Antidotes

ยาต้านพิษ ๑

Sodium nitrite

Sodium thiosulfate

Methylene blue

Dimercapaprol

Glucagon

Succimer

จารุวรรณ ศรีอาภา บรรณาธิการ

ยาต้านพิษ ๑

Antidotes

Sodium nitrite

Sodium thiosulfate

Methylene blue

Dimercapaprol

Glucagon

จารุวรรณ ศรีอาภา บรรณาธิการ

แนวทางการบริหารจัดการยากำพร้ากลุ่ม Antidotes ในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ปีงบประมาณ 2554

เภสัชกรหญิงวรรณภา สกุลพราหมณ์
ดร.ดวงทิพย์ หงษ์สมุทร
กองทุนยา เวชภัณฑ์และวัคซีน
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

1. ความเป็นมา

ยากำพร้า ตามประกาศคณะกรรมการสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่องบัญชีรายการยากำพร้า พ.ศ. 2553 หมายถึง “ยาที่มีความจำเป็นต้องใช้เพื่อวินิจฉัย บรรเทา บำบัด ป้องกัน หรือรักษาโรคที่พบได้น้อย หรือโรคที่เป็นอันตรายร้ายแรง หรือโรคที่ก่อให้เกิดความทุพพลภาพอย่างต่อเนื่อง หรือยาที่มีอัตราพบได้ต่ำ โดยไม่มียาอื่นมาใช้ทดแทนได้ และมีปัญหาการขาดแคลน” รายการยากำพร้าตามประกาศฉบับนี้มี 54 รายการ ซึ่งพบว่าเป็นรายการยากลุ่ม Antidotes หลายรายการ

คณะอนุกรรมการคัดเลือกยาและเวชภัณฑ์ที่จำเป็นและมีปัญหาในการเข้าถึงของประชาชนในระบบหลักประกันสุขภาพเสนอต่อที่ประชุมคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ครั้งที่ 4/2553 วันที่ 19 เมษายน 2553 เพื่อพิจารณา

1. เห็นชอบการเพิ่มการเข้าถึงยากำพร้ากลุ่ม Antidotes ในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า เพื่อแก้ไขปัญหายากำพร้าทั้งระบบ ครอบคลุมทั้ง 3 กองทุน โดยจัดระบบบริหารด้านการจัดหายา การสำรองและการกระจายยา โดยใช้งบเหลือจ่าย จากงบประมาณค่ายาบัญชี จ (2) ปี 2552 วงเงิน 5 ล้านบาท เป็นทุนหมุนเวียน และเริ่มดำเนินการในยากลุ่ม Antidotes 6 รายการซึ่งมีความจำเป็น ต้องใช้ในกรณีฉุกเฉินอย่างทันท่วงทีดังกล่าว

2. เห็นชอบให้ สปสช. เสนอคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติพิจารณารายการยาดังกล่าวเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ “หมวดยากำพร้า”

ซึ่งคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติที่มติเห็นชอบการเพิ่มการเข้าถึงยากำพร้ากลุ่ม Antidotes ในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า เพื่อแก้ไขปัญหายากำพร้าทั้งระบบ และอนุมัติให้ สปสช. ดำเนินการ ดังนี้

1. เริ่มดำเนินการในกลุ่มยา Antidotes จำนวน 6 รายการที่เสนอ ซึ่งมีความจำเป็นต้องใช้ในกรณีฉุกเฉินอย่างทันท่วงที และให้ สปสช.ใช้งบเหลือจ่ายจากงบประมาณค่ายาบัญชี จ(2) ปี 2552 วงเงิน 5 ล้านบาท ในการพัฒนาระบบและเป็นทุนหมุนเวียนสำหรับการจัดหา การสำรองยา และให้หน่วยบริการเบิกจ่าย/จัดซื้อ และการดำเนินงานอื่นตามรายละเอียดตามที่คณะอนุกรรมการคัดเลือกยาฯ เสนอ

2. เห็นชอบให้ สปสช. เสนอคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติพิจารณารายการยาดังกล่าวเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ “หมวดยากำพร้า”

ในปีงบประมาณ 2554 คณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ได้อนุมัติงบประมาณ วงเงิน

20 ล้านบาทเพื่อดำเนินในโครงการแก้ปัญหาการเข้าถึงยากำพร้า และได้เพิ่มรายการยาในชุดสิทธิประโยชน์จำนวน 4 รายการ ทั้งนี้เพื่อให้เกิดการสำรองยาที่จำเป็นต่อการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษ หน่วยบริการมียาใช้ทันต่อความจำเป็น กองทุนยา เวชภัณฑ์และวัคซีน เป็นผู้รับผิดชอบจัดระบบการจัดหาและกระจายยาไปสำรองยังหน่วยบริการต่างๆ ให้กระจายอยู่ทั่วประเทศ ทั้งนี้ สปสช. มอบองค์การเภสัชกรรมเป็นผู้ดำเนินการจัดหายาทั้งจากผู้ผลิตในประเทศและการจัดหาจากต่างประเทศ และกระจายยาไปยังหน่วยบริการด้วยการบริหารจัดการผ่านระบบ VMI โดยมีปัจจัยที่ใช้พิจารณาเกี่ยวกับการกระจายยาไปยังหน่วยบริการ ได้แก่

- ชนิดของ Antidotes ความเร่งรีบในการใช้ยานั้น
- พื้นที่ที่มีโอกาสเกิดปัญหา (High risk area)
- ระยะทางระหว่างแหล่งที่สำรองยาไปหน่วยบริการอื่นที่มีความต้องการใช้ยา
- ความต้องการในการประเมินหรือการตัดสินจากผู้เชี่ยวชาญ

2. สิทธิประโยชน์

รายการยากำพร้า กลุ่ม Antidotes ที่ได้รับการจัดสรรงบประมาณปี 2554 ให้ดำเนินการมีจำนวน 10 รายการ คือ

(1) Dimercaprol inj, (BAL) องค์การเภสัชกรรมนำเข้าจากต่างประเทศ จำนวน 1,000 ampules
(2) Sodium nitrite inj. ผลิตโดยสภากาชาดไทย จำนวน 5,000 vials
(3) Sodium thiosulfate inj. ผลิตโดยสภากาชาดไทย จำนวน 5,000 vials
(4) Methylene blue inj. ผลิตโดยสภากาชาดไทย จำนวน 5000 vials
(5) Glucagon inj. องค์การเภสัชกรรมนำเข้าจากต่างประเทศ จำนวน 600 vials
(6) Succimer cap. (DMSA) องค์การเภสัชกรรมนำเข้าจากต่างประเทศ จำนวน 1,350 capsules
(7) Digoxin-specific antibody fragment inj. องค์การเภสัชกรรมนำเข้าจากต่างประเทศ จำนวน 30 vials
(8) Calcium disodium edetate inj. องค์การเภสัชกรรมนำเข้าจากต่างประเทศ จำนวน 250 vials
(9) Botulinum antitoxin inj องค์การเภสัชกรรมนำเข้าจากต่างประเทศ จำนวน 10 vials
(10) Diphtheria antitoxin inj องค์การเภสัชกรรมนำเข้าจากต่างประเทศ จำนวน 2,000 vials

การนำยาไปใช้ให้ครอบคลุมกับผู้ป่วยทุกสิทธิการรักษาพยาบาล ทั้งนี้ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ให้สิทธิประโยชน์สนับสนุนยากำพร้าดังกล่าวแก่หน่วยบริการเฉพาะผู้ป่วยสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าเท่านั้น สำหรับการนำไปใช้กับผู้ป่วยสิทธิการรักษาพยาบาลอื่น สปสช. จะดำเนินรวบรวมการหักค่ายาทางบัญชีกับหน่วยบริการภายหลัง

3. เงื่อนไขการรับบริการ

ผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ และได้รับการวินิจฉัยว่ามีความจำเป็นต้องได้รับ Antidotes ในรายการยากลุ่มนี้เข้ารับบริการในหน่วยบริการในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

4. คุณสมบัติของหน่วยบริการที่เข้าร่วมโครงการ

เป็นหน่วยบริการภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ โดยสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจะแจ้งรายชื่อหน่วยบริการหรือหน่วยงานที่เป็นแหล่งสำรองยา พร้อมรายชื่อและช่องทางติดต่อผู้ประสานงานของยาแต่ละรายการให้หน่วยบริการหรือหน่วยงานที่เข้าร่วมโครงการทราบ และดำเนินการเชื่อมต่อข้อมูลปริมาณยาคงคลังของหน่วยบริการหรือหน่วยงานที่เป็นแหล่งสำรองยาในระบบออนไลน์กับระบบ Geographic Information System (GIS) ให้หน่วยบริการที่เข้าร่วมโครงการสามารถสืบค้นได้จากหน้าเวบไซต์ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

หน่วยบริการหรือหน่วยงานที่สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติพิจารณาให้เป็นแหล่งสำรองยากำพร้า กลุ่ม Antidote 10 รายการ แสดงไว้ดังตาราง

รายการยา	แหล่งสำรอง	จำนวน (แห่ง)	ปริมาณแห่งละ
Dimercaprol 50 mg/ml	รพท หรือ รพศ หรือ รพม.ในเขต สปสช. ละ 1- 2 แห่ง และ ศูนย์พิษวิทยา รพ. รามาธิบดี และศูนย์พิษวิทยา รพ.ศิริราช	20	22-44 ampules
Sodium nitrite 3%	รพท, รพศ, รพม. ทุกแห่ง	107	10 vials
Sodium thiosulfate 25%	รพท, รพศ, รพม. ทุกแห่ง	107	10 vials
Methylene blue 1%	รพท, รพศ, รพม. ทุกแห่ง	107	20 vials
Glucagon 1 mg/ml	รพ.ราชวิถี, ศูนย์พิษวิทยา รพ.รามาธิบดี และศูนย์พิษวิทยา รพ.ศิริราช	1	200 vials
Succimer 100 mg/cap	องค์การเภสัชกรรม	1	1,350 capsules
Digoxin-specific antibody fragment inj.	องค์การเภสัชกรรม	1	30 vials
Calcium disodium edetate inj.	องค์การเภสัชกรรม	1	250 vials
Botulinum antitoxin inj	ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี และกรมควบคุมโรค	2	8 และ 2 vials
Diphtheria antitoxin inj	กรมควบคุมโรค	1	2,000 vial

หมายเหตุ : รพท. หมายถึง โรงพยาบาลทั่วไป, รพม. หมายถึง โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย,
รพศ. หมายถึง โรงพยาบาลศูนย์

5. หน่วยงานที่ให้คำปรึกษาเรื่องพิษวิทยา

ในกรณีที่หน่วยบริการมีผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ และต้องการขอคำปรึกษาเรื่องแนวทางการวินิจฉัยและการใช้ยาแก้พิษ หน่วยบริการสามารถขอรับคำปรึกษาได้ที่

5.1 ศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลรามาธิบดี (บริการตลอด 24 ชั่วโมง) มีช่องทางในการติดต่อดังต่อไปนี้

1) ทางโทรศัพท์ หรือโทรสารในกรณีฉุกเฉินเมื่อเกิดภาวะเป็นพิษเฉียบพลัน

❍ แจ้งชื่อ หน้าที่รับผิดชอบ สถานที่ทำงาน สถานที่ติดต่อของผู้ขอข้อมูล

❍ แจ้งรายละเอียดอาการ อาการแสดงของผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารเคมี ยา สัตว์หรือพืชที่คาดว่าเป็นสาเหตุของการเกิดพิษ การปฐมพยาบาลที่ได้ให้ไปแล้ว

2) ทางจดหมาย โทรสาร โทรศัพท์ internet หรือขอรับบริการด้วยตนเอง ณ ที่ทำการศูนย์ฯ

❍ แจ้งชื่อ หน้าที่รับผิดชอบ สถานที่ทำงาน สถานที่ติดต่อของผู้ขอข้อมูล

❍ แจ้งรายละเอียดของสารเคมี หรือฐานข้อมูลที่ต้องการและวัตถุประสงค์ของการนำไปใช้บริการจะเป็นรูปของการค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลที่มีอยู่ให้ตามรายละเอียดที่ขอมา

3) การส่งต่อผู้ป่วยหนักเนื่องจากสารพิษ หรือยา ให้ติดต่อกับศูนย์ฯ โดยตรง

4) การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ติดต่อสอบถามรายละเอียด วิธีการเก็บตัวอย่าง และราคาค่าตรวจวิเคราะห์ได้ที่ศูนย์ฯ

5) วิธีติดต่อ

ก. จดหมาย หรือติดต่อด้วยตนเอง ที่.....
ศูนย์พิษวิทยา ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
ถนนพระราม 6 ราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

ข. โทรศัพท์: 0-2354-7272, 0-2201-1083
ค. สายด่วน : 1367
เปิด 24 ชั่วโมง

ง. โทรสาร: 0-2201-1084-6 กด1

จ. Email : poisrequest@hotmail.com

ฉ. URL : http://www.ra.mahidol.ac.th/poisoncenter/

5.2 ศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช (บริการตลอด 24 ชั่วโมง) มีช่องทางในการติดต่อดังนี้

ก. ที่ตั้งหน่วยงาน : ตึกผะอบ ชั้น 3 โรงพยาบาลศิริราช

ข. ห้องปฏิบัติการพิษวิทยาคลินิก โทรศัพท์ 0-2419-7317-8

ค. หน่วยข้อมูลยาและพิษวิทยา โทรศัพท์ 0-2419-7007

ง. โทรสาร : 0-2418-1493

จ. URL : http://www.si.mahidol.ac.th/th/division/shtc/

6. ระบบการเบิกยา

การลงบันทึกข้อมูลเบิกยาในโปรแกรมบริหารจัดการยากำพร้า ของ สปสช. ให้หน่วยบริการทำการบันทึกข้อมูลผู้ป่วยทุกสิทธิการรักษา หากเป็นผู้ป่วยนอกสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจะดำเนินการรวบรวมค่ายาและค่าขนส่งที่เกิดขึ้นหักค่าใช้จ่ายทางบัญชีของหน่วยบริการต่อไป

วิธีการเข้าใช้โปรแกรม สามารถเข้าได้จาก

www.nhso.go.th
เลือก ผู้ให้บริการ
เลือก บริการ Online
เลือก ระบบยา
เลือก ยาต้านพิษ

1. หน่วยบริการที่มีผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ และได้รับการวินิจฉัย ว่ามีความจำเป็นต้องได้รับ Antidotes แต่ไม่ได้เป็นแหล่งสำรองยานั้น ให้หน่วยบริการเข้าไปทำการสืบค้นข้อมูลการสำรองยาจากเวบไซด์ของ สปสช. เพื่อพิจารณาว่าจะดำเนินการเบิกยาจากแหล่งสำรองยาใดได้สะดวกและรวดเร็ว ทั้งนี้หน่วยบริการสามารถเบิกยาจากแหล่งใดก็ได้โดยไม่ต้องคำนึงว่าเป็นหน่วยบริการในเขตเดียวกันหรือไม่ เมื่อทราบว่าจะเบิกยาจากแหล่งสำรองยาใด ให้หน่วยบริการประสานไปยังผู้ประสานงานตามที่ระบุไว้บนเวบไซด์ เพื่อให้แหล่งสำรองยาดังกล่าวจัดส่งยาให้ต่อไป

2. หน่วยบริการที่มีผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ และได้รับการวินิจฉัย ว่ามีความจำเป็นต้องได้รับ Antidotes และเป็นแหล่งสำรองยานั้น ให้หน่วยบริการบันทึกข้อมูลการเบิกใช้ยาลงใน Program ของ สปสช. และสามารถนำยาไปใช้เพื่อการรักษาผู้ป่วยรายนั้น หากยาที่สำรองไว้ไม่เพียงพอ ให้หน่วยบริการบันทึกข้อมูลการเบิกใช้ยาลงใน Program ของ สปสช. ตามจำนวนที่มี และประสานขอยาเพิ่มเติมโดยดำเนินการตามข้อ 1

3. หน่วยบริการที่เป็นแหล่งสำรองยา และได้รับการประสานขอเบิกยาจากหน่วยบริการอื่นที่รับผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ และได้รับการวินิจฉัย ว่ามีความจำเป็นต้องได้รับ Antidotes ให้ดำเนินการจัดส่งยาไปยังหน่วยบริการที่ประสานขอยามา และบันทึกข้อมูลการเบิกยา พร้อมข้อมูลการจัดส่งยาในโปรแกรมการบริหารจัดการยากำพร้ากลุ่มยาต้านพิษ ของ สปสช. เพื่อรับการชดเชยยา และค่าขนส่งต่อไป

