดและเนื้อเยื่อไซยาไนด์จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยวิธีการ sulfation เป็นสาร thiocyanate โดยเอนไซม์ rhodanese ซึ่งมีปริมาณมากในตับ สาร thiocyanate นี้จะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ

Pathophysiology

ไซยาไนด์สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์หลายชนิด เช่น succinic acid dehydrogenase, superoxide dismutase, carbonic anhydrase, cytochrome oxidase บน membrane ของไมโทคอนเดรีย ซึ่งสำคัญต่อกระบวนการหายใจระดับเซลล์ electron transport chain ทำให้เซลล์ไม่สามารถนำออกซิเจนไปใช้ได้ เกิดภาวะ cellular hypoxia ในที่สุด โดยจะมีผลต่ออวัยวะที่ไวต่อการขาดออกซิเจน เช่นสมอง หัวใจเป็นหลัก สมองจะเกิด hypoxia และเกิด oxidative stress โดยเฉพาะบริเวณที่เป็น oxygen-sensitive areas เช่น basal ganglia, cerebellum, sensorimotor cortex สารไซยาไนด์จะเพิ่ม activity ของ NMDA receptor โดยจะทำให้เข้าสู่เซลล์มากขึ้น เกิดเป็น reactive oxygen species (ROS), nitrous oxide และเกิดภาวะ neurodegeneration ในที่สุด

Clinical Effects

ในกรณีที่ได้รับสารไซยาไนด์เฉียบพลันจะมีผลต่อระบบอวัยวะที่ต้องใช้ออกซิเจนมาก เช่น สมองและหัวใจ หากเป็นการสูดดม ก๊าซไฮโดรเจนไซยาไนด์ หรือ การฉีดสารไซยาไนด์จะก่อให้เกิดอาการได้เร็วในไม่กี่วินาที หากเป็นการกินเกลือไซยาไนด์จะก่อให้เกิดอาการช้ากว่า โดยอาจก่อให้เกิดอาการของพิษภายในหลายนาที และพบว่ามีความ delay onset ได้ในกลุ่มที่กินสาร acetonitrile (อาจเริ่มมีอาการช้าได้ถึง 24-48 ชั่วโมง) หรือ cyanogenic glycoside จากพืช (ต้องมีการย่อยสลายของคาร์โบไฮเดรตออกจากส่วนของไซยาไนด์ก่อน จึงทำให้มีอาการช้าได้ ประมาณ 1-4 ชั่วโมงหลังกิน)

- อาการทางระบบประสาท อาการเฉียบพลัน เช่น headache, anxiety, agitation, confusion, lethargy, seizure, coma ภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวจะพบภาวะ parkinsonism เช่น dystonia, dysarthria, rigidity, bradykinesia จากการบาดเจ็บของสมองบริเวณ basal ganglia

- อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด พบว่ามีอัตราการเต้นของหัวใจเร็วในช่วงแรก ตามด้วยการบีบตัวของหัวใจลดลง ต่อมา การเต้นของหัวใจจะช้าลง ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นผิดจังหวะ และหัวใจหยุดเต้นในที่สุด

- อาการทางระบบทางเดินหายใจ พบภาวะ acute lung injury ฤทธิ์ระคายเคืองต่อเยื่อทางเดินหายใจ และเกิด pulmonary edema ได้

- อาการทางระบบทางเดินอาหาร อาจทำให้มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน และเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารได้

- อาการทางระบบผิวหนัง จะพบผิวหนังสีชมพูแดง (cherry red skin color) จากการที่มีระดับออกซิเจนสูงในเลือดของหลอดเลือดดำ ซึ่งเป็นผลมาจากการที่เนื้อเยื่อไม่สามารถใช้ออกซิเจนได้ เมื่อตรวจจอบประสาทตาจะพบว่าหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงมีสีแดงเหมือนกันได้

ในผู้ที่ได้รับไซยาไนด์เป็นระยะเวลานานอาจพบภาวะการมองเห็นที่ผิดปกติ ซึ่งพบตัวอย่างในผู้ที่สูบบุหรี่ (tobacco amblyopia) และจะพบว่ามีการยับยั้งระดับ serum cyanocobalamin และระดับ serum thiocyanate ต่ำ นอกจากนี้ยังอาจพบความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ด้วย เนื่องจาก thiocyanate ซึ่งเป็นสารเมตาบอลิต์ของไซยาไนด์ คุณสมบัติเป็น competitive inhibitor ของ iodide ที่เข้าไปในต่อมไทรอยด์

Diagnostic Testing

การตรวจ electrolyte และ blood gas พบความเป็นกรดชนิด wide gap metabolic acidosis, ระดับออกซิเจนในเลือดดำ และเลือดแดงจะใกล้เคียงกัน (narrow arteriovenous oxygen difference), venous oxygen saturation มากกว่า 90%, ระดับกรดแลคติกสูง, การตรวจระดับไซยาไนด์และไฮโอไซยาเนต ในเลือดจะได้ผลช้า และไม่เปลี่ยนแปลงการตัดสินใจการรักษา แต่มีประโยชน์ในการยืนยันการได้รับสาร

ภาวะที่ต้องสงสัย cyanide poisoning เช่น อุบัติเหตุระเบิดของ โรงงานอุตสาหกรรม ผู้ป่วยหมดสติเฉียบพลันและมีภาวะ metabolic acidosis ผู้ป่วย suicide attempt ที่หาสาเหตุ coma หรือ metabolic acidosis อื่นๆไม่ได้ ผู้ป่วยที่กินยาล้างถอดเล็บปลอม หรือพิษ บางชนิด เช่น มันท่ำปะหลัง เมล็ดแอปเปิล และหน่อไม้ ผู้ป่วยที่ coma และมีภาวะ metabolic acidosis