ทั้งนี้การเบิกชดเชยยาตามโปรแกรมการเบิกชดเชยยา Antidotes สามารถดูรายละเอียดเพิ่มเติมได้จาก **“คู่มือการใช้งานโปรแกรมการบริหารจัดการยากำพร้า กลุ่มยาต้านพิษ”** หรือ www.nhso.go.th โดย

เลือก “บริการข้อมูล”

เลือก download

เลือก “คู่มือการใช้งานโปรแกรมการบริหารจัดการยากำพร้ากลุ่มยาต้านพิษ”

ผู้ประสานงานโครงการ

1. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สาขาเขต
2. ดร.ดวงทิพย์ หงษ์สมุทร

   โทรศัพท์ 02-141-5019

   โทรศัพท์เคลื่อนที่ 081-170-4112

   E-mail address : duangtip.h@nhso.go.th
3. ภญ.วรรณภา สกุลพราหมณ์

   โทรศัพท์ 02-141-4201

   โทรศัพท์เคลื่อนที่ 084-387-8045

   E-mail address : wannapa.s@nhso.go.th

   tanl_rx@yahoo.com

โซเดียมไนไตร์ท

(Sodium nitrite)

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ยาต้านพิษสำหรับภาวะพิษเฉียบพลันจากไซยาไนด์ (cyanide poisoning) ได้แก่ โซเดียมไนไตร์ท (sodium nitrite) ไฮดรอกโซโคบาลามีน (hydroxocobalamin) และโคบอลอีดิเทต (cobalt edentate) นั้น โซเดียมไนไตร์ท ถือได้ว่าเป็นยาที่มีการใช้มานานที่สุด ประสบการณ์ของการใช้ยาชนิดนี้มีมากกว่ายาตัวอื่นๆ ถึงแม้ว่าจะเป็นยาอันตรายที่อาจจะก่อให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์ได้ แต่หากใช้อย่างถูกต้องและเหมาะสมแล้วโซเดียมไนไตร์ท จัดว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาภาวะพิษเฉียบพลันของไซยาไนด์ โดยเฉพาะใช้ร่วมกับโซเดียมไธโอซัลเฟต

โซเดียมไนไตร์ท เป็นสารอนินทรีย์มีสูตรเคมี $NaNO_2$ สารละลายสารไนไตร์ทใช้เป็นน้ำยาสำหรับแช่เครื่องมือแพทย์เพื่อป้องกันสนิม จึงเป็นยาที่สามารถเตรียมเองได้ง่าย และมีราคาที่ไม่แพงเมื่อเทียบกับไฮดรอกไซโคบาลามีน

เภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์

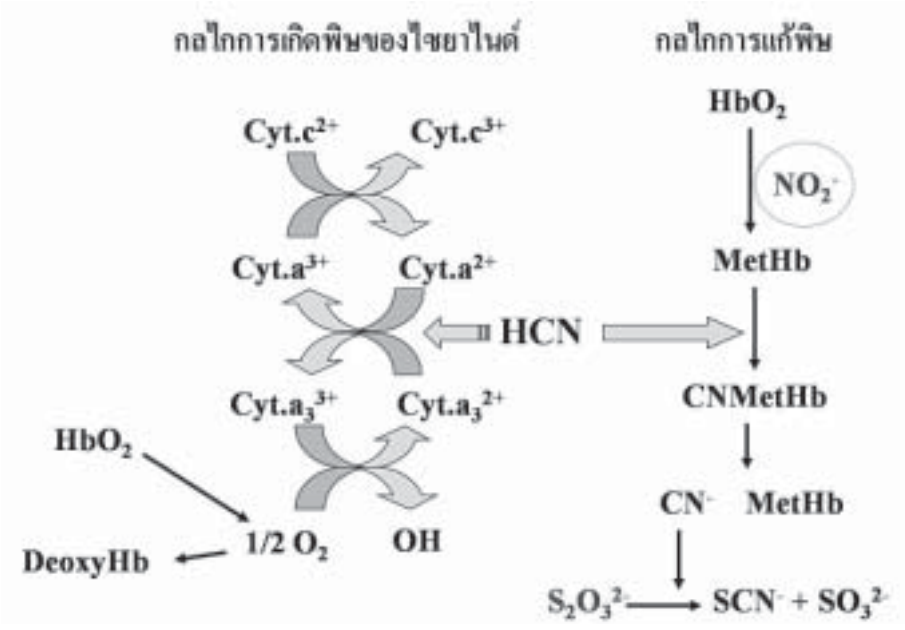
ขบวนการหายใจโดยใช้ออกซิเจน (aerobic respiration) ของเซลล์เกิดขึ้นในไมโตคอนเดรีย (mitochondria) ขบวนการหายใจโดยใช้ออกซิเจนนี้อาศัยการเคลื่อนย้ายอิเล็กตรอน (electron transportation) ระหว่างไซโตโครมออกซิเดส (cytochrome oxidase) ทำให้ได้พลังงานที่จัดเก็บในรูปพันธะฟอสเฟตที่เรียกว่า "เอทีพี (ATP, adenosine triphosphate) โครงสร้างของไซโตโครมออกซิเดสนั้นมีอะตอมเหล็กที่มีประจุเป็นบวกสาม (Fe^{3+}) ซึ่งเรียกว่า "เฟอร์ริก (ferric)" อยู่

ไซยาไนด์ซึ่งมีสูตรเคมีคือ CN เป็นโมเลกุลขนาดเล็ก เมื่อสารไซยาไนด์เข้าสู่ร่างกาย จึงสามารถเข้าไปในออร์กาเนลของเซลล์ต่างๆ ของร่างกายได้ดี โดยสามารถเข้าไปถึงในไมโตคอนเดรีย และเนื่องจากไซยาไนด์สามารถจับกับเหล็กในรูปของเฟอร์ริกได้ดี เมื่อเข้าไปในไมโตคอนเดรีย ไซยาไนด์มักจับกับไซโตโครมออกซิเดส มีผลให้ขัดขวางขบวนการเคลื่อนย้ายอิเล็กตรอน ซึ่งหมายถึงขบวนการหายใจโดยใช้ออกซิเจนลดลง เนื้อเยื่อในร่างกายจึงไม่สามารถใช้ออกซิเจนได้ตามปกติ เกิดเป็นภาวะที่เรียกว่า "การขาดออกซิเจนในระดับเซลล์ (histotoxic hypoxia)"

สารโซเดียมไนไตร์ทมีคุณสมบัติเป็นสารออกซิไดซ์ (oxidizing agent) เมื่อฉีดเข้าหลอดเลือดดำจะ oxidize เหล็กในฮีโมโกลบินซึ่งมีประจุบวกสอง (Fe^{2+}) ที่เรียกว่าเฟอร์รัส (ferrus) ให้เป็นเฟอร์ริกที่มีประจุบวกสาม (Fe^{3+}) มีผลให้ฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดงเปลี่ยนเป็นเมธฮีโมโกลบิน (methemoglobin) ซึ่งสามารถจับกับสารไซยาไนด์ได้ดี กลายเป็นไซยาโนเมธฮีโมโกลบิน (cyanomethemoglobin) มีผลให้ไซโตโครมออกซิเดสในไมโตคอนเดรีย

เป็นอิสระและเซลล์มีการหายใจโดยใช้ออกซิเจนตามเดิมตามรูปที่ 1

รูปที่ 1 แสดงกลไกการเกิดพิษของไซยาไนด์และกลไกการแก้พิษของโซเดียมไนไตร์ท



นอกจากกลไกข้างต้นแล้ว โซเดียมไนไตร์ทมีกลไกการออกฤทธิ์อื่นโดยผ่านทางไนตริกออกไซค์ (nitric oxide) เนื่องจากไนไตร์ทเป็นสารตั้งต้น (precursor) ของไนตริกออกไซค์ ซึ่งมีผลให้หลอดเลือดแดงขยายตัว ทำให้มีเลือดและออกซิเจนสู่เซลล์เพิ่มขึ้น

ข้อบ่งใช้

1. ใช้รักษาภาวะพิษเฉียบพลันของไซยาไนด์ โดยใช้ร่วมกับโซเดียมไธโอซัลเฟต (sodium thiosulfate) ยกเว้น กรณีภาวะพิษเฉียบพลันของไซยาไนด์ที่เกิดจากการสูดดมควันพิษจากการเผาไหม้ (smoke inhalation)
2. อาจจะใช้เพื่อรักษาภาวะพิษเฉียบพลันของไฮโดรเจนซัลไฟต์ ภายใน 30 นาทีแรกของการเกิดพิษ

ข้อห้ามใช้

1. ผู้ป่วยมีระดับเมธฮีโมโกลบินสูง (มากกว่าร้อยละ 40) ร่วมด้วยตั้งแต่ก่อนการรักษาด้วยโซเดียมไนไตร์ท
2. ภาวะต่อไปนี้ ไม่ถือว่าเป็นข้อห้ามสมบูรณ์แต่ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษ

2.1 ผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตต่ำ หรือช็อค เนื่องจากโซเดียมไนไตร์ทอาจจะทำให้ความดันโลหิตต่ำมากขึ้น

2.2 มีภาวะคาร์บอนมอนออกไซค์เป็นพิษร่วมด้วย เนื่องจากการให้โซเดียมไนไตร์ทก่อให้เกิดภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย (methemoglobinemia) ซึ่งทำให้การขนส่งออกซิเจนไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ลดลง

ภาวะอันไม่พึงประสงค์จากยา

1. หากโซเดียมไนไตร์ทที่ให้แก่ผู้ป่วยเหนี่ยวนำให้ฮีโมโกลบินเปลี่ยนเป็นเมธฮีโมโกลบินมากเกินไป จะทำให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วยได้ ขนาดยาที่แนะนำมักจะเหนี่ยวนำทำให้เกิดเมธฮีโมโกลบินร้อยละ 8-15 เท่านั้น ระดับเมธฮีโมโกลบินที่สูงร่วมกับไซยาไนด์เองอาจทำให้ผู้ป่วยมีภาวะพร่องออกซิเจนรุนแรงจนอาจทำให้เสียชีวิตได้
2. การบริหารยาโซเดียมไนไตร์ทางหลอดเลือดดำเร็วเกินไป อาจทำให้ความดันโลหิตตกได้
3. อาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ หัวใจเต้นเร็วและเหงื่อออกมาก พบได้น้อยในผู้ป่วยที่ได้รับยา บางครั้งร่วมกับภาวะความดันโลหิตต่ำลง

ปฏิกิริยาต่อยาอื่น

1. หากมีระดับแอลกอฮอล์ในเลือด หรือใช้ยาขยายหลอดเลือดชนิดอื่นร่วมด้วย จะทำให้ความดันโลหิตต่ำลงมาก
2. การบริหารยาเมธิลีนบลู (methylene blue) เมื่อเกิดภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย จากยาโซเดียมไนไตร์ท จะทำให้เกิดภาวะพิษเฉียบพลันของไซยาไนด์กลับมาใหม่ จึงไม่ควรบริหารยาเมธิลีนบลูร่วมกับยาโซเดียมไนไตร์ท

ขนาดและวิธีใช้

การรักษาภาวะพิษเฉียบพลันของไซยาไนด์ด้วยยาโซเดียมไนไตรท์ ใช้ร่วมกับยาโซเดียมไทโอซัลเฟต โดยฉีดโซเดียมไทโอซัลเฟต ตามหลังยาโซเดียมไนไตร์ทได้ทันที

1. ผู้ใหญ่

ขนาด 300 มิลลิกรัม (10 มิลลิลิตรของสารละลาย 3% โซเดียมไนไตร์ท) ฉีดทางหลอดเลือดดำในเวลามากกว่า 3-5 นาที

2. ในเด็ก

ขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือ 0.33 มิลลิลิตร/กิโลกรัมของสารละลาย 3% โซเดียมไนไตร์ท แต่ไม่ควรมากกว่า 10 มิลลิลิตร (300 มิลลิกรัม) ฉีดทางหลอดเลือดดำ

นอกจากนั้นควรตรวจระดับฮีโมโกลบินและปรับขนาดยาตามฮีโมโกลบิน ตามตารางข้างล่างนี้

ฮีโมโกลบิน กรัม/เดซิลิตร	**ขนาดยา 3% โซเดียมไนไตร์ท** มิลลิกรัม/กิโลกรัม	**ขนาดยา 3% โซเดียมไนไตร์ท** มิลลิลิตร/กิโลกรัม
7	5.8	0.19
8	6.6	0.22
9	7.5	0.25
10	8.3	0.27
11	9.1	0.30
12	10.0	0.33
13	10.8	0.36

เมื่อให้ยาโซเดียมไนไตร์ทแล้วควรตามด้วยยาโซเดียมไธโอซัลเฟตเสมอ ยามักจะออกฤทธิ์เต็มที่ภายใน 30 นาที หลังจาก 30 นาทีไปแล้ว หากยังไม่เห็นการตอบสนองอาจพิจารณาให้ซ้ำอีกครึ่งหนึ่งของขนาดเริ่มต้นอีก 1ครั้ง

รูปแบบของยา

สารละลาย 3% โซเดียมไนไตร์ทหลอดละ 10 มิลลิลิตร (30 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร) ผลิตโดยสถานเสาวภา สภากาชาดไทย

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. WHO: Antidotes and other substances used in poisonings. 2008. Chapter:4. WHO Model Formulary. Page 65-66. www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf Date accessed:07/12/2009
2. US DHHS: Medical Management Guidelines for Hydrogen Cyanide. 2007. Medical Management Guidelines page12,18. http://www.atsdr.cdc.gov/MHMI/mmg8.html Available from:14/12/2009
3. Holdstege CP, Isom GE, Kirk, MA. Cyanide and hydrogen sulfide. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, eds. Goldfrank' toxicologic emergencies.8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006:p1712-24.
4. Curry SC. Cyanide: hydrogen cyanide, inorganic cyanide salts and nitriles. In Bent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW, eds. Critical care toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient. Philadelphia: Mosby Inc;2005:p987-98.
5. Howland MA. Sodium and Amy nitrite. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, eds. Goldfrank' toxicologic emergencies.8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006:p1725-27.
6. Andreson BD. Nitrites. in Bent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW, eds. Critical care toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient. Philadelphia: Mosby Inc; 2005: p1539-42.
7. Mullen WH. Nitrire, sodium and amyl. In Olson KR, ed. Poison & Drug overdose. 5th ed. New York: McGraw-Hill;2007:p484-5.
8. Wananukul W, Kaojarern S. Acute Cyanide Poisoning: A case report with toxicokinetic study. J Med Assoc Thai 1992;75:304-309.