First Responders

ผู้ช่วยชีวิตในที่เกิดเหตุต้องระมัดระวังอย่างสูง สวมเครื่องป้องกัน (personal protective equipment) ที่มีเครื่องจ่ายออกซิเจนของตัวเอง (ชุดระดับ A หรือ B) เพื่อป้องกันการได้รับสารไซยาไนด์

การช่วยผู้ป่วยในที่เกิดเหตุ อันดับแรกต้องนำผู้ป่วยออกจาก critical area โดยเร็ว ถอดเสื้อผ้า ใช้แปรงขัดผิวหนัง ล้างผิวหนัง ด้วยน้ำสะอาดปริมาณมาก ระมัดระวังหากผู้ป่วยที่มีบาดแผล เนื่องจากสารไซยาไนด์อาจเข้าสู่ร่างกายทางบาดแผลได้

Supportive Treatment

เมื่อนำผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลควร control airway, ventilator, ให้ออกซิเจน 100%, ให้สารน้ำเป็น crystalloids หรือ vasopressors ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hypotension, ให้ NaHCO_3 ตามภาวะ blood gas analysis และ serum HCO_3^- ในรายที่ได้รับ cyanogenic glycoside จากพืช พิจารณาให้ activated charcoal dose 1g/kg

Specific Treatment

ยาต้านพิษของภาวะพิษจากไซยาไนด์ที่หาได้ในประเทศไทย คือ 3% sodium nitrite ขนาด 300 mg (10 mL) ฉีดซ้ำๆ 2-4 นาที และให้ 25% sodium thiosulfate 12.5 g (50 mL) ทาง IV ซ้ำๆ 2-4 นาที ควรติดตามความดันโลหิตอย่างใกล้ชิดเพราะยา มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด อาจทำให้มีความดันโลหิตต่ำได้ ถ้ายังมีอาการให้ยาซ้ำได้ในขนาด ครั้งหนึ่งภายใน 30 นาทีต่อมา ควรจะต้องควบคุมระดับ methemoglobin ไม่ให้มากเกินไปเพราะหาก methemoglobin เกิน จะมีอันตรายถึงชีวิตได้

ในยุโรป มีการใช้ hydroxocobalamin มีฤทธิ์จับกับ cyanide ได้เป็น cyanocobalamin กำจัดออกทางไต โดย FDA approve ยานี้ในปี ค.ศ.2006 แต่ยังไม่ใช้ในประเทศไทย

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

- Holstege CP, Kirk MA, Cyanide and hydrogen sulfide. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies, 10th ed. New York:McGraw-Hill; 2015. p. 1602-06.
- Cyanide. [Toxicology Information on CD-ROM]. POISINDEX[®] system. MICROMEDEX[®] Healthcare Series Vol 166, 2015.
- ผู้จัดการ online. เหตุระเบิดที่เมืองท่าเทียนจิน ดัง "สงครามอาวุธเคมีที่ไร้คำประกาศศึก". [cited 2015 November 10]. Available from:URL:<http://www.manager.co.th/China/ViewNews.aspx?NewsID=9580000092744>
- BBC News. China explosions: What we know about what happened in Tianjin. [cited 2015 November 10]. Available from:URL:<http://www.bbc.com/news/world-asia-china-33844084>
- สุวรรณ เรื่องกา-จนเศรษฐ์, วินัย วนานุกูล. ภาวะพิษเฉียบพลันจากไซยาไนด์. ใน: จารุวรรณ ศรีอาภา บรรณาธิการ. ยาต้านพิษ 1. กรุงเทพฯ:บ.ศรีเมืองการพิมพ์ จำกัด; 2554. หน้า 33-7.



โทลูอีนไดไอโซไซยาเนต (Toluene Diisocyanate; TDI)

นายแพทย์วิรัชชาธร ชีวธ-ยธรรมกุล*

*แพทย์ประจำบ้านเวชศาสตร์ สูติศาสตร์ในภาควิชาอายุรศาสตร์ (เฉพาะระบบ) อาจารย์ นายแพทย์สมภูมิ ศรีสูงเนิน**

**อาจารย์แพทย์ประจำหน่วยพิษวิทยาและเภสัชวิทยาคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ในปัจจุบันวิถีชีวิตคนเราจะเกี่ยวข้องกับพลาสติกตลอดเวลา ตั้งแต่เกิดจนกระทั่งเสียชีวิต อุตสาหกรรมพลาสติกเป็นอุตสาหกรรมขนาดใหญ่ พัฒนาพร้อมๆกับอุตสาหกรรมพลังงาน กระบวนการผลิตเดิมไม่ซับซ้อน ต่อมาได้วิจัยและพัฒนาจนได้พลาสติกที่มีความแข็งแรง ทนทาน เหมาะสมและตอบสนองต่อความต้องการของมนุษย์ได้เป็นอย่างดี และปัจจุบันยังไม่หยุดการวิจัยและพัฒนากระบวนการผลิต โดยมีจุดมุ่งหมายให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่ตอบสนองความต้องการของผู้บริโภค มีความปลอดภัยต่อผู้บริโภค และความปลอดภัยแก่พนักงานที่เกี่ยวข้องในกระบวนการผลิต และที่สำคัญ-มีความปลอดภัยต่อสิ่งแวดล้อมมากขึ้น^{1,2}