โซเดียมไทโอซัลเฟต

(Sodium thiosulfate)

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

โซเดียมไทโอซัลเฟต เป็นสารอนินทรีย์มีสูตรเคมี $Na_2S_2O_3$ ซึ่งเป็นสารที่ละลายน้ำได้ดี ยาโซเดียมไทโอซัลเฟต ถูกใช้เพื่อรักษาภาวะต่างๆ หลายชนิดนอกจากเป็นยาต้านพิษจากไซยาไนด์ เช่น ใช้เป็นยาทารักษากลากเกลื้อน ภาวะพิษจากบอเรต (borate) และซีสแพลทตินัม (cisplatinum) เป็นต้น ยาโซเดียมไทโอซัลเฟตนี้มีความเป็นพิษต่ำเมื่อเทียบกับยาต้านพิษไซยาไนด์ชนิดอื่นๆ การศึกษาพบว่าการใช้ยาโซเดียมไทโอซัลเฟตร่วมกับโซเดียมไนไตร์ท (sodium nitrite) หรือ ไฮดรอกโซโคบาลามีน (hydroxocobalamin) เพื่อรักษาพิษเฉียบพลันจากไซยาไนด์ให้ผลการรักษาดีกว่าให้ยาตัวเดียว อย่างไรก็ดี ภาวะพิษจากไซยาไนด์ในบางภาวะการณ์ การรักษาด้วยยาโซเดียมไทโอซัลเฟตเพียงอย่างเดียวมีความปลอดภัยกว่าการให้ร่วมกับยาโซเดียมไนไตรท์

เภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์

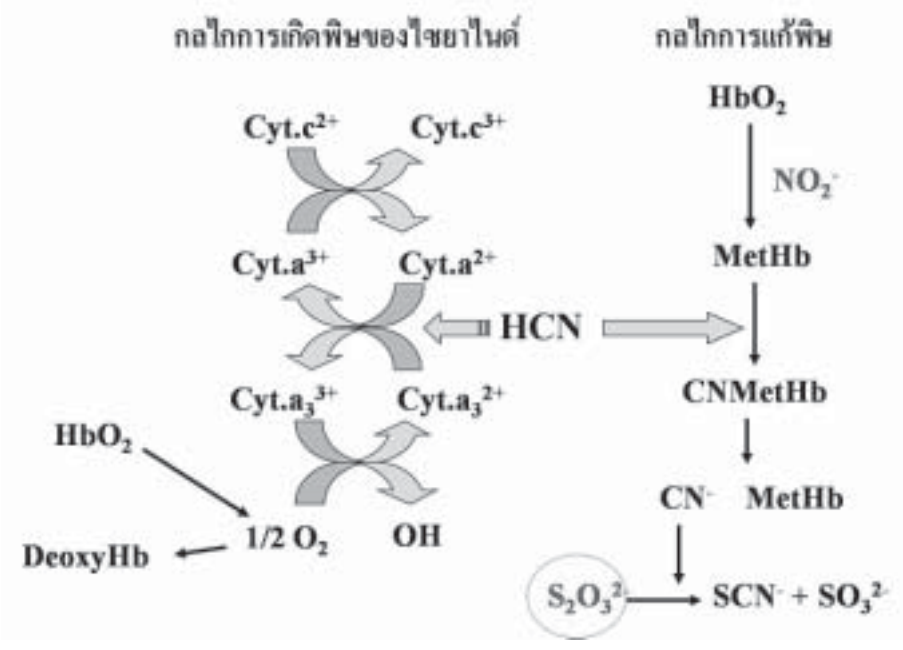
โซเดียมไทโอซัลเฟตถูกดูดซึมทางระบบทางเดินอาหารได้ไม่ดี และมีคุณสมบัติเป็นยาระบายเมื่อรับประทาน การบริหารยาจึงต้องเป็นทางหลอดเลือดดำเท่านั้น เมื่อฉีดเข้าหลอดเลือดดำยามีค่าปริมาตรการกระจาย (volume of distribution, Vd) เท่ากับ 0.15 ลิตร/กิโลกรัม ยาถูกเปลี่ยนแปลง (metabolise) ที่ตับ และบางส่วนถูกขับออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง (unchanged) ประมาณร้อยละ 30-50

โซเดียมไทโอซัลเฟตออกฤทธิ์โดยการให้อะตอมของซัลเฟอร์ (sulfur) จับกับไซยาไนด์ (CN) กลายเป็นสารไธโอไซยาเนต (SCN) ซึ่งมีความเป็นพิษต่ำ โดยที่อะตอมซัลเฟอร์จะจับกับกลุ่มไซยาไนด์ (CN) ได้ต่อเมื่อซัลเฟอร์ทั้ง 2 อะตอมจะต้องเป็นพันธะคู่ (divalent bond) ที่เรียกว่า “sulfane-sulfur” เท่านั้น โดยที่เอ็นไซม์ mercaptopyruvate sulfer transferase และเอ็นไซม์ rhodanese ในตับจะเป็นตัวช่วยให้เกิดโครงสร้างรูปแบบนี้ หลังจากนั้นยาจะจับกับโปรตีน albumin ก่อนจะกระจายตัวไปทั่วร่างกายเพื่อจับกับกลุ่มไซยาไนด์

สารไธโอไซยาเนต (SCN) ที่เกิดขึ้นซึ่งมีความเป็นพิษต่ำ จะถูกขับออกทางปัสสาวะต่อไป

เมื่อใช้ร่วมกับยาโซเดียมไนโตร์ท จะเกิดปฏิกิริยาตามรูปที่ 2

รูปที่ 2 แสดงกลไกการเกิดพิษของไซยาไนด์และกลไกการแก้พิษของโซเดียมไทโอซัลเฟต



ข้อบ่งใช้

1. ใช้ร่วมกับยาโซเดียมไนไตร์ท หรือ ไฮดรอกโซโคบาลามีนเพื่อรักษาภาวะพิษเฉียบพลันของไซยาไนด์
2. ใช้เป็นยาเดี่ยวเพื่อรักษาภาวะพิษเฉียบพลันของไซยาไนด์ในกรณีต่อไปนี้

2.1 พิษที่เกิดจากการสูดดมควันพิษจากการเผาไหม้ (smoke inhalation)

2.2 ผู้ป่วยที่เกิดพิษไม่รุนแรง เช่น ผู้ป่วยที่ฟื้นแล้ว หลังจากที่มีอาการหมดสติหรือเกิดอาการชักช่วงสั้นๆ

2.3 กรณีที่การรักษาด้วยยาโซเดียมไนไตร์ทอาจจะเป็นอันตราย

3. ใช้ร่วมกับยาโซเดียมไนโตรพรัสไซด์ เพื่อป้องกันภาวะพิษของไซยาไนด์จากการให้ยาโซเดียมไนโตรพรัสไซด์

ข้อห้ามใช้

ไม่มี

ภาวะอันไม่พึงประสงค์จากยา

โซเดียมไทโอซัลเฟต มีความเป็นพิษต่ำและก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อย ผู้ป่วยที่ได้รับยาโซเดียมไทโอซัลเฟต อาจจะมีอาการปวดแสบร้อนบริเวณที่ฉีด กล้ามเนื้อเป็นตะคริวและคลื่นไส้อาเจียนได้

ปฏิกิริยาต่อยาอื่น

ไม่พบ

ขนาดและวิธีใช้

1. เพื่อรักษาภาวะพิษเฉียบพลันของไซยาไนด์

1.1 ผู้ใหญ่

ขนาด 12.5 กรัม (50 มิลลิลิตรของสารละลาย 25%โซเดียมไทโอซัลเฟต) ฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆในเวลา 10-20 นาที

1.2 เด็ก

ขนาด 400/มิลลิกรัม/ กิโลกรัม (1.6 มิลลิลิตร/ กิโลกรัมของสารละลาย 25% โซเดียมไทโอซัลเฟต) สามารถได้ถึง 50 มิลลิลิตร และให้ยาซ้ำอีก 1 ครั้งในขนาดครึ่งหนึ่งของขนาดเดิม

2. เพื่อป้องกันภาวะพิษของไซยาไนด์จากยาโซเดียมไนโตรพรัสไซด์ (sodium nitroprusside) ให้ผสมสารละลาย 25 % ของโซเดียมไทโอซัลเฟต 10 มิลลิลิตรสำหรับทุก 1 มิลลิกรัมของยาโซเดียมไนโตรพรัสไซด์ โดยผสมร่วมกันในสารน้ำ

รูปแบบของยา

สารละลาย 25% โซเดียมไทโอซัลเฟต หลอดละ 18 มิลลิลิตร (250 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) ผลิตโดยสถานเสาวภา สภากาชาดไทย

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. WHO: Antidotes and other substances used in poisonings. 2008. Chapter:4. WHO Model Formulary. Page 65-66. www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf Date accessed:07/12/2009
2. US DHHS: Medical Management Guidelines for Hydrogen Cyanide. 2007. Medical Management Guidelines page12,18. http://www.atsdr.cdc.gov/MHMI/mmg8.html Available from:14/12/2009
3. Holdstege CP, Isom GE, Kirk, MA. Cyanide and hydrogen sulfide. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, eds. Goldfrank' toxicologic emergencies.8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006:p1712-24.
4. Curry SC. Cyanide: hydrogen cyanide, inorganic cyanide salts and nitriles. In Bent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW, eds. Critical care toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient. Philadelphia: Mosby Inc;2005:p987-98.
5. Howland MA. Sodiumthiosulfate. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, eds. Goldfrank' toxicologic emergencies.8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006:p1728-30.
6. Stork CM. Thiosulfate. in Bent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW, eds. Critical care toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient. Philadelphia: Mosby Inc; 2005:p1543-5.
7. Burkhardt C. Thiosulfate, sodium. In Olson KR, ed. Poison & Drug overdose. 5th ed. New York: McGraw-Hill;2007:p514-5.
8. Wananukul W, Kaojarern S. Acute Cyanide Poisoning: A case report with toxicokinetic study. J Med Assoc Thai 1992;75:304-309.

เมธิลีนบลู

(Methylene blue)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เมธิลีนบลูเป็นสาร thiazine dye ที่ใช้ประโยชน์ในการแก้ไขภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย (methemoglobinemia)

เภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์

เมื่อให้ยานี้ทางหลอดเลือดดำ ยาจะกระจายเข้าสู่อวัยวะต่าง ๆ ได้ดี โดยระยะครึ่งชีวิต (half-life) ของการกำจัดเท่ากับ 5.0-6.5 ชั่วโมง โดยมีอัตราการกำจัดเท่ากับ 3.0 + 0.7 ลิตร/นาที

แต่เมื่อให้ยานี้โดยการรับประทานจะพบว่าระดับยาในเลือดจะเท่ากับ 1/10 เท่าจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ ทั้งนี้เกิดจากการที่ยากระจายไปอยู่ในผนังลำไส้และตับเป็นปริมาณมาก

ยานี้จะถูกขับออกทางปัสสาวะส่วนใหญ่ในรูปเมธิลีนบลู โดยที่ 1/3 ของยาจะถูกขับออกมาในรูปของ leucomethylene blue

เมธิลีนบลูทำหน้าที่เป็น cofactor ในการทำงานของ NADPH Methemoglobin reductase ในเม็ดเลือดแดง

เมธิลีนบลูเป็น exogenous electron carrier ซึ่งเมื่อร่างกายได้รับเมธิลีนบลูแล้ว NADPH Methemoglobin reductase จะไป reduce เมธิลีนบลูเป็น reduced form หรือมีชื่อว่า leukomethylene blue ซึ่งสารนี้จะไป reduce เฟอร์ริกที่เป็นอะตอมเหล็กประจุบวกสาม (Fe^{3+}) ในเมธฮีโมโกลบิน ให้กลายเป็นเฟอร์รัสที่เป็นอะตอมเหล็กประจุบวกสอง (Fe^{2+}) กล่าวคือ เปลี่ยนเมธฮีโมโกลบินให้กลายเป็นฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ปกติ

โดยปกติ เมธิลีนบลูสามารถลดระยะเวลาครึ่งชีวิตของเมธฮีโมโกลบินจาก 15-20 ชั่วโมงมาเป็น 40-90 นาที

ข้อบ่งใช้

พิจารณาให้เมธิลีนบลูเมื่อมีข้อบ่งใช้ข้อใดข้อหนึ่งในต่อไปนี้

1. ระดับเมธฮีโมโกลบินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30
2. ระดับเมธฮีโมโกลบินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 หรือไม่ทราบค่า และผู้ป่วยมีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งในต่อไปนี้
   - 2.1 dyspnea
   - 2.2 headache
   - 2.3 fatique

2.4 tachycardia

2.5 CNS depression

ข้อห้ามใช้

1. ภาวะโรคขาดเอ็นไซม์ Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase ที่รุนแรง (severe G-6-PD deficiency) เพราะในผู้ป่วยที่มีภาวะดังกล่าว เมธิลีนบลูจะยิ่งทำให้ภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมียรุนแรงกว่าเดิม หรืออาจจะมีภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) ร่วมด้วย ส่วนในกรณีที่มีภาวะ G-6-PD deficiency ไม่รุนแรง และแพทย์พิจารณาแล้วว่ามีความจำเป็นต้องให้เมธิลีนบลูสามารถให้ได้ในขนาดยาที่น้อยกว่าปกติ กล่าวคือ 0.3-0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัมและต้องเฝ้าติดตามอาการอย่างใกล้ชิด
2. มีประวัติการแพ้เมธิลีนบลูชนิดรุนแรง
3. Severe renal insufficiency

ในกรณีที่มีความจำเป็นต้องให้เมธิลีนบลูแต่มีข้อห้ามดังกล่าว แพทย์ควรพิจารณาทำการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายโลหิต (exchange transfusion)

อาการไม่พึงประสงค์

1. ผิวหนังและปัสสาวะจะมีสีคล้ำ ฟ้า หรือ เขียว
2. คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง เหงื่อแตก เวียนศีรษะ ความดันโลหิต

ในรายที่ได้รับยานี้เป็นจำนวนมาก (มากกว่าหรือเท่ากับ 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) อาจเกิดภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย

ปฏิกิริยาต่อยาอื่น

ไม่พบปฏิกิริยาต่อยาอื่นอย่างรุนแรง

ขนาดและวิธีใช้

ขนาดยาที่ให้คือ 1-2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เท่ากับ 0.1-0.2 มิลลิลิตร/กิโลกรัมโดยให้ทางหลอดเลือดดำฉีดหรือหยดช้า ๆ นานอย่างน้อย 5 นาที

จากนั้นประเมินสภาพผู้ป่วยอีก ที่ประมาณ 30-60 นาทีหลังได้ยาครั้งแรก แต่ถ้าผู้ป่วยในตอนแรกมีอาการรุนแรง ให้ประเมินที่ประมาณ 15-30 นาที

การประเมินสภาพผู้ป่วยให้ดูอาการทางระบบประสาท (ระดับความรู้สึกตัว) การตอบสนองของระบบหัวใจและหลอดเลือด (อัตราการเต้นของหัวใจ) อาการเหนื่อยหอบ รวมทั้งการวัดความอิ่มตัวออกซิเจนของฮีโมโกลบิน (oxygen saturation)

ไม่ควรประเมินผู้ป่วยโดยดูภาวะ cyanosis เพราะหลังฉีดยาเมธิลีนบลูผิวหนังของผู้ป่วยจะมีสีคล้ำลง

ขนาดยาที่ให้ซ้ำคือ 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในขณะรักษาด้วยเมธิลีนบลูผู้ป่วยจะต้องได้รับกลูโคส (glucose) ให้เพียงพอ ควรมีการตรวจ complete blood count, reticulocyte count (ถ้าพบมีภาวะซีด), พลาสม่า

กลูโคส (plasma glucose) เป็นระยะ ๆ และถ้าทำได้ให้ตรวจระดับเมธฮีโมโกลบินในเลือดที่ 1 ชั่วโมงหลังการให้ยา

เมื่อให้เมธิลีนบลูไป 2 dose หรือมากกว่าแล้วผู้ป่วยไม่มีอาการที่ดีขึ้น ให้พิจารณาดังต่อไปนี้

1. วินิจฉัยภาวะ cyanosis ผิด โดยอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยเกิดจากภาวะอื่น
2. เป็นภาวะฮีโมโกลบินผิดปกติ (abnormal hemoglobin) จริง แต่ไม่ใช่เมธฮีโมโกลบินอาจเป็นซัลฟ์ฮีโมโกลบิน (sulfhemoglobin)
3. ผู้ป่วยมีภาวะซีดมาก
4. ผู้ป่วยมีภาวะ G-6-PD deficiency
5. ผู้ป่วยมีภาวะ hemolysis ร่วมด้วย
6. ได้รับยาเมธิลีนบลูมากเกินไป ซึ่งจะพบได้น้อยมาก เพราะขนาดยาที่จะทำให้เกิดภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย คือ 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม

เมื่อพิจารณาแล้วไม่มีเหตุดังกล่าว และผู้ป่วยยังมีอาการรุนแรง หรือมีระดับเมธฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้น ให้รักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายโลหิต (exchange transfusion)

รูปแบบของยา

สารละลาย 1% เมธิลีนบลูหลอดละ 5 มิลลิลิตร (10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) ผลิตโดยสถานเสาวภา สภากาชาดไทย

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Curry S. Methemoglobinemia. Ann Emerg Med 1982; 11(4): 214-21.
2. Peter C, Hungwan d, Kupfer A, lauterberg BH. Pharmacokinetics and organ distribution of intravenous and oral methylene blue. Eur J Clin Pharmacol 2000; 56(3): 247-50.
3. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. Ann Emerg Med 1999; 34 (5): 646-56.