กระบวนการผลิตอุตสาหกรรมพลังงานและพลาสติก ส่วนใหญ่ผลิตใน petrochemical complex โอกาสสัมผัสสารต่างๆเกิดขึ้นน้อย แต่เวลาเกิดแล้วมักเป็นอุบัติเหตุรุนแรง ควบคุมได้ยาก ในช่วงกลางเดือนสิงหาคมที่ผ่านมาได้เกิดอุบัติเหตุที่เมืองเทียนจิน เมืองท่าไห่-ซายทะเลทางเหนือของจีนก่อให้เกิดความสูญ-เสียชีวิตมากมายมหาศาล และในโกดังนี้ได้เก็บสารเคมีหลายชนิด ซึ่งมีสารเคมีที่น่าสนใจคือ โทลูอีนไดไอโซไซยาเนต¹⁰

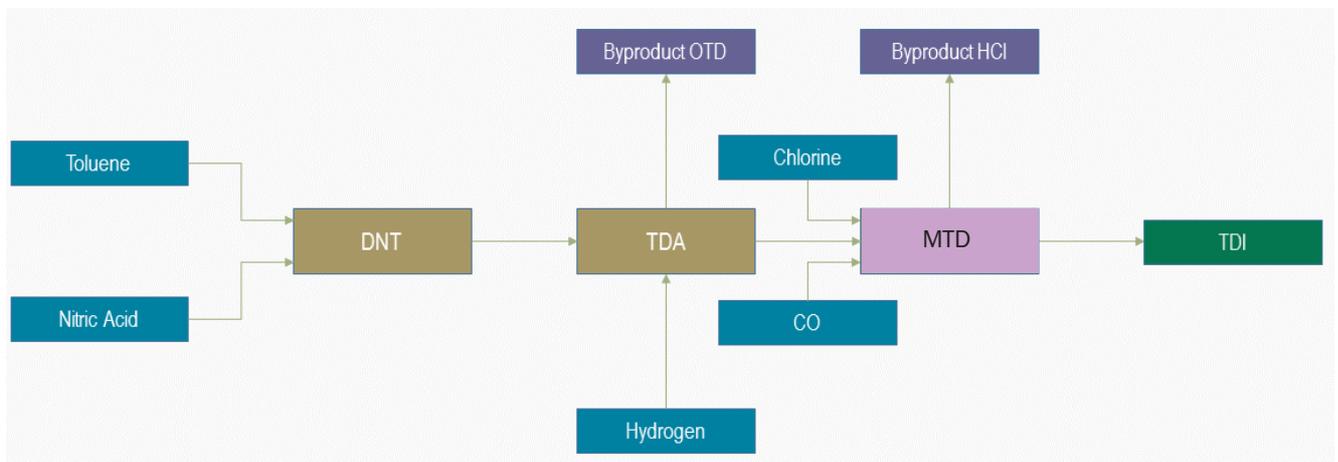
โทลูอีนไดไอโซไซยาเนต (Toluene Diisocyanate; TDI)^{3,4}

เป็นไดไอโซไซยาเนตที่มีโครงสร้างแบบวงอะโรมาติก ประกอบด้วยไอโซเมอร์สำคัญ 2,4-TDI และ 2,6-TDI ซึ่งการผลิตส่วนใหญ่จะอยู่ในลักษณะของผสมสัดส่วน 2,4-TDI ร้อยละ 80 และ 2,6-TDI ร้อยละ 20

สารดังกล่าวเป็นสารตั้งต้นในกระบวนการผลิตพลาสติก ที่สำคัญได้แก่⁵

- โฟมอ่อน (flexible foam) ใช้ประโยชน์ทางอุตสาหกรรม ทำฉนวนกันความร้อน เบาะรถ
- โฟมแข็ง (rigid foam) เฟอร์นิเจอร์ต่างๆ ที่นอน และวัสดุบรรจุสิ่งของ (packaging materials)
- นอกจากนั้นยังใช้เป็นตัวทำละลาย (solvent) ในอุตสาหกรรมเคมี ยาง สีทาหรือฟันทน กาว และยา และใช้เป็นน้ำยาเติมลดความชื้นแก่น้ำหมึก น้ำหอม และสีย้อม

กระบวนการผลิตสารเป็นดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 กระบวนการผลิตโทลูอีนไดไอโซไซยาเนต⁵

DNT: Dinitrotoluene, TDA: Toluenediamine, OTD: Ortho Toluenediamine, MTD: Meta Toluenediamine, TDI: Toluene diisocyanate

คุณสมบัติ Toluene Diisocyanate^{3,4}

เป็นวัตถุอันตรายประเภท 6.1 คืออาจก่อให้เกิดอันตรายต่อชีวิต
เจ็บป่วยอย่างรุนแรงเมื่อสัมผัสถูก

สูตรเคมี: C₉H₆N₂O₂

มวลต่อหนึ่งโมล: 174.2 g/mol

ลักษณะทางกายภาพ: ของเหลวไร้สีหรือสีเหลืองอ่อน

ความหนาแน่น: 1.214 g/cm³ ของเหลว

จุดหลอมเหลว: 21.8 °C (295.0 K)

จุดเดือด: 251 °C (524 K)

ความสามารถในการละลาย: ไม่ละลายในน้ำ แต่ละลายใน
เบนซีน ไดเอทิลอีเธอร์ คลอโรเบนซีน เคโรซีน คาร์บอนเตตระคลอไรด์
อะซีโตน เอทิลอะซีเตต ไทลูอิน

ความหนืด (mPa.sec): 3

ความดันไอ (มม.ปรอท): 0.025 ที่ 250 °C

ความคงตัวและการเกิดปฏิกิริยา (Stability and Reaction)

- ความคงตัวทางเคมี: สารนี้มีความเสถียรเกิดไดเมอร์ ไตรเมอร์
และโพลีเมอร์ที่อุณหภูมิสูง