ไดเมอร์คาพรอล

(Dimercaprol)

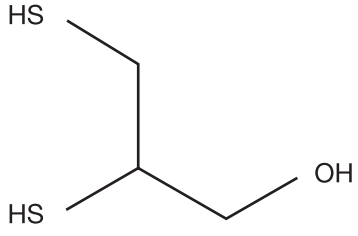
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ไดเมอร์คาพรอล (Dimercaprol) หรือ 2,3-dimercaptopropanol มีอีกชื่อว่า British anti-Lewisite agent (BAL) เป็นยาต้านพิษจากโลหะที่ใช้กันมาตั้งแต่สมัยสงครามโลกครั้งที่ 2

รูปที่ 3 แสดงสูตรโครงสร้างของไดเมอร์คาพรอลที่มี sulfhydryl group 2 ตำแหน่ง



เภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์

การบริหารยาให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ พบว่ามีระดับยาสูงสุดที่ประมาณ 30 นาทีหลังฉีด

ยาจะกระจายไปในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ทั่วร่างกายได้ดี โดยจะกระจายไปที่เนื้อสมอง และไตมากที่สุด

ยานี้จะถูก metabolized เป็น inactive metabolites เป็นส่วนใหญ่ โดยมีส่วนน้อยที่จะผ่านกระบวนการ glucuronidation และขับออกทางปัสสาวะ

กระบวนการเมตะบอลิสมและการขับยาออกจากร่างกายใช้เวลาประมาณ 4 ชั่วโมง

กลไกการออกฤทธิ์โดยปกติโลหะมีกลไกการเป็นพิษ โดยไปจับกับ sulfhydryl หรือ thiol groups ของเอ็นไซม์ ทำให้เอ็นไซม์เหล่านั้นไม่สามารถทำงานได้

ไดเมอร์คาพรอลจะใช้ sulfhydryl group ของมันไปจับกับโลหะ และเมื่อ affinity ระหว่างโลหะกับไดเมอร์คาพรอลสูงกว่า affinity ระหว่างโลหะกับเอ็นไซม์ ไดเมอร์คาพรอลจะสามารถดึง (chelate) โลหะออกจากเอ็นไซม์หรือเนื้อเยื่อได้ โดยที่โลหะจะรวมตัวกับไดเมอร์คาพรอลเป็น heterocyclic ring กลายเป็น mercaptide complex ในกระแสเลือด แล้วถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะ แต่ถ้า complex นี้ไม่ถูกขับออกจากร่างกายในเวลาที่เหมาะสม อาจจะมีการแตกตัวทำให้เกิดการเป็นพิษจากโลหะขึ้นมาใหม่ได้

โลหะที่ชอบจับกับไดเมอร์คาพรอล ได้แก่ ปรอท สารหนู ทอง ตะกั่ว ซึ่งทำให้นิยมใช้ยานี้ในการรักษาความเป็นพิษจากโลหะดังกล่าว นอกจากนี้ไดเมอร์คาพรอลยังจับกับพลวง บิสมัธ แคดเมี่ยม โคบอลต์ โครเมี่ยม และนิเกิ้ล

ไดเมอร์คาพรอลไม่สามารถต้านพิษของโลหะที่กลไกของการเป็นพิษไม่ได้เกิดจากการจับกับเอ็นไซม์โดยตรง แต่เกิดโดยกลไกอื่น เช่น เซเลเนี่ยม ที่ขัดขวางการทำงานของเอ็นไซม์โดยการออกซิเดชั่น (oxidation)

ข้อบ่งใช้

ใช้เป็นยาต้านพิษจากโลหะได้แก่

- สารหนู ได้ผลทั้งในสารประกอบอินทรีย์และอนินทรีย์ แต่ไม่ได้ผลในการรักษาพิษจากก๊าซอาร์ซีน (Arsine, AsH_3)
- ปรอท โดยเฉพาะอย่างยิ่งเกลือของปรอท (mercury salts) แต่ไม่มีประโยชน์ในการต้านพิษของปรอทอินทรีย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง methyl mercury
- ทอง ได้ผลในการรักษา severe gold dermatitis และ gold-induced thrombocytopenia

ส่วนพิษจากตะกั่วนั้น โดยปกติจะไม่ใช้ไดเมอร์คาพรอลเป็นยาต้านพิษหลัก แต่จะใช้เสริมการทำงานของ edetate calcium disodium (EDTA) ในกรณีที่มีหรือสงสัยว่ามี lead encephalopathy

ข้อห้ามใช้

- ภาวะเป็นพิษจากเหล็ก แคดเมี่ยม เซเลเนี่ยม เทลลูเรี่ยม (Tellurium) เนื่องจากพบว่า complex เกิดจากการที่ไดเมอร์คาพรอลจับกับโลหะเหล่านี้มีความเป็นพิษยิ่งกว่าพิษจากโลหะนั้น ๆ
- ภาวะไตวายขั้นรุนแรง
- ภาวะตับวายขั้นรุนแรง

ข้อควรระวัง

- ภาวะพร่องเอ็นไซม์ G-6-PD เพราะมีรายงานการให้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะดังกล่าวทำให้เกิดภาวะซีดจากเม็ดโลหิตแดงแตกได้
- ภาวะไตวาย
- ภาวะตับวาย
- ความดันโลหิตสูง

อาการไม่พึงประสงค์

- คลื่นไส้อาเจียน อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ
- ลมหายใจมีกลิ่นกำมะถัน
- น้ำลายมาก น้ำตาไหล
- ปวดกล้ามเนื้อทั่ว ๆ ไป
- ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว
- มีอาการเจ็บปวดบริเวณที่ได้รับการฉีดยา หรือเกิด sterile abscess เนื่องจากเป็นการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

❍ ในรายที่ได้รับยาจนเป็นพิษ จะมีการทำลายหลอดเลือดฝอยทำให้มีปริมาณสารน้ำรั่วไหลจนมีภาวะความดันโลหิตต่ำ นอกจากนี้ยังพบอาการชัก และหมดสติได้

ปฏิกิริยาต่อยาอื่น

ห้ามให้ยามีธาตุหล็กร่วมกับการให้ไดเมอร์คาพรอล

ขนาดและวิธีใช้

หลักการที่สำคัญเกี่ยวกับขนาดของยานี้คือ ต้องให้ยาในขนาดที่มากพอ จนมี unbound dimercaprol ในกระแสเลือด เพราะ complex ระหว่างยานี้กับโลหะจะแตกตัวได้ง่าย ถ้ามียาในกระแสเลือดน้อยไป จะทำให้มีโลหะในกระแสเลือดมากจนเป็นพิษได้

อย่างไรก็ตาม ยานี้เองก็มีความเป็นพิษเช่นกัน ดังกล่าวแล้วในหัวข้ออาการไม่พึงประสงค์ ดังนั้นการให้ยาจึงมีขนาดยาที่จำกัด

ขนาดยาที่ใช้ในการเป็นพิษจากโลหะแต่ละชนิด แตกต่างกันออกไปตามการศึกษาต่าง ๆ แต่ไม่แตกต่างกันมากนัก โดยขนาดยาที่ให้โดยทั่วไปคือ 2.5-3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือ 4-5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในรายที่มีอาการรุนแรง โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้ออย่างลึก ทุก 4-6 ชั่วโมง ใน 1-2 วันแรก จากนั้นให้ลดขนาดยาและความถี่ของการให้ได้ และให้นานประมาณ 5-10 วัน หรือไม่มีอาการเป็นพิษหรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่พบโลหะในขนาดเป็นพิษ

❍ พิษจากสารหนู

พิษจากสารหนูจะทำให้ผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตต่ำได้อย่างรวดเร็ว หากให้ไดเมอร์คาพรอลช้าไป ร่างกายจะดูดซึมยาไม่ได้ดีเนื่องจากเป็นการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ ดังนั้น ควรพิจารณาให้ยาไดเมอร์คาพรอลในผู้ป่วยที่สงสัยได้รับพิษจากสารหนู ตั้งแต่เริ่มมีอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน อุจจาระเหลว

ให้ 2.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 4 ชั่วโมงในวันแรก ทุก 4-6 ชั่วโมงในวันที่สอง ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่สาม จากนั้นให้ยาวันละ 1 ครั้ง นาน 10 วัน หรือจนตรวจปัสสาวะพบสารหนูน้อยกว่า 50 ไมโครกรัมต่อวัน ในรายที่รุนแรงให้เริ่มที่ 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แล้วค่อย ๆ ลดขนาดยาลงจนเป็น 2.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 1 ครั้ง

❍ พิษจากปรอท

ให้ขนาดยา 2.5- 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในครั้งแรก จากนั้นให้ 2.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมง ใน 1-2 วันแรก แล้วลดขนาดลงจนเป็นวันละ 1 ครั้ง ให้นาน 7-10 วัน

การให้ยาไดเมอร์คาพรอลจะทำให้ผู้ป่วยเจ็บปวดเนื่องจากต้องฉีดยาเข้ากล้ามทุก 4-6 ชั่วโมง ผู้ป่วยมักจะทนการให้ยาในลักษณะนี้ไม่ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่เป็นเด็ก ปัจจุบันมียาต้านพิษของโลหะดังกล่าวในรูปแบบของยากิน เช่น d-penicillamine, dimercaptosuccinate (succimer), 2,3-dimercaptopropanesulfonate (DMPS) จึงมักจะให้ยาไดเมอร์คาพรอลนานเพียง 1-2 วันเท่านั้น แล้วเปลี่ยนเป็นยาอื่นในรูปแบบของการกินทางปากแทน

รูปแบบของยา

ไดเมอร์คาพรอล อยู่ในรูปแบบของยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อผสมในน้ำมัน หลอดละ 2 มิลลิลิตร (50 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร)

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Baum CR. Treatment of mercury intoxication. Curr Opin Pediatr 1999; 11(3): 265-8.
2. Gorby MS. Arsenic poisoning. West J Med 1988; 149(3): 308-15.
3. Kuffner EK. British Anti-Lewisite. In Dart RC, Hurlbut KM, Kuffner EK, Yip L eds. The 5 minute toxicology consult. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Willans & Wilkins; 2000: 94-5.
4. Muckter H, Liebl B, Reichl FX, Hunder G, Walther U, Fichtl B. Are we ready to replace dimercaprol (BAL) as an arsenic antidote? Hum Exp Toxicol 1997; 16 (8): 460-5.
5. Williams DR, Halstead BW. Chelating agents in medicine. J Toxicol Clin Toxicol 1982; 19(10): 1081-115.

ซัคซิเมอร์

(Succimer)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สัมมน โฉมฉาย
ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ซัคซิเมอร์ (meso-2,3-dimercaptosuccinic acid [DMSA]) เป็นยาที่มีฤทธิ์ในการการเพิ่มการขับโลหะ (chelation) หลายชนิดจากร่างกาย จึงเป็นยาที่ใช้ในการรักษาภาวะพิษจากโลหะหนัก ซัคซิเมอร์เป็นสารที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายไดเมอร์คาพรอล (dimercaprol; BAL) ซึ่งเป็นยาขับโลหะที่ละลายได้ดีในไขมันที่ใช้ในรูปการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ แต่ซัคซิเมอร์มีคุณสมบัติละลายในน้ำได้ดีและสามารถบริหารได้ทางการกิน ซัคซิเมอร์เป็นสารที่มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว มีกลิ่นคล้าย mercaptan หรือกำมะถัน ซัคซิเมอร์มีข้อได้เปรียบเหนือกว่ายาขับโลหะชนิดอื่นได้แก่ calcium disodium EDTA หรือไดเมอร์คาพรอล ในแง่ที่เป็นยากินที่บริหารง่าย ไม่กระจายตะกั่วเข้าสู่สมอง และมีผลข้างเคียงน้อยกว่า

เภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์

ซัคซิเมอร์ เป็นยาที่ดูดซึมได้จากระบบทางเดินอาหารโดยมีชีวประสิทธิผล (bioavailability) ประมาณร้อยละ 20 และถึงระดับสูงสุดในกระแสเลือดภายใน 3 ชั่วโมง ประมาณร้อยละ 95ของซัคซิเมอร์ที่เข้าสู่กระแสเลือดจะจับอยู่กับอัลบูมิน ซัคซิเมอร์ถูกกำจัดจากร่างกายทางปัสสาวะในรูป mixed disulfides และซัคซิเมอร์ในอัตราส่วนประมาณร้อยละ 90 และร้อยละ 10 ของซัคซิเมอร์ที่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย ค่าครึ่งชีวิตของซัคซิเมอร์ในผู้ที่ไตปกติเท่ากับ 2.8 ถึง3.2 ชั่วโมงในเด็ก และ1.7 ถึง 2.2 ชั่วโมงในผู้ใหญ่

ซัคซิเมอร์จับกับโลหะโดยกลุ่ม sulfhydryl ในโมเลกุล และนำไปสู่การขับถ่ายโลหะทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น ผลโดยรวมที่คาดหวังจากการรักษาด้วยซัคซิเมอร์ได้แก่ การเพิ่มการกำจัดโลหะจากร่างกาย และลดผลกระทบต่อสุขภาพที่เกิดขึ้นจากโลหะ ในการศึกษาจากสัตว์ทดลองและผู้ป่วยภาวะพิษจากตะกั่ว ซัคซิเมอร์สามารถลดระดับของตะกั่วในเลือด ในเนื้อเยื่อ ในสมอง และในกระดูกได้โดยเพิ่มการขับสารตะกั่วออกทางปัสสาวะ การรักษาด้วยซัคซิเมอร์ยังช่วยทำให้การทำงานของเอ็นไซม์ที่ถูกยับยั้งจากภาวะพิษตะกั่ว เช่น D-aminolevolenic acid dehydratase และ ferrochelatase ดีขึ้นด้วย อย่างไรก็ตาม ไม่มีการศึกษาใดที่สามารถแสดงได้ว่าการทำงานของสมอง พฤติกรรม และระดับสติปัญญาดีขึ้นได้ จากการศึกษาที่ผ่านมาระดับตะกั่วในเลือดจะลดลงมากจนอาจเหลือเพียงร้อยละ 30-40 ของระดับก่อนการรักษาในช่วงประมาณสัปดาห์แรกของการรักษาด้วยซัคซิเมอร์ และจะมีการปรับเพิ่มขึ้นของระดับตะกั่วในเลือดจากการกระจายของตะกั่วจากแหล่งสะสมที่เนื้อเยื่อและกระดูกสู่กระแสเลือดจนอยู่ที่ระดับประมาณร้อยละ 60-80 ของระดับก่อนการรักษาที่เวลาประมาณ 2 สัปดาห์หลังการรักษาเสร็จสิ้น

การศึกษาการขับสารตะกั่ว (lead) โดยใช้ยาไดเมอร์คาพรอลและ calcium disodium EDTA พบว่าระดับตะกั่วในกระดูกและไตลดลงแต่ในขณะเดียวกันอาจมีระดับตะกั่วในสมองมากขึ้น โดยเชื่อว่าเป็นการดึงตะกั่วออกจากกระดูกเข้าสู่กระแสเลือดและมีการกระจายตะกั่วเข้าสู่สมอง ในการศึกษาโดยใช้ซัคซิเมอร์ไม่พบปรากฏการณ์กระจายตะกั่วเข้าสู่สมองเช่นนี้

การศึกษาการขับสารหนู (arsenic) ในสัตว์ทดลองพบว่า ซัคซิเมอร์มีผลลดอัตราการตาย ลดระดับสารหนูในตับและไตได้ สำหรับหลักฐานการรักษาพิษจากสารหนูในมนุษย์นั้นมีข้อมูลน้อยมากและไม่สามารถสรุปผลในเชิงประสิทธิภาพได้ อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยซัคซิเมอร์มีความปลอดภัยและสะดวก มากกว่าเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยไดเมอร์คาพรอลซึ่งเป็นยาต้านพิษมาตรฐานสำหรับสารหนู

สำหรับปรอท (mercury) การศึกษาสัตว์ทดลองพบว่าซัคซิเมอร์สามารถเพิ่มการขับปรอททางปัสสาวะ ลดภาวะพิษต่อไตและอัตราการเสียชีวิตในกรณีภาวะพิษจากปรอทอนินทรีย์ (inorganic mercury) และ methylmercury ในรายงานการใช้ซัคซิเมอร์ในมนุษย์พบว่ามีการขับปรอททางปัสสาวะเพิ่มขึ้นในกรณีปรอทอนินทรีย์และ methylmercury แต่ไม่ได้มีการประเมินผลลัพธ์ทางคลินิก

ข้อบ่งใช้

1. ภาวะพิษจากตะกั่ว ควรให้การรักษาเมื่อหยุดการสัมผัสสารตะกั่วแล้ว ข้อบ่งชี้อาจแบ่งเป็นกรณีดังนี้

1.1 เด็ก (อายุน้อยกว่า18 ปี) ที่มีระดับสารตะกั่วในเลือดอย่างน้อย 45 ไมโครกรัม/เดซิลิตร