- สารที่เข้ากันไม่ได้: น้ำทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเกิดความร้อน
ที่อุณหภูมิสูงกว่า 50 องศาเซลเซียส ทำปฏิกิริยารุนแรง อีกทั้งสารเอมีน
แอลกอฮอล์ กรด และเบส ทำปฏิกิริยารุนแรง เกิดความร้อน
และสารประกอบโลหะ

- เกิดการพอลิเมอไรซ์ เมื่อมีความร้อนและความดัน: เอไมด์
ฟีนอล เมอร์แคปแทน ยูรีเทน ยูเรีย และสารซักฟอก ทำปฏิกิริยารุนแรง

- สภาวะที่ควรหลีกเลี่ยง: ความชื้น ความร้อน และแสงอาทิตย์

- สารเคมีอันตรายที่เกิดจากการสลายตัว: 2,4-toluenediamine

- อันตรายจากการเกิดปฏิกิริยาพอลิเมอไรซ์: เกิดการพอลิเมอไรซ์
เมื่อสัมผัสกับน้ำที่อุณหภูมิสูง หรือสัมผัสสารอื่นที่ทำปฏิกิริยากับสาร
TDI เกิดการพอลิเมอไรซ์ที่อุณหภูมิสูงกว่า 177 องศาเซลเซียส
หรือสูงกว่า 45 องศาเซลเซียส เมื่อปล่อยสารไว้ระยะหนึ่ง

- การกักต้อนโลหะ: เกิดการกักต้อนทองแดง สังกะสี และ
โลหะผสมอะลูมิเนียม

การเกิดอัคคีภัยและการระเบิด (Fire and Explosion)

จุดวาบไฟ (°C): 127

จุดลุกติดไฟได้เอง (°C): 227

- สารนี้เผาไหม้เมื่อมีความร้อนสูง ทำปฏิกิริยารุนแรงกับน้ำ
ที่อุณหภูมิสูงกว่า 50 องศาเซลเซียส

- ภาชนะบรรจุของสารอาจเกิดการระเบิดได้เมื่อสัมผัสกับ
ความร้อนหรือไฟ

- สารดับเพลิง: น้ำฉีดเป็นฝอย คาร์บอนไดออกไซด์ โฟม
หรือผงเคมีแห้ง

- ใช้น้ำฉีดหล่อเย็นเพื่อหล่อเย็นภาชนะบรรจุที่สัมผัสเพลิงไหม้
และเมื่อลดการแพร่กระจายของไอระเหย

- กรณีเกิดเพลิงไหม้ให้สวมใส่อุปกรณ์ช่วยหายใจชนิดมีถัง
อากาศในตัว (SCBA)

- สารเคมีอันตรายจากการเผาไหม้: คาร์บอนไดออกไซด์
คาร์บอนมอนอกไซด์ ไฮโดรเจนไซยาไนด์ ไนโตรเจนออกไซด์
ที่เป็นพิษและทำให้เกิดการระคายเคือง

- อพยพออกจากบริเวณเพลิงไหม้ และดับเพลิงในระยะที่
เหมาะสม

- ควบคุมอุณหภูมิเพื่อหลีกเลี่ยงไอระเหยของสาร

- แยกสารที่ยังไม่ติดไฟออกจากบริเวณเพลิงไหม้ และเคลื่อนย้าย
ภาชนะบรรจุออกถ้าสามารถทำได้

ค่ามาตรฐานและความเป็นพิษ (Standard and Toxicity) ดังรูปที่ 2

ค่ามาตรฐานในสถานที่ทำงาน

ACGIH TLV (2012) - a mixture TDI TWA = 0.005
ppm, STEL = 0.02 ppm [sensitizer]

NIOSH REL - TDI IDLH = 2.5 ppm

OSHA PEL - TDI C = 0.02 ppm (0.14 mg/m³)

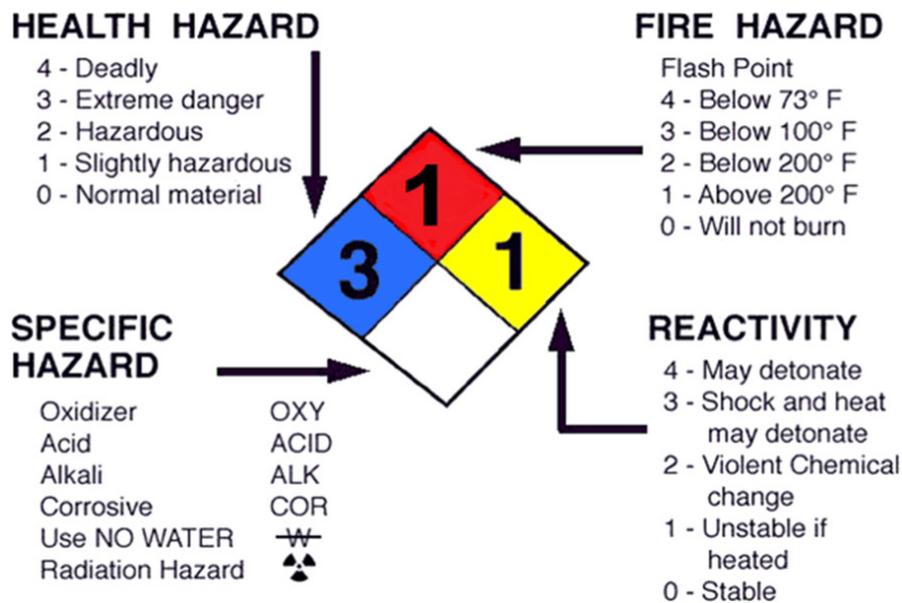
ประกาศกระทรวงมหาดไทย เรื่องความปลอดภัยใน
การทำงานเกี่ยวกับภาวะแวดล้อม (สารเคมี) พ.ศ.2520: ความเข้มข้น
ในบรรยากาศของการทำงาน เฉลี่ยตลอดระยะเวลาทำงานปกติ
สำหรับไทลูอิน 2,4-ไดไอโซไซยาเนต ไม่เกิน 0.02 ppm (0.14 mg/m³)