1.2 เด็กที่มีระดับสารตะกั่วในเลือด 20-45 ไมโครกรัม/เดซิลิตร ที่ระดับสารตะกั่วในเลือดไม่ลดลงหลังจากที่ดำเนินการกำจัดการสัมผัสตะกั่วจากสิ่งแวดล้อมแล้ว

1.3 เด็กที่มีระดับสารตะกั่วในเลือด 20-45 ไมโครกรัม/เดซิลิตรหลังจากการสัมผัสสารตะกั่วแบบเฉียบพลัน

1.4 ผู้ใหญ่ที่มีอาการจากภาวะพิษตะกั่ว

1.5 ผู้ใหญ่ที่มีระดับสารตะกั่วในเลือดอย่างน้อย 60 ไมโครกรัม/เดซิลิตร ควรมีการติดตามตรวจระดับตะกั่วในเลือดเมื่อจบการรักษาและตรวจอีกครั้ง 2 สัปดาห์หลังจากนั้น ต่อจากนั้นควรติดตามตรวจทุกๆ 2 ถึง 4 สัปดาห์จนกว่าระดับจะคงที่ หากระดับเพิ่มขึ้นจนมากกว่า 45 ไมโครกรัม/เดซิลิตร ควรมีการทบทวนมาตรการกำจัดการสัมผัสตะกั่วว่ามีข้อบกพร่องหรือไม่

2. ภาวะพิษจากโลหะชนิดอื่นๆ สามารถใช้ซัคซิเมอร์ในการรักษาผู้ป่วยที่แสดงอาการจากภาวะพิษจากปรอทและสารหนูได้หากผู้ป่วยไม่มีปัญหาที่เป็นอุปสรรคต่อการใช้ยาในรูปแบบการรับประทาน เช่น ท้องเสียรุนแรง หรือความดันโลหิตต่ำ ควรมีการเก็บตัวอย่างปัสสาวะเพื่อตรวจวัดระดับโลหะที่ต้องการขับก่อนการรักษาเพื่อใช้เปรียบเทียบกับตัวอย่างที่เก็บหลังจากรักษาครบ 24 ชั่วโมง โดยตัวอย่างที่ใช้เป็นปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หากไม่มีการเพิ่มขึ้นของระดับโลหะหลังการรักษาเมื่อเทียบกับก่อนการรักษาควรพิจารณาหยุดการรักษาด้วยซัคซิเมอร์

ข้อห้ามใช้

1. ผู้ป่วยที่ยังมีการสัมผัสสสารตะกั่วอยู่อย่างต่อเนื่อง
2. ผู้ที่มีประวัติแพ้ยาซัคซิเมอร์มาก่อน

อาการไม่พึงประสงค์

1. การขับสารสังกะสีออกในปัสสาวะเพิ่มขึ้นประมาณหนึ่งเท่าตัวของภาวะปกติ ไม่มีหลักฐานว่าซัคซิเมอร์เพิ่มการขับถ่ายโลหะชนิดอื่นๆเช่น ทองแดง เหล็ก แมกนีเซียม และ แคลเซียมอย่างมีนัยสำคัญ
2. อาการปวดมวนท้อง คลื่นไส้ อาเจียน
3. มีรายงานผู้ป่วยบางรายมีเอ็นไซม์ตับเพิ่มขึ้น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก
4. มีรายงานผู้ป่วยมีผื่นลมพิษขึ้น ไข้ neutropenia และ eosinophilia หลังจากใช้ยาและหายไปเมื่อหยุดใช้ยา
5. การมีกลิ่นคล้าย mercaptan ในปัสสาวะ
6. มีรายงานภาวะ hemolysis ที่เกิดขึ้นหลังจากใช้ซัคซิเมอร์ในผู้ป่วย G-6-PD deficiency หนึ่งราย

ปฏิกิริยาต่อยาอื่น

ไม่มี

ขนาดและวิธีใช้

1. ในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปีขนาดยาที่ใช้ ได้แก่ขนาด 350 มิลลิกรัม/เมตร^3 (พื้นที่ผิวกาย) สามครั้งต่อวันทางการกิน เป็นเวลา 5 วัน ตามด้วย 350 มิลลิกรัม/เมตร^3 สองครั้งต่อวันทางการกิน เป็นเวลา 14 วัน ในการให้ยาเด็กอาจมีการเปิดแคปซูลเพื่อนำเม็ดยาผสมกับอาหารอ่อน น้ำผลไม้ หรือไอศกรีมเพื่อให้เด็กกินยาได้ง่ายขึ้น
2. ในผู้ที่อายุ 5 ปีขึ้นไปขนาดยาที่ใช้ ได้แก่ขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม สามครั้งต่อวันทางการกิน เป็นเวลา 5 วัน ตามด้วยขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม สองครั้งต่อวันทางการกิน เป็นเวลา 14 วัน
3. ซัคซิเมอร์ จัดอยู่ใน category C ของการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์ที่จัดโดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (US FDA) เพราะมีหลักฐานบางประการของความผิดปกติจากการใช้ซัคซิเมอร์ในสัตว์ทดลองที่ตั้งครรภ์แต่ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน และยังไม่มีหลักฐานในมนุษย์

รูปแบบของยา

ซัคซิเมอร์ อยู่ในรูปแบบแคปซูลขนาด 100 หรือ 200 มิลลิกรัม ภายในแคปซูลบรรจุเม็ดยาที่เป็นทรงกลมเล็กๆ ซึ่งสามารถเทออกได้

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Dart RC. Succimer. In: Dart RC, editor. Medical Toxicology. 3 ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2004.
2. Dart RC, Hurlbut KM, Maiorino RM, Mayersohn M, Aposhian HV, Hassen LV. Pharmacokinetics of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in patients with lead poisoning and in healthy adults. J Pediatr. 1994 Aug;125(2): 309-16.
3. Bradberry S, Vale A. Dimercaptosuccinic acid (succimer; DMSA) in inorganic lead poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2009 Aug;47(7):617-31.
4. Bradberry S, Vale A. A comparison of sodium calcium edetate (edetate calcium disodium) and succimer (DMSA) in the treatment of inorganic lead poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2009 Nov;47(9):841-58.
5. Aposhian HV, Aposhian MM. Arsenic toxicology: five questions. Chem Res Toxicol. 2006 Jan;19(1):1-15.
6. Blanusa M, Varnai VM, Piasek M, Kostial K. Chelators as antidotes of metal toxicity: therapeutic and experimental aspects. Curr Med Chem. 2005;12(23):2771-94.
7. Boscolo M, Antonucci S, Volpe AR, Carmignani M, Di Gioacchino M. Acute mercury intoxication and use of chelating agents. J Biol Regul Homeost Agents. 2009 Oct-Dec;23(4):217-23.

กลูคากอน

(Glucagon)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สัมมน โฉมฉาย
ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

กลูคากอนเป็น polypeptide hormone ที่ถูกผลิตจาก alpha cell ของตับอ่อน และจัดเป็นยาสำคัญที่ใช้ในการรักษาภาวะพิษจากยา beta-adrenergic antagonist และ calcium channel blocker เกินขนาด

เภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์

กลูคากอน สามารถออกฤทธิ์ที่กล้ามเนื้อหัวใจโดยจับกับ glucagon receptorและส่งสัญญาณผ่าน Gs protein ส่งผลให้มีการสร้าง cyclic adenosine monophosphate (cAMP) มากขึ้น ซึ่ง cAMP ที่เพิ่มขึ้นจะส่งผลให้กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวดีขึ้นดังแสดงในรูปที่ 4 การที่กลูคากอนออกฤทธิ์เพิ่ม cAMP นี้มีความคล้ายคลึงมากกับการกระตุ้นที่ beta 1-adrenergic receptor เพียงแต่แตกต่างกันที่ยา beta-adrenergic antagonist ไม่สามารถยับยั้งการทำงานของกลูคากอนได้ ดังนั้น การรักษาด้วยกลูคากอนในกรณีภาวะพิษของ beta-adrenergic antagonist และ calcium channel blocker จึงเท่ากับการพยายามกระตุ้นให้กล้ามเนื้อหัวใจทำหน้าที่ดีขึ้นโดยไม่ใช้ receptor ที่ถูกยับยั้งอยู่

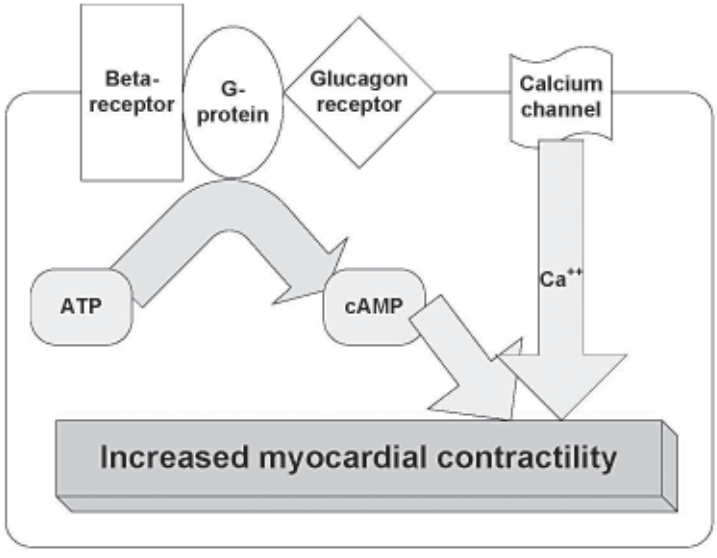
จากการศึกษาผลของกลูคากอนต่อหัวใจในสัตว์ทดลองพบว่ามีการเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ และเพิ่มการนำไฟฟ้าของกล้ามเนื้อหัวใจ นอกจากฤทธิ์ที่หัวใจ กลูคากอนยังออกฤทธิ์ที่

1. ตับที่ทำให้เกิดกระบวนการ gluconeogenesis และ glycogenolysis เพิ่มขึ้น ซึ่งทำให้เกิดระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นได้
2. กล้ามเนื้อลายของหลอดเลือด ทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดได้

จากการศึกษาในคนปกติ กลูคากอนจะถึงระดับสูงสุดในพลาสมาภายในเวลา 1, 12 และ 20 นาที หลังจากการบริหารทางหลอดเลือดดำ ทางกล้ามเนื้อ และ ทาง subcutaneous ตามลำดับ ค่าปริมาตรการกระจาย (volume of distribution, Vd) เท่ากับ 0.20 ถึง 0.25 ลิตร/กิโลกรัม และถูกกำจัดโดยเมตาบอลิสมในกระแสเลือด ตับ และไตโดยมีครึ่งชีวิต (half-life) เท่ากับ 8 ถึง18 นาที ผลของกลูคากอนต่อหัวใจเริ่มภายใน 1 ถึง 3 นาทีหลังจากการบริหารทางหลอดเลือดดำ ถึงจุดสูงสุดใน 5 ถึง 7 นาที และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ 10 ถึง 15 นาที สำหรับการบริหารทางกล้ามเนื้อและ subcutaneous จะเริ่มออกฤทธิ์ที่เวลาประมาณ10นาทีและมีฤทธิ์สูงสุดที่เวลา 30 นาที

หลังจากการรักษาด้วยกลูคากอนอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา1-2 ชั่วโมง อาจเกิดปรากฏการณ์ tachyphylaxis ขึ้นโดยผลต่อหัวใจของกลูคากอนจะลดลงแม้ว่ายังคงบริหารกลูคากอนในขนาดเดิมทำให้จำเป็นต้องปรับเพิ่มขนาดหรืออัตราการบริหารกลูคากอน

รูปที่ 4 ภาพจำลองเซลกล้ามเนื้อหัวใจและกลไกการออกฤทธิ์ของกลูคากอนที่กล้ามเนื้อหัวใจ



ข้อบ่งใช้

1. ภาวะพิษจาก beta-adrenergic antagonist: ใช้ในการรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำที่เกิดร่วมกับภาวะหัวใจเต้นช้า โดยให้ควบคู่กับการรักษาด้วยสารน้ำและยาเพิ่มความดันโลหิต
2. ภาวะพิษจาก calcium channel blocker: ใช้ในการรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำที่เกิดร่วมกับภาวะหัวใจเต้นช้า โดยให้ควบคู่กับการรักษาด้วยสารน้ำ ยาเพิ่มความดันโลหิต การรักษาด้วยกลูคากอนควรเริ่มเมื่อได้ให้การรักษาด้วยแคลเซียม (calcium gluconate และ calcium chloride) ทางหลอดเลือดดำอย่างเต็มที่แล้ว

ข้อห้ามใช้

ผู้ที่มีประวัติแพ้ยากลูคากอน

อาการไม่พึงประสงค์

1. อาการคลื่นไส้ และอาเจียน
2. ภาวะ hypokalemia
3. ภาวะ hyperglycemia หรือ hypoglycemia ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเกิดภาวะ hyperglycemia ที่มักไม่รุนแรงและไม่ต้องการการรักษาเพิ่มเติม ในผู้ที่มีโรคตับเรื้อรังอาจเกิดภาวะhypoglycemiaได้

ปฏิกิริยาต่อยาอื่น

กลูคากอนอาจทำให้เกิดการเสริมฤทธิ์ของวอร์ฟาริน (warfarin) ในผู้ป่วยที่ได้รับวอร์ฟารินอยู่ และทำให้เกิด hypoprothrombinemia และค่า prothrombin time และ international normalized ratio (INR) ที่สูงมากขึ้น

ขนาดและวิธีใช้

1. ขนาดที่ใช้ในผู้ใหญ่เริ่มที่ 3 ถึง 5 มิลลิกรัม (50 ไมโครกรัม/กิโลกรัมในเด็ก) ต่อครั้ง และอาจเพิ่มเป็น 5-10 มิลลิกรัมต่อครั้งทางหลอดเลือดดำ

2. หากผู้ป่วยไม่มีการตอบสนองในทางที่ดีขึ้นภายใน 3 ถึง 5 นาที อาจเพิ่มขนาดและบริหารซ้ำจนดีขึ้น

3. เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว ควรบริหารยาต่อโดยการหยดทางหลอดเลือดดำในอัตรา 2 ถึง 10 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ในทางปฏิบัติมักให้หยดต่อในอัตราต่อชั่วโมงเท่ากับขนาดยาที่ทำให้อาการผู้ป่วยดีขึ้น

4. ระยะเวลาในการรักษาด้วยกลูคากอนมักใช้เวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมงแล้วทดลองลดขนาดยาโดยดูอาการและสัญญาณชีพของผู้ป่วยเป็นหลัก

5. ในระยะแรกของการรักษาด้วยกลูคากอน ควรมีการติดตามระดับน้ำตาลและโปแตสเซียมในเลือดอย่างใกล้ชิด เช่น ตรวจทุก 1-2 ชั่วโมงในช่วง 2-4 ชั่วโมงแรกเพื่อเฝ้าระวังภาวะน้ำตาลผิดปกติและภาวะ hypokalemia

รูปแบบของยา

เป็นยากลูคากอน ที่ได้จากกระบวนการสังเคราะห์จาก recombinant DNA โดยมีตัวทำละลายที่มีส่วนผสมของ glycerinและ hydrochloric acid ขวดละ 1 มิลลิกรัม

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. J Toxicol Clin Toxicol. 2003;41(5):595-602.
2. DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. Toxicol Rev. 2004;23(4):223-38.
3. Shepherd G. Treatment of poisoning caused by beta-adrenergic and calcium-channel blockers. Am J Health Syst Pharm. 2006 Oct 1;63(19):1828-35.
4. Gilman AG. Nobel Lecture. G proteins and regulation of adenylyl cyclase. Biosci Rep. 1995 Apr;15(2):65-97.
5. Levey GS, Epstein SE. Activation of adenyl cyclase by glucagon in cat and human heart. Circ Res. 1969 Feb;24(2):151-6.
6. Murad F, Vaughan M. Effect of glucagon on rat heart adenyl cyclase. Biochem Pharmacol. 1969 May;18(5):1053-9.
7. Chernish SM, Maglinte DD. Glucagon: common untoward reactions--review and recommendations. Radiology. 1990 Oct;177(1):145-6.
8. Koch-Weser J. Potentiation by glucagon of the hypoprothrombinemic action of warfarin. Ann Intern Med. 1970 Mar;72(3):331-5.