ค่ามาตรฐานในร่างกาย: ยังไม่มีค่ามาตรฐานกำหนดไว้ชัดเจน^{3,4}

Occupational asthma: pulmonary function test

คุณสมบัติก่อมะเร็ง IARC classification TDI = group 2B
(อาจจะเป็นสารก่อมะเร็งในมนุษย์)

ACGIH carcinogenicity - mixture TDI = A4 (ไม่สามารถ
จัดกลุ่มว่าเป็นสารก่อมะเร็งในมนุษย์ได้)



รูปที่ 2 คุณสมบัติของสารตาม NFPA

หลังจากทราบข้อมูลเบื้องต้นของ toluene diisocyanate แล้ว จาก Material Safety Data Sheets (MSDS) ต่อไปก็กล่าวถึงอันตรายต่อสุขภาพอนามัย (health effect) จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ข้อมูลเรื่องการศึกษาค่าผลของ toluene diisocyanate ต่อร่างกายมีไม่มากนัก ส่วนใหญ่จะศึกษาเกี่ยวกับเรื่อง respiratory sensitization ในสัตว์ โดยหลักๆแล้วผลของ toluene diisocyanate จะเป็นสาร irritant ต่อ mucous membrane

พิษวิทยา (Toxicology)

Toluene diisocyanate เป็นสารที่ก่อให้เกิด irritation, inflammatory reaction และ respiratory sensitization (Butcher et al, 1977)

การดูดซึมและการกระจายตัว (Absorption and Distribution)

เนื่องจาก toluene diisocyanate เป็นสารไม่ละลายน้ำ การดูดซึมและการกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อจึงไม่ดี (ITIC/USEPA, 1981)

เมตาบอลิซึมและการขจัดยา (Metabolism and Elimination)

หลังจาก toluene diisocyanate เข้าสู่ร่างกายจะจับกับ albumin เป็น mono- หรือ bisureido protein derivatives และทำปฏิกิริยา hydrolysis เป็น 2,4-toluene diamine ซึ่งเป็นสารที่รายงานว่าเป็นมะเร็ง (ITIC/USEPA, 1981)

การสัมผัสสาร (Exposure)

กลุ่มทำงานที่สัมผัสสาร toluene diisocyanate ผ่านทางการหายใจและสัมผัส (inhalation or dermal contact) และผลการตรวจวัดทางสิ่งแวดล้อมอาจไม่สัมพันธ์กับการได้รับสาร^{6,7}

ลักษณะอาการทางคลินิก (Signs and Symptoms)

อาการที่เกิดขึ้นกับทางที่รับสารเข้าไปโดยลักษณะการออกฤทธิ์ของ toluene diisocyanate จะเป็น irritant, inflammatory reaction และ respiratory sensitization ดังนั้นถ้าโดนผิวหนังจะแดง แสบร้อน ถ้ากินหรือกลืนเข้าไปจะปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียนหรือเลือดออกจากทางเดินอาหาร หากได้รับโดยการหายใจเข้าไปอาจทำให้ทางเดินหายใจ บวม แสบแน่นอก หายใจไม่สะดวก อาจนำไปสู่ภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจ และภาวะหายใจล้มเหลวได้

กรณีได้รับสารน้อยๆ จะก่อให้เกิด asthma ได้จากกระบวนการ respiratory sensitization ส่วนอันตรายอื่นๆ ยังมีรายงานน้อยมาก

อาการทางระบบประสาท มีรายงานเป็น case series ได้แก่ irritability, cerebellar ataxia, anxiety, memory loss, depression, euphoria และ delusions ซึ่งมีรายงานในคนงานที่สัมผัสสาร TDI (Siribaddana et al, 1998)

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ⁸

ไม่มี แต่เรื่อง asthma ทั้งในส่วน work relate / occupational asthma จะอาศัยข้อมูลประวัติการทำงาน และการตรวจสมรรถภาพปอด

การดูแลรักษา

กระบวนการดูแลรักษา จะเหมือนการดูแลรักษาผู้ที่ได้รับสารพิษทั่วไป คือ stabilization: A,B,C evaluation, supportive care, decontamination, enhancement of elimination, antidotes, observation และ disposition ไม่มีการเพิ่มการขับออกหรือยาต้านพิษใดที่มีประโยชน์ การได้รับสารทางผิวหนังหรือตา ให้ล้างน้ำสะอาดหรือ normal saline มากๆ แล้วประเมินซ้ำว่าจำเป็นต้องพบจักษุแพทย์หรือไม่

การได้รับสารพิษทางการกินอาจจะคายเคืองทางเดินอาหารหรือทำให้มีเลือดออกจากทางเดินอาหารได้ ให้รักษาตามอาการ อาจพิจารณาทำ gastroduodenoscope ใน 24 ชั่วโมงแรกเพื่อประเมินความรุนแรงของการบาดเจ็บของทางเดินอาหาร เผื่อระวังการล้าล็กที่จะนำไปสู่ภาวะปอดอักเสบหรือหลอดลมเกร็ง

การได้รับทางการหายใจให้เผื่อระวัง bronchospasm ใส่ท่อช่วยหายใจหากมีอาการรุนแรง และให้ bronchodilator, steroids, oxygen การรักษามีการให้ 1,25-dihydroxyvitamin D3 ในการป้องกันการเกิด asthma ในสัตว์ทดลอง แต่ไม่มีผลการทดลองในมนุษย์⁹