ตัวอย่างผู้ป่วย

ภาวะพิษเฉียบพลันจากไซยาไนด์

(CYANIDE POISONING)

ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุวรรณา เรืองกาญจนเศรษฐ์
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ผู้ป่วยเด็กหญิงไทย อายุ 4 ปี และเด็กชายไทย อายุ 1 1/2 ปี ส่งตัวมาจาก รพ. ฉะเชิงเทรา

อาการสำคัญ : กินมันสำปะหลังแล้วไม่รู้สึกตัว

ประวัติปัจจุบัน : 19 ชม.ก่อนมาโรงพยาบาลแม่ให้กินมันสัมปะหลังต้มและเผาหลังกินไม่มีอาการผิดปกติ 10 ชม. ก่อนมาโรงพยาบาลผู้ป่วยเริ่มมีอาการคลื่นไส้อาเจียนหลายครั้ง ไป รพ. ใกล้บ้าน

เด็กชายซึมลงมาก เขียว เกร็ง หายใจช้า ตรวจร่างกายพบ coma BP 86/58 mmHg ได้ใส่ ET tube และให้ dopamine 5mg/kg/min, dobutamine 20 mg/kg/min

เด็กหญิงซึมลง ตรวจร่างกายพบ consciousness:response to pain, มี BP drop จึงให้ IV fluid และใส่ endotracheal tube และ refer ผู้ป่วยทั้ง 2 รายมาโรงพยาบาลรามาธิบดี

ตรวจร่างกาย : เด็กหญิง ที่ PICU รพ.รามาธิบดี เมื่อ 19 ชม. หลังกิน

- BP 100/60 mmHg, RR 48/min, PR 120/min
- Alert, pallor, ashen gray color
- Status on endotracheal tube with ventilatory setting (FiO2 1, PIP/PEEP 18/2 mmHg, MIV 20/min)
- Otherwise -within normal limit
- Arterial blood gas (ABG) ตามตารางที่ 1 พบว่ามี hypocapnea โดยไม่มี hypoxemia และมี wide anion gap จาก lactic acidemia

ได้เจาะเลือดตรวจ cyanide level และเริ่มให้ antidote คือ 3% sodium nitrite 4 ml IV drip ใน 20 นาที และ 2.5% sodium thiosulfate 150 ml IV drip ใน 30 นาที

หลังจากให้ antidote 50 นาที พบว่า lactic acid ลดลง ผล cyanide level กลับมาช่วยยืนยันว่าเป็น cyanide poisoning ติดตามผลเลือดต่อมาพบว่า lactic acid ลดลงเรื่อยๆ และระดับ methemoglobin เท่ากับ 3.95% หลังได้ antidotes และ cyanide level ลดลงจนเป็นปกติ จึงรักษาตามอาการเท่านั้น วันรุ่งขึ้น off endotracheal tube แต่มีปัญหาเรื่อง partial airway obstruction จาก vocal cord granuloma และ pneumonia จึงให้การรักษาต่อกลับบ้านได้อีกใน 2 สัปดาห์ต่อมา

เด็กชาย เมื่อ 22 ชม. หลังกิน

- BP 90/63 mmHg, PR 108/min, RR 30 /min
- Alert, not pale, no cyanosis

- ลมหายใจมีกลิ่นถั่วไหม้ๆ, status on endotracheal tube with ventilator setting FiO21, PIP/PEEP 12/2 mmHg, MIV 25/min
- ABG และ lactic acid อยู่ในเกณฑ์ปกติ จึงไม่ให้ antidote ผล cyanide ในเลือด ดังตารางที่ 1
- Gastric lavage และให้ activated charcoal
- วันต่อมา off endotracheal tube และ discharge ได้

ตารางที่ 1 ผลทางห้องปฏิบัติการ

Arterial blood gas	Arterial blood gas				Lactic acid (normal < 3.4 mmol/L)	Blood cyanide (normal < 0.03 μ/ml)
	pH	PO_2	PCO_2	CO_2		
เด็กหญิง						
19 ชม. หลังกิน	7.352	118	21	11.7	7.4	0.56
50 นาทีหลังให้ antidote	7.376	471	26.4	15.6	5.2	
43 ชม.หลังกิน						0.02
เด็กชาย						
22 ชม.หลังกิน	7.467	276	25.2	18.3	2.7	0.32

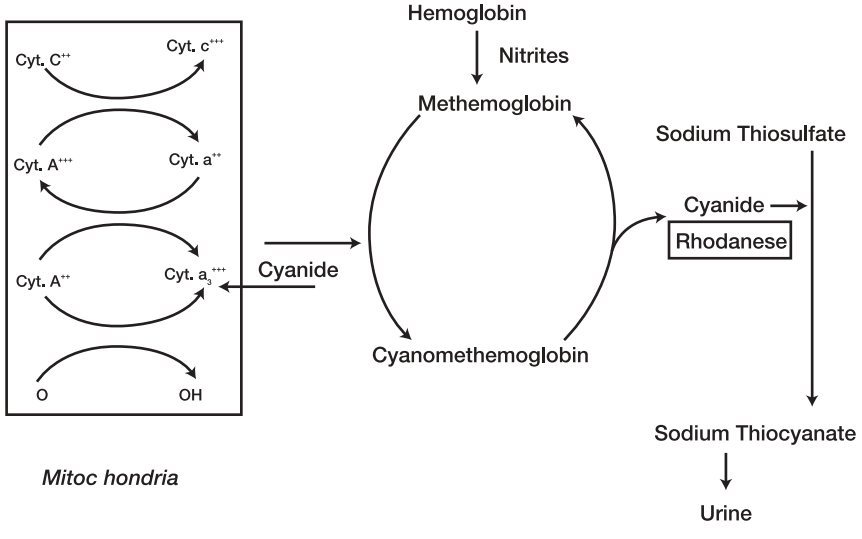
Discussion

เมื่อคิดถึงภาวะ cyanide poisoning ซึ่งเกิดจากการสูดดมก๊าซ cyanide (HCN) หรือรับประทานสารละลายของ cyanide เช่น NaCN, KCN อาการเป็นพิษจาก cyanide จะปรากฏให้เห็นในเวลาเป็นนาทีหรือภายใน 1 ชั่วโมง เป็นอย่างช้าหลังได้รับสารพิษ ผู้ป่วยจะหมดสติหรือชัก และตามมาด้วยภาวะช็อคและ เสียชีวิตในเวลาอันรวดเร็ว หลังจากได้รับ cyanide แต่กรณีของมันสำปะหลังดิบอาการแสดงของพิษจาก cyanide เกิดขึ้นในเวลาหลายๆ ชั่วโมง หลังจากรับประทาน เนื่องจาก cyanide ในมันสำปะหลังอยู่ในรูปของ cyanogenic glycoside ชื่อ linamarin ซึ่งจะต้องถูกเอ็นไซม์ในลำไส้ย่อย จึงจะปลดปล่อย cyanide ออกมา

Cyanide ยับยั้งขบวนการ electron transport ใน mitochondria ของเซลล์ทั่วๆ ไป ทำให้เกิดภาวะ anoxia ระดับเซลล์ (histotoxic anoxia) (รูปที่ 5) สมองซึ่งทนกับภาวะ hypoxia ได้น้อยที่สุด จึงทำให้มีอาการทางสมองให้เห็นตั้งแต่ระยะแรก cyanide ยังมีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดทำให้ความดันโลหิตตก มีผล ต่อศูนย์ควบคุมการหายใจทำให้หยุดหายใจ นอกจากนั้นคืออาการทั่วๆไปที่เกิดจากภาวะ hypoxia การตรวจพบผู้ป่วยชักหรือหมดสติ ความดันโลหิตต่ำ และมีการหายใจช้าถึงหยุดหายใจ แต่ไม่มี central cyanosis จะต้องคิดถึงภาวะเป็นพิษจาก cyanide เสมอ เนื่องจาก cyanide ไปยับยั้ง cytochrome oxidase ในการส่งผ่าน electron ระดับเซลล์นั้น ทำให้เซลล์ขาดพลังงาน ไม่สามารถนำออกซิเจนไปใช้ได้ แต่ไม่ได้ขาดออกซิเจนในเลือด คนไข้จึงไม่เขียวและ cyanide จะจับกับ hemoglobin กลายเป็น cyanohemoglobin ซึ่งมีสีแดง เราจึงไม่เห็นภาวะ central cyanosis ซึ่งยืนยันได้โดยการดู eye ground เพื่อสังเกตสีของ retinal vein เทียบกับ retinal artery โดยที่ retinal vein จะมีสี

แดงขึ้น ใกล้เคียงกับ artery อย่างไรก็ดีอาการแสดงนี้จะพบในรายที่รุนแรงเท่านั้น และการดู eye ground ในเด็กอาจจะทำได้ยาก การตรวจพบอีกอย่างหนึ่งคือ blood gas study จาก arterial และ mixed venous blood พร้อมกันจะว่ามีความแตกต่าง ของ O_2 tension น้อย เนื่องจาก tissue ไม่สามารถใช้ O_2 ได้ การส่งตรวจ arterial blood gas เปรียบเทียบกับ venous blood gas จะพบว่า PvO_2 >40 mmHg และ venous O_2 saturation > 70% หรือ ความแตกต่างระหว่าง O_2 saturation ใน artery และ venous น้อยกว่า 10 ผู้ป่วยเป็นพิษจาก cyanide ส่วนใหญ่จึงไม่มีภาวะ central cyanosis รายที่มีภาวะ central cyanosis มักจะเกิดจากการที่มีภาวะช็อกอย่างรุนแรงหรือ cardiovascular collapse สำหรับกลิ่น 'bitter almond' หรือ "ถั่วไหม้" นั้นไม่พบในผู้ป่วยทุกราย และมีเพียง 40% ของประชากรทั่วๆ ไปเท่านั้นที่สามารถดมและแยกกลิ่นนี้ออก อาการอื่นที่ อาจพบได้แสดงในตารางที่ 2

รูปที่ 5 Pathway of cyanide toxicity and detoxification



ตารางที่ 2 อาการและอาการแสดงของ cyanide poisoning

Systems	Manifestations
Odor	Bitter almond breath (not always present)
Skin	Cherry red color or cyanosis
CNS disturbance	Headache, agitation, disorientation, lethargy, seizures, coma, cerebral death
Cardiovascular instability	Hypotension and tachycardia, hypertension and bradycardia, ST-T wave changes, dysrhythmias, AV block, cardiovascular collapse
Changes in oxygenation	Tachycardia --> apnea, venous hyperoxemia: red venous blood, increased mixed venous O_2 content (SvO_2), decreased O_2 consumption (vO_2), narrow arteriovenous O_2 difference (AvO_2 diff)
Metabolic acidosis	pH-elevated blood lactate and/or elevated lactate: pyruvate ratio

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ cyanide และอาการแสดง

Level (µg/ml)	Symptomatology
< 0.03	Normal
0.5 - 1.0	Hyperventilation, tachycardia
1.0 - 3.0	Decreased mental state, may be fatal
> 3.0	Fetal unless treated

การวินิจฉัยภาวะเป็นพิษจาก cyanide ต้องอาศัยการตรวจหาระดับ cyanide ในเลือดยืนยัน ระดับ cyanide ในเลือดอาจจะมีความสัมพันธ์กับอาการของผู้ป่วยตามตารางที่ 3 แต่เนื่องจากในประเทศไทยยังไม่มีห้องปฏิบัติการที่จะตรวจหาได้ทันที การวินิจฉัยจึงอาศัยข้อมูลทางคลินิกร่วมกับผลตรวจทางห้องปฏิบัติ การเป็นหลักเท่านั้น กล่าวคือ อาการ อาการแสดง และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเข้าได้กับภาวะ lactic acidosis โดยไม่มีภาวะ hypoxia จาก arterial blood gas และผลการตรวจ arterial blood gas เปรียบเทียบกับ venous blood gas ดังกล่าวไปข้างต้น ร่วมกับการมีระยะเวลาการเกิดอาการหลังจากรับประทานสารพิษในช่วงระยะเวลาสั้นๆ (หรือเป็นชั่วโมงในกรณีของมันสำปะหลัง) เนื่องจากพิษจาก cyanide เป็นภาวะฉุกเฉิน อาจทำให้ตายในระยะเวลาสั้นๆ การรักษาอย่างเร่งด่วนและถูกต้องจึงมีความสำคัญ แบ่งได้เป็น supportive treatment และ specific treatment ดังนี้

Supportive treatment

1. Establish airway และ intubate ช่วยหายใจ กรณีหายใจช้า หรือเขียว ควรให้ O_2 แม้ว่า PaO_2 จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ เนื่องจากอาจช่วยให้ภาวะ hypoxia จาก hypoventilation และทำให้ tissue ได้ O_2 มากขึ้นบ้าง ผู้ช่วยชีวิตไม่ควรทำ mouth to mouth resuscitation เพราะอาจจะได้รับ cyanide ที่ออกมากับลมหายใจได้ หากให้การรักษาประคับประคองดี ในรายที่รุนแรงก็อาจจะทำให้รอดชีวิตได้ โดยไม่ได้รับ antidote เช่นในกรณีของน้องชาย
2. ส่วนใหญ่จะมี hypotension ควร start IV fluid, maintain BP โดยให้ fluid load หรือ vasopressor
3. กรณีที่มี severe acidosis pH < 7.16 ควรให้ $NaHCO_3$
4. ถ้าชักให้ diazepam 0.2-0.5 mg/kg ซ้ำได้ทุก 5 นาที
5. รักษา arrhythmia ถ้ามี

Specific treatment

1. Decontamination: cyanide ดูดซึมได้ในทางเดินอาหารอย่างรวดเร็ว ผงถ่านกัมมันต์ก็ไม่สามารถจับ cyanide ได้ โดยทั่วไปจึงไม่ต้องทำการล้างท้องหรือให้ผงถ่าน แต่กรณีจากมันสำปะหลัง ผงถ่านอาจจะมีประโยชน์สามารถจับสารพวก linamarin ได้บ้าง ส่วนการกระตุ้นให้อาเจียนไม่ควรทำในกรณีของ cyanide เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีอาการซึมลงจึงเสี่ยงจะทำให้เกิดการสำลักได้
2. Enhance elimination: ยังไม่มีการศึกษาที่ยืนยันว่า การทำ hemodialysis, hemoperfusion หรือ hyperbolic oxygen จะช่วยให้ร่างกายกำจัด cyanide ได้เร็วขึ้น

3. Antidote: ยาต้านพิษที่มีในประเทศไทย มีเตรียมไว้เป็นสารละลายพร้อมใช้ทันที คือ 3% sodium nitrite ขนาด 10 ml/ampule และ sodium thiosulfate ขนาด 18 ml/vial

การให้ sodium nitrite ควรฉีดทาง IV ช้าๆ ราว 5 นาที ควร monitor BP เพราะยามีฤทธิ์ vasodilate ถ้ายังมีอาการให้ยาซ้ำได้ในขนาดครึ่งหนึ่งภายใน 30 นาทีต่อมา ควรจะต้องควบคุมระดับ methemoglobin ไม่ให้มากเกิน เพราะอาจมีอันตรายถึงชีวิตได้ในกรณีที่มี methemoglobin เกิน

สำหรับในยุโรปและออสเตรเลียมีการใช้ hydroxocobalamin (vitamin B 12a) ซึ่งไปออกฤทธิ์โดยเปลี่ยน hydroxy group ของ cyanide กลายเป็น cyanocobalamin ซึ่งไม่เป็นพิษแล้วขับออกทางไต หรือเปลี่ยนเป็น cyanide ช้าๆ แล้วถูกทำลายด้วย rhodanese โดยให้ hydroxocobalamin ขนาด 5 กรัม ทางหลอดเลือดดำช้า ๆ มากกว่า 30 นาที โดยขนาดดังกล่าวจะสามารถกำจัด cyanide ระดับ 1.04 มก./ลิตร อาจให้ในขนาดสูงถึง 20 กรัมในรายที่รุนแรงได้ การให้ร่วมกับ sodium thiosulfate จะทำให้การรักษาดีขึ้น ผลข้างเคียงอาจทำให้สารคัดหลั่งในร่างกายเปลี่ยนเป็นสีแดงหรือสีชมพู โดยจะพบประมาณ 2-7 วันหลังที่ได้รับยา และอาจทำให้เกิดคลื่นไส้ อาเจียน ความดันโลหิตสูงได้

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Kerns II WP, Kirk MA. Cyanide and hydrogen sulfide. In: Goldfrank LR, Flomebaum NE, Lewin NA, et al (eds). Goldfrank's toxicologic emergencies. 5th ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1994:1215-29.
2. Hall AH, Linden CH, Kulig KW, Rumack BH. Cyanide poisoning from laetrile poisoning: Role of nitrite therapy. Pediatrics 1986;78:269-72.
3. Poisindex® staff editorials. Cyanide. Poisindex Micro-medex: Denver 1998.
4. Hall AH, Rumack BH. Clinical toxicology of cyanide. Ann Emerg Med 1986;15(9):1067-74.
5. Bermudez RA, Romero AM, Belzunegui MVG, Lorite AB, Cabrera CA. Venous blood arteriolization and multiple organ failure after cyanide poisoning. Intensive Care Med 1997;23:1286.

ภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย (METHEMOGLOBINEMIA)

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

"หญิงอายุ 24 ปี มีอาการปวดตุ้บๆ ที่ศีรษะ เหนื่อย อ่อนเพลียและรู้สึกว่าตัวเขียวคล้ำก่อนมารพ. 3 ชั่วโมง โดยก่อนหน้านี้ไม่เคยมีโรคประจำตัว หรือความผิดปกติอื่น แพทย์ตรวจแล้วพบว่ามีภาวะของ central cyanosis คือ เขียวคล้ำทั้งที่หนังตา ปาก ลิ้น และปลายมือปลายเท้า อาการทั่วไปค่อนข้างดีเมื่อเทียบกับภาวะเขียวคล้ำของผู้ป่วย ตรวจทางระบบหัวใจและปอด พบแต่ชีพจรเต้นเร็วขึ้น โดยไม่พบความผิดปกติใดๆ ที่บ่งชี้ถึงสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเขียว (cyanosed) ถึงขนาดนั้น"

ข้างต้นคือตัวอย่างของผู้ป่วยที่มีอาการจากภาวะ methemoglobinemia ซึ่งเป็นอีกภาวะหนึ่งที่มีความเกี่ยวข้องกับภาวะที่ได้รับอันตรายจากยาหรือสารพิษ โดย methemoglobin ทำให้เลือดในหลอดเลือดแดงมีสีคล้ำ (chocolate brown) คล้ายกับเลือดจากหลอดเลือดดำซึ่งมีสีคล้ำ จากการที่ hemoglobin จับกับ carbon dioxide แล้วกลายเป็น deoxyhemoglobin แต่ methemoglobin มีพยาธิสภาพแตกต่างออกไปคือ เป็นภาวะที่โมเลกุลของเหล็กซึ่งอยู่ในรูปของ ferrous ion (Fe^{++}) ถูกขบวนการออกซิเดชั่น เปลี่ยน (oxidize) ไปเป็น ferric ion (Fe^{+++}) ซึ่งมีผลให้ hemoglobin ตัวดังกล่าวไม่สามารถจับหรือปล่อย oxygen ได้ตามปกติ โดยจะทำให้มีการจับกันของ hemoglobin กับ oxygen แน่นขึ้น เมื่อเลือดไปถึงอวัยวะต่างๆ จึงไม่สามารถส่งผ่าน oxygen ให้กับเซลล์เนื้อเยื่อได้ (the oxyhemoglobin dissociation curve shifts to the left) ผู้ป่วยจึงมีอาการส่วนหนึ่งจากภาวะของการขาด oxygen (hypoxia) เช่น ปวดศีรษะ ซึม หมดสติ ชีพจรเต้นเร็ว หรือ ความดันโลหิตเปลี่ยนแปลง ซึ่งอาการขึ้นกับความรุนแรงของโรค โดยทั่วไปจะสังเกตอาการเขียว (cyanosed) ได้เมื่อ methemoglobin มีมากในระดับ 10-15% ขึ้นไป โดยที่ระดับดังกล่าวมีค่าเท่ากับร่างกายสูญเสีย hemoglobin ไปเพียงประมาณ 2 gm% (15% ของ 14 gm%) คนปกติมักจะทนต่อภาวะนี้ได้ ทำให้มีอาการไม่มากนัก แต่ผู้ป่วยดูเขียวคล้ำกว่ามาก เทียบได้กับภาวะขาด oxygen (hypoxia) จากการที่มี deoxy-hemoglobin ซึ่งร่างกายจะต้องมีปริมาณ deoxyhemoglobin สูงถึง 5 gm% หรือ partial pressure 75-80% ภาวะขาด oxygen จึงรุนแรงเป็น 2.5 เท่าที่ระดับความเขียวที่เท่าๆกัน เหตุผลข้างต้นอธิบายอาการของผู้ป่วย methemoglobinemia ที่โดยทั่วไปจะดูไม่รุนแรงเท่ากับผู้ป่วยที่มีปัญหาเขียวอย่างเฉียบพลันจากสาเหตุของภาวะขาด oxygen อย่างไรก็ดี ผู้ป่วยที่มีภาวะซีดอยู่เดิม เป็นโรคหัวใจ ผู้สูงวัย หรือเด็กเล็กจะมีอาการที่รุนแรงกว่า เนื่องจากทนภาวะขาด oxygen ได้น้อยกว่าคนปกติ

ภาวะ methemoglobinemia มีความเกี่ยวข้องกับพิษวิทยา เนื่องจากสาเหตุที่พบได้บ่อยส่วนใหญ่เกิดจากการที่ผู้ป่วยได้รับสารบางชนิดที่มีคุณสมบัติเป็น oxidizing agent สารเหล่านี้มีทั้งที่เป็นยา สารเคมีที่ใช้ในบ้าน โรงงาน อุตสาหกรรม หรือแม้กระทั่งในสิ่งแวดล้อม (ตารางที่ 4) ยาที่ทำให้เกิด methemoglobin ได้บ่อย คือ

dapsone เนื่องจากขนาดที่ใช้รักษาโรค และขนาดที่ทำให้เกิดพิษใกล้เคียงกัน การวินิจฉัยภาวะ methemoglobinemia เมื่อมีอาการและอาการแสดงที่ทำให้คิดถึงนั้น มีการตรวจข้างเตียงง่ายๆ เพื่อแยกระหว่างภาวะของ deoxyhemoglobin ออกจาก methemoglobin โดยนำเลือดที่เจาะได้ผ่าน oxygen หากเปลี่ยนสีจะเป็น deoxyhemoglobin ถ้าไม่เปลี่ยนเป็น methemoglobin อีกภาวะหนึ่งซึ่งคล้ายกับ methemoglobin มากคือ sulfhemoglobin ซึ่งสามารถแยกออกด้วยวิธีข้างเตียงเช่นเดียวกัน

ตารางที่ 4 สารที่ก่อให้เกิด methemoglobin

AGENT	USE/SOURCE
Aniline	Ink, dyes, shoe polish, photo developers, varnish, paints, fuel additive
Benzocaine	Topical anesthetic
Betanaphthol disulfonate	R salt
Chlorate salts	Matchheads, toothpaste, throat soothants
Chloroquine	Antimalarial
Copper sulfate	Emetic, fungicide, astringent
Dapsone	Dermatologic, antimalarial
Lidocaine	Local and IV anesthetic, antiarrhythmic
Metoclopramide	Antiemetic
Methylene blue	Medical dye, methemoglobin therapy
Monolinuron	Urea herbicide
Naphthalene	Mothballs, deodorizers
Nitrates	
Ammonium nitrate	Diuretic, fertilizer
Bismuth subnitrate	Antidiarrheal
Calcium, potassium, sodium nitrate	Contaminated water, fertilizers, food preservatives, vegetables
Isosorbide dinitrate/ tetranitrates	Vasodilator
Silver nitrate	Topical burn therapy
Nitrites	
Amyl nitrite	Cyanide therapy, vasodilator, abused inhalant
Butyl nitrite	Room odorizer, abused inhalant
Ethyl nitrite	Folk medicine
Isobutyl nitrite	Room odorizer, abused inhalant
Sodium nitrite	Cyanide therapy, anticorrosive, food preservative

AGENT	USE/SOURCE
Nitrobenzene	Solvent, polishes
Nitrogen oxide	Fires, silage
Nitroglycerin	Vasodilator, explosives
Permanganate salts	Folk remedy
Phenacetin	Analgesic
Phenazopyridine	Urinary tract analgesic
Phenols	Disinfectants
Prilocaine	Local, caudal, epidural anesthesia
Primaquine	Antimalarial
Sulfonamides	Antibacterial
Toluidine	Methemoglobin antidote, dye, artificial fingernails

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวัดหาระดับของ methemoglobin มีความสำคัญในการช่วยบอกถึงความรุนแรงของโรคและแนวทางการรักษา ในภาวะปกติ methemoglobin มีน้อยกว่า 3% ที่ระดับ 10% เริ่มสังเกตเห็นว่าเขียว ที่ 20-30% มีเพียงอาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย แต่เขียวมาก ที่ 30-40% เริ่มมีอาการของการขาด oxygen คือ หายใจเร็ว ชีพจรเต้นเร็วขึ้น หากระดับสูงถึง 50-70% ร่างกายมักจะทนไม่ได้ ผู้ป่วยอาจจะหมดสติ ชัก หัวใจเต้นผิดปกติ และมีโอกาสเสียชีวิตสูงมากเมื่อระดับสูงกว่า 70%

การดูแลรักษาผู้ป่วย methemoglobinemia มี 2 ส่วนคือ decontamination และเพิ่มการกำจัดสารที่เป็นต้นเหตุ ร่วมกับการรักษาภาวะ methemoglobinemia โดยตรง

ผู้ป่วยที่มีอาการของการขาด oxygen ควรได้รับการประเมินภาวะการหายใจ ความดันโลหิต ระดับของสติก่อนที่จะให้ activated charcoal (กรณีที่ได้รับสารพิษทางปาก) หากได้รับทางผิวหนัง ควรถอดเครื่องนุ่งห่มที่ปนเปื้อนพร้อมกับการล้างตัว กรณีของการสูดดมควรย้ายผู้ป่วยออกจากสิ่งแวดล้อมนั้นและให้ออกซิเจน

Methylene blue เป็นสารต้านพิษ ทำหน้าที่เป็น cofactor โดยอาศัยเอ็นไซม์ methemoglobin reductase และ G6PD เปลี่ยน ferric ion (Fe^{+++}) ให้เป็น ferrous ion (Fe^{++}) ข้อบ่งชี้ในการให้ methylene blue คือ เมื่อผู้ป่วยมีอาการทางสมอง หรือหัวใจที่เกิดจากขาด oxygen หรือเมื่อระดับ methemoglobin มากกว่า 30% หลังได้รับยาต้านพิษ แล้วภาวะ methemoglobinemia ควรจะดีขึ้นในเวลา 1 ชั่วโมง ดังนั้นหลังจากให้ methylene blue 1 ชั่วโมง ควรประเมินอาการของผู้ป่วยและวัดระดับ methemoglobin อีกครั้ง หากไม่ดีขึ้นอาจจะให้ยาซ้ำได้อีก แต่จะต้องวินิจฉัยแยกโรคว่ามิได้ เกิดจากภาวะ sulfhemoglobin (ซึ่งไม่มียาต้านพิษ), ผู้ป่วยมีภาวะพร่อง G-6-PD, ยังมีสารสาเหตุของ การเกิด methemoglobin อยู่ในร่างกาย หรือได้รับ methylene blue เกินขนาด เนื่องจาก methylene blue ในขนาดสูงจะเหนี่ยวนำให้เกิด methemoglobin ได้เอง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่อง G-6-PD ทำให้เกิดการแตกตัวของเม็ดเลือด การทำ exchange transfusion จะช่วยแลกเปลี่ยนเอาเม็ดเลือดที่มี methemoglobin ออกจากร่างกาย ในการรักษาภาวะนี้อาจจะใช้ ascorbic acid แทน methylene blue ได้แต่ได้ผลช้าและประสิทธิภาพไม่ดี รายละเอียดการใช้ methylene blue อ่านเพิ่มเติมในส่วนการใช้ยา

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Smith RP. Toxic responses of the blood. In: Klaassen CD, Amdur MO, Doull J (eds). Casarett and Doull's Toxicology: The basic Sciences of Poisons. McGraw-Hill,1996: 344-8.
2. Donovan JW. Nitrates, nitrites, and other sources of methemoglobinemia. In: Haddad LM, Winchester JF (eds). Clinical Management of Poisoning and Drug overdose. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Sauders Company, 1990: 1419-30.

ภาวะพิษเฉียบพลันจากสารหนู

(ACUTE ARSENIC POISONING)

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
โรงพยาบาลรามาธิบดี

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 37 ปี ภูมิลำเนากรุงเทพมหานคร	
อาการสำคัญ:	กินสารฆ่าปลวกก่อนมาโรงพยาบาล 2 ชั่วโมง
ประวัติปัจจุบัน:	2 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยกินสารฆ่าปลวกเป็นผงสีฟ้าบรรจุในภาชนะกระป๋องมีรูปเครื่องบิน ไปประมาณ 2 ช้อนโต๊ะ หลังกินผู้ป่วยมีอาการถ่ายเหลวเล็กน้อย ไม่มีอาการปวดท้อง หรือคลื่นไส้อาเจียน
ประวัติอดีต:	แข็งแรงดี ไม่มีโรคประจำตัวใดๆ ไม่ดื่มเหล้า
ผลการตรวจร่างกาย:	Good consciousness
VS:	BP 130/70 mmHg, PR 96/min, RR 20/min, BT 37° C
Heart:	normal
Lung:	normal
Abdomen:	normal
Neurological:	unremarkable
ปัญหาของผู้ป่วย:	Termicide ingestion

สารฆ่าปลวกเป็นสารชนิดไหน และทำให้เกิดอันตรายอะไรบ้าง ?

ผู้ป่วยรายนี้มีประวัติกินสารฆ่าปลวก แต่ไม่ทราบว่าเป็นอะไร และไม่มีอาการหรืออาการแสดงทางคลินิกที่จะช่วยบอกว่า เป็นอะไร จึงต้องพิจารณาจากสารฆ่าปลวกที่มีอยู่ในประเทศขณะนี้ ซึ่งได้แก่

1. Diflubenzuron

เป็นกลุ่ม benzoylphenyl urea ซึ่งมีความเป็นพิษต่ำในคน และสัตว์มีกระดูกสันหลัง ถ้ากินเข้าไปอาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนเท่านั้น

2. Pyrethroid

เป็นกลุ่มสารฆ่าแมลงที่มีอันตรายน้อยสำหรับคน และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม โดยอาจจะทำให้เกิดอาการเพียงปวดท้อง คลื่นไส้อาเจียนเท่านั้น ในรายที่มีอาการรุนแรงซึ่งพบได้ไม่บ่อยอาจจะทำให้เกิดชักหมดสติได้ อาการแสดงมักจะเกิดขึ้นในเวลา 4-48 ชั่วโมง

3. Organophosphate และ Carbamate

ทั้ง organophosphate และ carbamate เป็นผงได้ เมื่อได้รับในปริมาณที่เกิดพิษจะก่อให้เกิดอาการของ cholinergic เช่น คลื่นไส้, อาเจียน, ถ่ายเหลว, เหงื่อออกมาก, เสมหะมากในปอด, กล้ามเนื้อพริ้ว, ชักหมดสติ อาจจะนานถึง 12 ชั่วโมงจึงเกิดอาการได้

4. Fipronil

เป็นสารฆ่าแมลงโดยมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางที่ GABA receptor โดยทำให้เกิดอาการชักในแมลง แต่ในสัตว์ทดลองประเภทสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมมีการเกิดเป็นพิษต่ำ สำหรับข้อมูลในคนมีเพียงรายงานผู้ป่วยที่กินสารชนิดนี้ และเกิดระดับความรับรู้เสียไปเล็กน้อยในช่วงระยะเวลาสั้นๆ เท่านั้น

5. Arsenic trioxide

สารหนูเดิมใช้เป็นยากำจัดปลวก ลักษณะเป็นผงสีเขียวฟ้า ผู้ป่วยที่กิน arsenic ในระยะแรกจะทำให้เกิดการปวดท้อง คลื่นไส้อาเจียน และถ่ายเหลวเป็นน้ำคล้ายอหิวาตกโรค ต่อมาอาการท้องเสียจะรุนแรงจนเป็นถ่ายเลือดได้ ในรายที่รุนแรงทำให้เกิดภาวะช็อก และเสียชีวิตได้ ถึงแม้ arsenic trioxide ถูกห้ามไม่ให้จำหน่ายแล้ว แต่ก็ยังพบผู้ป่วยเป็นพิษจากผลิตภัณฑ์ฆ่าปลวกที่เป็น arsenic trioxide เป็นระยะๆ

รูปที่ 6 ยาฆ่าปลวกตราเครื่องบิน (arsenic trioxide 79.4% w/w)

6. Organochlorine

สารกลุ่มนี้จะก่อให้เกิดอาการชักอย่างต่อเนื่องซึ่งเรียกว่า “status epilepticus” ในระยะแรกอาจจะมีอาการคลื่นไส้อาเจียน มึนงง ชารอบปาก ก่อนจะมีอาการชักได้ เนื่องจากสารกลุ่ม organochlorine จะมีความคงทนในสิ่งแวดล้อม และอยู่ในห่วงโซ่อาหารได้ดี และเป็นสารที่ก่อให้เกิดมะเร็ง รวมทั้งมีผลต่อระบบต่อมไร้ท่อและการสืบพันธุ์ จึงเป็นสารที่ถูกห้ามจำหน่ายในทั่วโลกเช่นกัน

ผู้ป่วยรายนี้ควรได้รับการดูแลรักษาอย่างไรต่อไป ? และมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการใดที่ช่วยในการวินิจฉัย ?