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Plastics Intelligence Unit. สรุปภาพรวมโครงสร้างอุตสาหกรรมพลาสติก ปี 2557. [cited 2015 August 29]. <http://plastic.oie.go.th/>
2. สมาคมอุตสาหกรรมพลาสติกไทย. ข่าววงการพลาสติก. [cited 2015 August 29]. <http://www.tpia.org/>

3. Toluene diisocyanate. [Toxicology Information on CD-ROM]. POISINDEX[®] system. MICROMEDEX[®] Healthcare Series Vol 166, 2015.
4. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Toluene diisocyanate (TDI) and toluenediamine (TDA): evidence of carcinogenicity. [cited 2014 June 6]. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/90-101/>
5. Chematur Engineering. TDI – Toluene diisocyanate. [cited 2015 August 29]. <http://chematur.se/process-areas/polyurethane-chemicals/tditoluene-diisocyanate/>
6. Chematur Engineering. Polyurethane chemicals. [cited 2015 August 29]. <http://chematur.se/process-areas/polyurethane-chemicals/>
7. Brzenicki S, Bonczarowska M. Occupational exposure to selected isocyanates in Polish industry. Med Pr 2015;66(3):291-301.
8. Swierczynska-Machura D, Brzenicki S, Nowakowska-Zwirta E, Walusiak-Skorupa J, Wittczak T, Dudek W, et al. Occupational exposure to diisocyanates in polyurethane foam factory workers. In J Occup Med Environ Health 2015;28(6):985-98.
9. Li W, Dong H, Zhao H, Song J, Tang H, Yao L, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 prevents toluene diisocyanate-induced airway epithelial barrier disruption. Int J Mol Med 2015; 36(1):263-70.
10. Sanook News. จีนคลังสารเคมีระเบิดรุนแรงที่เทียนจิน. cited 2015 August 29]. <http://news.sanook.com/1846554/>



(ต่อจากหน้า 12)

โดยต้องให้ร่วมกับยาอื่นซักเนื่องจากไม่มีฤทธิ์หยุดคลื่นชักในสมอง

หากการรักษาต่างๆดังที่กล่าวมาข้างต้นไม่ได้ผล จากการศึกษาพบว่า การให้ lipid emulsion ทางหลอดเลือดดำอาจมีประโยชน์ได้ โดยขนาดที่ให้คือ 20% lipid emulsion 100 mL ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 1 นาที ต่อด้วย 400 mL ให้ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 20 นาที ในผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติเป็นเวลา 6-8 ชั่วโมงหลังกินยา สามารถให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ แต่ในรายที่มีอาการผิดปกติใดๆก็ตาม ให้พิจารณารับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล โดยสังเกตอาการอย่างน้อย 24 ชั่วโมง ถึงพิจารณาจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้านได้

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Mills KC. Cyclic antidepressants. 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 171.
2. Liebelt EL. Cyclic antidepressants. 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. 1049-59.
3. Liebelt EL, Francis PD, Woolf AD. ECG lead aVR versus QRS interval in predicting seizures and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity. Ann Emerg Med 1995;26(2): 195-201.



ภาวะยาต้านซึมเศร้ากลุ่ม Tricyclic เกินขนาด

แพทย์หญิงปิยดา วิริยะนวัตกร

แพทย์ประจำบ้านสาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
พันโทนายแพทย์จิตต์ศักดิ์ แสนประเสริฐ

**อาจารย์แพทย์ประจำกองอุบัติเหตุ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ยาต้านซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic (tricyclic antidepressants; TCAs) เป็นยารักษาภาวะโรคซึมเศร้ากลุ่มแรกที่มีการผลิตใช้ขึ้น เริ่มใช้ครั้งแรกในช่วงปี ค.ศ.1950 ต่อมาในช่วงปี ค.ศ.1960 พบว่าในผู้ป่วยบางกลุ่มเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง ทำให้เกิดพิษต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดและระบบประสาทได้ ทำให้การใช้ยากลุ่มนี้ลดลง อย่างไรก็ตามยากกลุ่ม TCAs ยังมีบทบาทในการรักษาบางโรคอยู่ เช่น โรคซึมเศร้า ภาวะปวดศีรษะไมเกรน โรคสมาธิสั้น อาการบัสสาวะราด หรืออาการปวดจากเส้นประสาท ในภาวะโรคซึมเศร้า พบว่ายาในกลุ่มของ TCAs นั้นเป็นสาเหตุการเสียชีวิตจากการได้รับยาเกินขนาดมากที่สุด โดยยาสามารถก่อให้เกิดผลข้างเคียงเกิดขึ้นได้ แม้ระดับยาอยู่ในเกณฑ์ปกติก็ตาม โดยสามารถเกิดขึ้นได้จากกลไกต่างๆ ต่อไปนี้

1. การได้รับยาปริมาณมากในผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้ยาชนิดนี้มาก่อน
2. เกิดอันตรกิริยากับยาที่ออกฤทธิ์คล้ายคลึงกัน
3. การเปลี่ยนแปลงยาที่ตับเกิดซ้ำ เนื่องจากมีการเกิดอันตรกิริยากับยาที่ยับยั้งเอนไซม์ที่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงยา (cytochrome P-450) ทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น
4. มีการใช้ยาตัวอื่นร่วมด้วย ซึ่งยานั้นมี TCAs เป็นส่วนประกอบเช่นเดียวกัน
5. ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเดิมทางระบบหัวใจและหลอดเลือดหรือระบบประสาท
6. การได้รับยา TCAs ร่วมกับยาที่ทำให้เกิดการหลังสารสื่อประสาท serotonin ทำให้เกิดภาวะ serotonin syndrome

โครงสร้างของยาประกอบด้วย aromatic rings 3 วง ต่อกับสาย aminopropyl ทางด้านข้าง โดยสามารถแบ่งออกได้เป็น tertiary amines (amitriptyline, imipramine), secondary amines (nortriptyline, desipramine) และ atypical TCAs (amoxapine, maprotiline)

การออกฤทธิ์ของ TCAs โดยการยับยั้งการดูดกลับของสารสื่อประสาท norepinephrine, serotonin ที่บริเวณ synapse และนอกจากนั้นแล้ว TCAs ยังสามารถยับยั้ง histamine receptors, muscarinic receptors, α -adrenergic receptors, voltage-gated

sodium และ potassium channels ได้อีกด้วย

เภสัชจลนศาสตร์

ยากกลุ่ม TCAs สามารถละลายในไขมันได้ดี โดยตัวยามีฤทธิ์เป็นด่างอ่อน สามารถถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วในทางเดินอาหาร และระดับยาในเลือดจะสูงสุดในช่วง 2 ถึง 6 ชั่วโมง โดยตัวยามีปริมาตรกระจาย (volume of distribution; Vd) อยู่ที่ 10-50 L/kg และเนื่องจากยาส่วนใหญ่กระจายอยู่ในเนื้อเยื่อ ทำให้การพอกไตมักไม่ได้ผลในการขจัดยากกลุ่ม TCAs ออกจากร่างกาย โดยตัวยานี้ TCAs ส่วนใหญ่มีระยะครึ่งชีวิต (half-life) อยู่ที่ประมาณ 24 ชั่วโมง (6-36 ชั่วโมง) และอาจนานได้ถึง 72 ชั่วโมงในผู้ที่ได้รับยาเกินขนาด และนานขึ้นในผู้สูงอายุหรือผู้ที่รับยากกลุ่ม TCAs ร่วมกับยาที่ผ่านการเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยใช้เอนไซม์ชนิดเดียวกัน

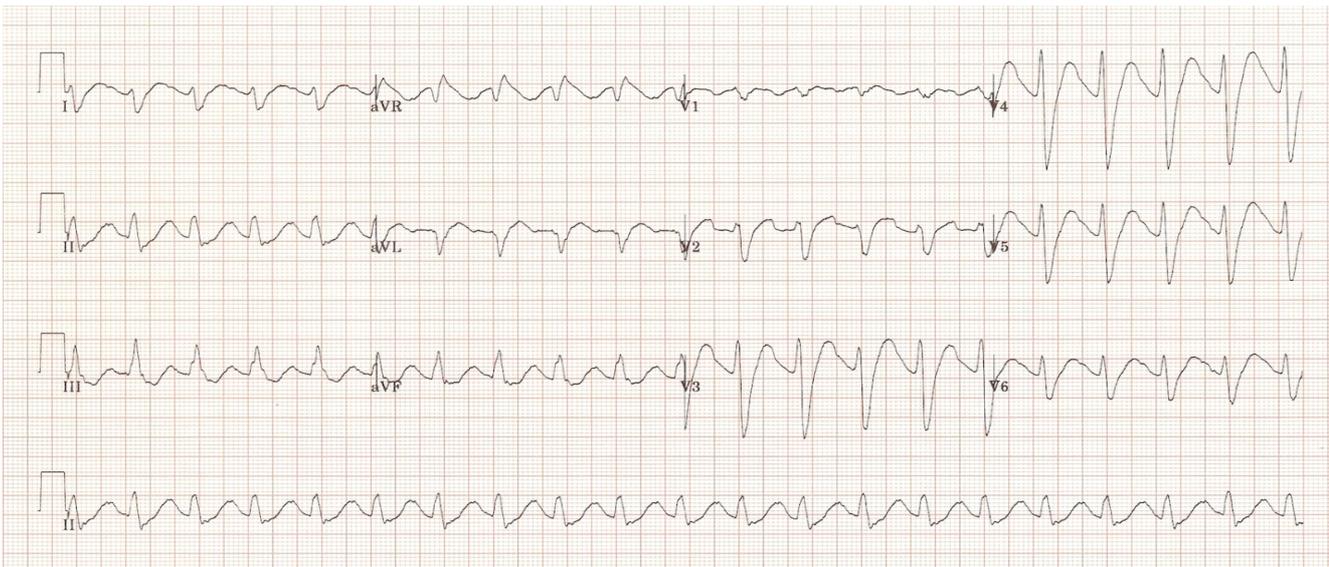
ยาต้านซึมเศร้ากลุ่ม TCAs ขนาดยาในการรักษา ตั้งแต่ 1-5 mg/kg/day โดยในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจากยาในกลุ่มนี้นั้นมักสัมพันธ์กับการกินยาที่มากกว่า 10 mg/kg ขึ้นไป

อาการและอาการแสดง

พบได้ตั้งแต่อาการเล็กน้อยจากการยับยั้ง muscarinic receptors เช่น ปากแห้ง ข้อพับแห้ง จนถึงอาการรุนแรง อาการที่พบได้บ่อยที่สุดคือภาวะซึม หัวใจเต้นเร็ว ยากกลุ่ม TCAs สามารถยับยั้งการทำงานของ sodium channels และทำให้ phase 0 depolarization เกิดช้าลงจึงส่งผลให้ QRS complex กว้างมากขึ้น รวมถึง PR และ QTc interval ยาวผิดปกติได้อีกด้วย

อาการเป็นพิษมักมีความรุนแรงในช่วง 6-8 ชั่วโมงแรก เช่น ซึม โคม่า กัดกรทหายใจ ความดันโลหิตต่ำหรือช็อกได้ โดยอาการชักมักเป็นระยะเวลาสั้นๆ ยกเว้นยาในกลุ่ม atypical TCAs (amoxapine และ maprotiline) สามารถทำให้เกิด status epilepticus ได้

นอกจากยาในกลุ่ม TCAs แล้วยังมียาอื่นที่สามารถทำให้ QRS complex กว้างผิดปกติได้เช่นเดียวกัน ได้แก่ propranolol, class Ic antiarrhythmias, cocaine หรือ lithium เป็นต้น



รูปที่ 1 ตัวอย่างคลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ที่ได้รับยากลุ่ม TCAs เกินขนาด

การวินิจฉัย

โดยใช้อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยเป็นหลัก และนอกจากนั้นแล้วการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และการตรวจระดับยาจากห้องปฏิบัติการ ยังมีส่วนช่วยในการวินิจฉัยได้อีกด้วย

คลื่นไฟฟ้าหัวใจที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ sinus tachycardia, right axis deviation และมีการกว้างมากขึ้นของ PR, QRS, QT intervals ส่วนที่พบรองลงมา ได้แก่ right bundle branch block, high-degree AV block หรือ Brugada pattern ซึ่ง Brugada pattern นั้นพบได้ประมาณร้อยละ 15 ของผู้ป่วยเท่านั้น แต่มีความจำเพาะสูงต่อการได้รับยากลุ่ม TCAs เกินขนาด โดยคลื่นไฟฟ้าหัวใจมักแสดงความผิดปกติภายใน 6 ชั่วโมงแรก และจะกลับสู่ลักษณะเดิมของผู้ป่วยภายใน 36 ถึง 48 ชั่วโมง โดยจากการศึกษาพบว่า ความสูงของ R wave ใน lead aVR และอัตราส่วนระหว่างความสูงของ R wave ต่อความลึกของ S wave ใน lead aVR สามารถบอกถึงโอกาสในการเกิดอาการชักหรือภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะอื่นๆ ได้ดีกว่า ความกว้างของ QRS wave อีกด้วย (รูปที่ 1)

ส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการนั้น สามารถตรวจระดับยากลุ่ม TCAs ในปัสสาวะชนิด qualitative ได้ แต่ไม่เป็นที่นิยมใช้กัน เนื่องจากไม่สามารถใช้แยกได้ระหว่างระดับยาปกติที่ใช้ในการรักษา และระดับยาเกินขนาด รวมถึงอาจให้ผลบวกปลอมจากการใช้ยาอื่นได้ เช่น carbamazepine, cetirizine, cyclobenzaprine, cyproheptaine, diphenhydramine, hydroxyzine, quetiapine หรือ phenothiazines

การรักษา

ผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาดควรได้รับการเฝ้าสังเกตอาการใกล้ชิด ภายใน 6-8 ชั่วโมงแรก พิจารณาใส่สายเพื่อล้างกระเพาะอาหาร หาก

กินยามาภายใน 1 ชั่วโมง ร่วมกับการให้ activated charcoal ขนาด 1 g/kg ได้ เนื่องจาก activated charcoal จับกับตัวยาในกลุ่ม TCAs ได้ดี หากผู้ป่วยซึมไม่รู้สีกตัว หรือมีอาการชัก ให้พิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจก่อนใส่สายล้างกระเพาะอาหารเพื่อป้องกันการสำลัก

การให้ sodium bicarbonate ทางหลอดเลือดดำ มีข้อบ่งชี้คือ

1. ความดันโลหิตต่ำผิดปกติเมื่อได้รับสารน้ำเพียงพอแล้ว
2. หัวใจเต้นผิดปกติ ventricular dysrhythmias
3. การนำกระแสไฟฟ้าในหัวใจผิดปกติ ได้แก่
 - a. QRS complex กว้างมากกว่า 100 milliseconds
 - b. Right axis deviation มากกว่า 120 องศา
 - c. คลื่นไฟฟ้าหัวใจมีลักษณะ Brugada pattern

การให้ sodium bicarbonate ในการรักษาควรติดตามระดับ potassium ในเลือด ซึ่งอาจต่ำผิดปกติได้โดยขนาดยาที่ให้คือ sodium bicarbonate 1-2 mEq/kg bolus ทางหลอดเลือดดำ ให้ซ้ำได้จนกว่าคลื่นไฟฟ้าหัวใจจะดีขึ้นหรือเลือดมีค่า pH ในช่วง 7.50-7.55 หลังจากนั้นให้หยุดทางหลอดเลือดดำต่อเนื่องโดยผสม sodium bicarbonate 150 mEq ใน 5% DW 1,000 mL หรือ 100 mEq ใน 5% DN/2 1,000 mL โดยให้ความเร็ว 2-3 mL/kg/hr โดยปรับความเร็วตามระดับ pH ระดับของโซเดียมในเลือด และอาการของผู้ป่วยหลังจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจกลับเป็นปกติแล้ว พิจารณาให้ต่ออีก 12 ถึง 24 ชั่วโมง

ในผู้ป่วยที่มีอาการชักจากการได้รับยาเกินขนาด มักมีอาการภายใน 3 ชั่วโมงแรกหลังกินยา การรักษาภาวะชักควรใช้ยาในกลุ่ม benzodiazepines เป็นอันดับแรก แต่หากไม่สามารถหยุดการชักได้พิจารณาให้ barbiturates เป็นยาลำดับถัดมา โดยขนาดของยาคือ 15 mg/kg ทางหลอดเลือดดำ หากยังมีอาการชักอยู่พิจารณาให้ยาในกลุ่ม neuromuscular blocking agents ร่วมด้วยได้

(มีต่อหน้า 10)