ในช่วงแรกที่ยังไม่ทราบการวินิจฉัยแน่ชัด จากข้อมูลขั้นต้นทำให้เราทราบว่าถ้าผู้ป่วยได้รับสารกลุ่ม diflubenzuron, pyrethroid และ fipronil คงไม่ก่อให้เกิดอันตรายอะไรที่สำคัญ ฉะนั้น ผู้ป่วยควรได้รับการติดตาม

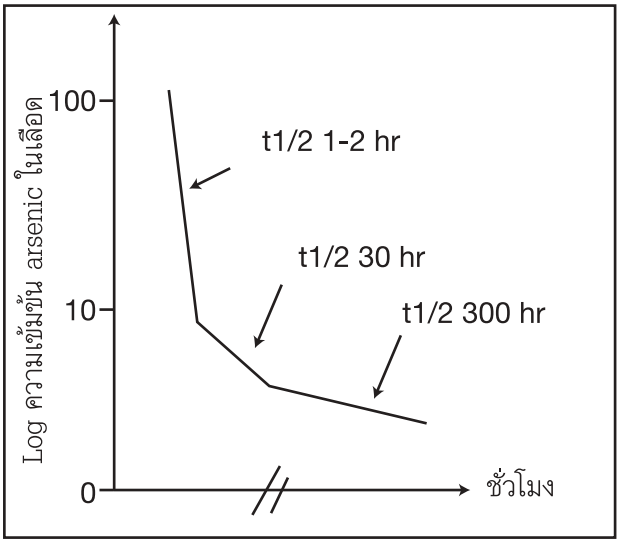
อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย โดยติดตามว่าผู้ป่วยจะมีอาการแสดงที่เกิดจากสารที่มีความเสี่ยงจะก่อให้เกิดอันตราย ได้แก่ organophosphate, carbamate, organochlorine และ arsenic trioxide

อาการและอาการแสดงที่ควรติดตามได้แก่

1. Vital signs
2. อาการ cholinergic effects ซึ่งจะบ่งบอกว่าเป็น organophosphate หรือ carbamate
3. อาการถ่ายเหลว
4. ระบบหัวใจว่ามีภาวะ heart failure หรือ arrhythmia ซึ่งเกิดได้ในผู้ป่วยที่เป็นพิษรุนแรงจาก arsenic
5. อาการชัก

สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อดูว่าเป็น arsenic หรือไม่ จำเป็นจะต้องส่งตรวจหา arsenic ซึ่งมีการตรวจได้ทั้งในเลือด ปัสสาวะและเส้นผม การจะส่งตรวจ arsenic ในตัวอย่างจากร่างกายชนิดไหนขึ้นกับว่าภาวะเป็นพิษเป็นแบบเฉียบพลัน กึ่งเฉียบพลัน หรือเรื้อรัง โดยต้องเข้าใจถึงจลนศาสตร์ของ arsenic เมื่อเข้าสู่ร่างกาย ประกอบกัน กล่าวคือ arsenic เมื่อเข้าสู่กระแสโลหิต ระดับในเลือดจะมีการลดลงเป็น 3 ระยะ ประมาณ 60-80% ของ arsenic ที่ได้รับจะถูกขับออกทางไตในเวลา 4-6 วัน ส่วนที่เหลือจะถูกขับออกทางไตและอุจจาระอย่างช้าๆ ดังแผนภูมิต่อไปนี้

รูปที่ 7 แผนภูมิแสดง log ความเข้มข้นของค่า arsenic ในเลือดเมื่อระยะเวลาเปลี่ยนไป



การตรวจหาระดับ arsenic ในปัสสาวะ เป็นการตรวจในกรณีที่มีการได้รับ arsenic แบบเฉียบพลัน โดยการตรวจอาจจะเป็นการวัดปริมาณ arsenic ในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง (24-hours urine arsenic) และระดับ arsenic ในปัสสาวะที่จุดใดจุดหนึ่ง (spot urine arsenic) ซึ่ง 24-hours urine arsenic จะเป็นการตรวจที่ได้ผลแม่นยำ โดยถือว่าถ้ามีปริมาณ arsenic ที่มากกว่า 100 μg/24 ชั่วโมง ถือว่ามี arsenic สูง แต่เนื่องจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ต้องใช้เวลาและไม่ทันเวลาที่จะตัดสินใจให้การรักษา การตรวจ spot urine arsenic จึงอาจจะมีประโยชน์กว่า โดยใช้เกณฑ์ความเข้มข้นมากกว่า 100 μg/gram creatinine ถือว่ามีระดับที่สูงจนเกิดพิษได้ และควรได้รับ

การรักษา การตรวจ arsenic ในปัสสาวะจะต้องแปรผลร่วมกับข้อมูลทางคลินิก เนื่องจากอาจจะเกิดผลบวกเทียมได้จากกการที่ผู้ป่วยกินอาหารทะเลซึ่งมี organoarsenic ซึ่งไม่เป็นพิษ แต่จะทำให้การวัด arsenic ได้ค่าสูง

ส่วนการตรวจหาระดับ arsenic ในเลือดจะพบได้เพียงไม่กี่ชั่วโมงหลังกินเท่านั้น ผู้ป่วยที่ได้รับ arsenic มาแล้วเป็นวัน อาจจะตรวจไม่พบได้ การตรวจพบ arsenic ในเลือดจึงบ่งถึงผู้ป่วยที่เพิ่งได้สารมาใหม่ๆ

สำหรับ arsenic ในเส้นผมนั้นใช้ในกรณีภาวะกึ่งเฉียบพลัน ซึ่งสามารถตรวจพบได้ใน 30 วันหลังได้รับ arsenic

ฉะนั้น ผู้ป่วยรายนี้จึงควรตรวจหาระดับ arsenic ในปัสสาวะ และอาจจะพบได้ในเลือดเช่นกัน

ผลการตรวจ arsenic ของผู้ป่วยรายนี้

ในปัสสาวะ (spot urine) 2,275 μg/gram creatinine

ในเลือด 201 μg/L (ค่าปกติ < 5 μg/L)

ซึ่งแสดงว่าผู้ป่วยเพิ่งได้รับ arsenic ในปริมาณที่สูงมาก และมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะพิษจาก arsenic ในระยะต่อมาได้ จึงต้องพิจารณาให้การรักษาด้วยการให้ยากลุ่ม chelating agent เช่น BAL (British anti-Lewisite) หรือ Dimercaprol

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. สารเคมีกำจัดศัตรูพืชและสัตว์ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย. [Computer program] ศูนย์พิษวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี, 2549.
2. Bradberry SM, Cage SA, Proudfoot AT, Vale JA. Poisoning due to pyrethroids. Toxicol Rev 2005;24(2): 93-106.
3. Diflubenzuron, Fipronyl. [Toxicology Information on CD-ROM] POISINDEX® system. Micromedex Healthcare series Volume 130, 2006.
4. Mohamed F, Senarathna L, Percy A, Abeyewardene M, Eaglesham G, Cheng R, et al. Acute human self-poisoning with the N-phenylpyrazole insecticide fipronil-a GABAA-gated chloride channel blocker. J Toxicol Clin Toxicol 2004;42(7):955-63.

ภาวะพิษเรื้อรังจากสารหนู

(CHRONIC ARSENIC POISONING)

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุดา วรรณประสาท

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 62 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดขอนแก่น

อาการสำคัญ: ชาปลายมือปลายเท้า 2 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน: 2 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการชาปลายเท้าทั้ง 2 ข้างเป็นตลอดเวลา เดินได้ปกติ อาการชาเป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล เริ่มมีอาการชาปลายมือทั้ง 2 ข้าง เท่าๆกัน

3 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ชามากขึ้นจนถึงข้อมือ และข้อเข่า

2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล กำของแล้วของหลุดจากมือ กำมือลำบากว่าปกติ

1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล สังเกตว่าขาอ่อนแรงมากขึ้น ใส่รองเท้าแล้วหลุดจากเท้า

ประวัติอดีต: 10 ปีก่อนมาโรงพยาบาล ปวดท้อง ส่องกล้องที่โรงพยาบาลเอกชน แพทย์สงสัยว่าเป็นเนื้อร้าย กินยาสมุนไพรรักษา จะกินเวลาปวดท้อง ประมาณ 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์

ผลการตรวจร่างกาย : Good consciousness, not pale, no jaundice

Lung: no adventitious sound

Heart: no murmur

Neuro: pupil 3 mm react to light both sides,

Motor power: upper grade 4, lower grade 3 both extremities

Sensation: glove & stocking pattern

Abdomen: not tender, liver & spleen impalpable

Extremities: no pitting edema, white band on nails both extremities

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

CBC: Hct 36%, WBC 7,300 mm3, PMN 44%, lymphocyte 46%, monocyte 7%, eosinophil 3%

BUN/Cr 7.6/0.5 mg/dl

Live function test: within normal limited

Electromyelography: polyneuropathy, demyelination with axonal involvement

Urine arsenic 345.7 μ/gm Creatinine (normal 0-50)

Hair arsenic 27.9 μ/gm (normal 0-3)

การอภิปราย

จากอาการและการแสดงผู้ป่วยรายนี้ พบว่ามีการสูญเสียความรู้สึกและการอ่อนแรงจากส่วนปลายและอาการดังกล่าวนั้นเป็นเท่าๆ กันทั้ง 2 ข้างของแขนและขา และการสูญเสียความรู้สึกนั้นเป็นแบบ glove & stocking ในผู้ป่วยรายนี้พบว่าอาการค่อยๆ เป็นมากขึ้นเรื่อยๆ น่าจะเป็น chronic toxic neuropathy ที่มีเป็นแบบ axonopathy สารพิษที่ทำให้เกิดอาการดังกล่าวได้ เช่น acrylamide, arsenic, disulfiram, hexacarbons, organophosphate, thallium จากการตรวจร่างกาย ยังพบลักษณะที่ผิวหนังเป็นแบบ hypo-hyperpigmentation ร่วมกับมีการหนาตัวของฝ่ามือฝ่าเท้า (hyperkeratosis) นอกจากนี้ที่เล็บพบ white band หรือเรียกว่า Mees' line ซึ่งเข้าได้กับผู้ป่วยที่ได้รับพิษเรื้อรังจากสารหนูมากที่สุด ซึ่งต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับพิษเฉียบพลัน มักจะมาด้วยอาการทางด้านระบบอาหาร คือ มีการปวดท้อง คลื่นไส้อาเจียน ถ่ายเป็นน้ำเหลว ร่วมกับอาการความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นผิดปกติ อาการทางด้านระบบประสาทนั้น มักจะมีอาการหลังจากนั้นประมาณ 2-3 สัปดาห์ การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารหนูแบบเรื้อรังนั้น สามารถตรวจหาจากที่ผมหรือเล็บ จะช่วยในการวินิจฉัยได้มาก เนื่องจากหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับสารหนูแล้วนั้น สารหนูจะอยู่ในเลือดประมาณ 1-2 ชั่วโมง หลังจากนั้นบางส่วนถูกขับออกจากร่างกาย บางส่วนจะกระจายไปตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย โดยจะไปที่อวัยวะที่มี keratin อยู่ เช่น ผมหรือเล็บ ผลการตรวจพบสารหนูในผมของผู้ป่วย ส่วนเล็บนั้นส่งตรวจปริมาณน้อยเกินไปไม่สามารถตรวจได้

แหล่งที่ผู้ป่วยที่รับการปนเปื้อนสารหนูนั้น น่าจะมาจากยาสมุนไพรที่ผู้ป่วยรับประทานเป็นประจำ ซึ่งพบได้บ่อยในยาสมุนไพรไทยอื่น และจากการส่งตรวจหาสารหนูในยาสมุนไพร พบว่าได้ผลบวก

Arsenic เป็นสารโลหะหนักที่เกิดพิษกับร่างที่พบได้บ่อยในปัจจุบัน "สารหนู" เป็นคำที่ใช้แทน arsenic ในภาษาไทย บางครั้งทำให้เข้าใจผิดคิดว่าสารหนูคือยาฆ่าหนู ซึ่งความจริงแล้วไม่ใช่

1. การสัมผัสสารหนูจากแหล่งธรรมชาติและจากการทำงาน

สารหนูเป็นสารโลหะหนักที่สามารถพบในธรรมชาติเช่น แหล่งน้ำ, สินแร่ และในโรงงานอุตสาหกรรม เช่น การหลอมโลหะ สารรักษาไม้ นอกจากนี้ใช้ในทางการแพทย์ทั้งในอดีตและปัจจุบัน เช่น melarsoprol ในการรักษา trypanosomiasis, arsenic trioxide (As_2O_3) ในการรักษาผู้ป่วย acute promyelocytic leukemia

สารหนูมีทั้งหมด 4 ชนิด คือ element, ก๊าซ, อินทรีย์ และ อนินทรีย์ ในเอกสารคำสอนนี้จะกล่าวถึงเฉพาะสารหนูชนิดอนินทรีย์เท่านั้น เพราะเป็นสาเหตุของการเกิดพิษจากสารหนูมากที่สุด สารหนูชนิดอนินทรีย์ประกอบด้วย 2 ชนิดคือ trivalent arsenic (As^{3+}, arsenite) และ pentavalent (As^{5+}, arsenate) โดย arsenite ทำให้เกิดพิษรุนแรงกว่า arsenate สำหรับสารหนูชนิดอินทรีย์นั้น มักจะพบในสาหร่ายและสิ่งมีชีวิตอื่นในทะเลบางครั้งเรียกว่า fish arsenic โดยสารหนูชนิดอินทรีย์นี้ไม่ทำให้เกิดพิษในร่างกายและจะถูกขับออกทางปัสสาวะภายในเวลาประมาณ 2 วัน

2. พิษจลนศาสตร์ (Toxicokinetics)

สารหนูชนิดอนินทรีย์ เป็นสารที่ไม่มีกลิ่นไม่มีรส ถูกดูดซึมเข้าไปในร่างกายจากทางเดินอาหาร การหายใจ

ทางหลอดเลือดดำ และทางเยื่อเมือก arsenate และ arsenite นั้นถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารประมาณ 90%

ในการศึกษาพิษจลนศาสตร์ของสารหนูนั้น ได้มีการศึกษาโดยฉีด radioarsenic isotope (As^{74}) เข้าทางหลอดเลือดดำ พบว่าสารหนูมีการเปลี่ยนแปลงในร่างกายเป็น 3 ระยะดังต่อไปนี้

ระยะที่ 1 (2-3 ชั่วโมง) สารหนูจะถูกขับออกจากร่างกายอย่างรวดเร็วโดยมีค่า ครึ่งชีวิตประมาณ 1-2 ชั่วโมง โดยพบว่ามากกว่า 90% ของสารหนูนั้น ถูกขับออกจากร่างกายในระยะนี้

ระยะที่ 2 (3 ชั่วโมงถึง 7 วัน) ระดับสารหนูในเลือดจะลดลงช้า ๆ โดยมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 30 ชั่วโมง โดย 10 ชั่วโมง หลังจากฉีดสารหนูนั้น พบว่าสัดส่วนความเข้มข้นของสารหนูในเม็ดเลือดแดงต่อความเข้มข้นในพลาสมาเท่ากับ 3 : 1

ระยะที่ 3 (มากกว่า 10 วัน) สารหนูจะถูกขับออกจากร่างกายอย่างช้า ๆ โดยพบว่ามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 300 ชั่วโมง

จากการศึกษาดังกล่าวจะเห็นว่าสารหนูหลังจากเข้าสู่ร่างกายจะมีการกระจายไปยังเนื้อเยื่ออื่น ๆ อย่างรวดเร็ว การตรวจหาระดับสารหนูในเลือดนั้นสามารถทำได้ในระยะแรกของการได้รับพิษอย่างเฉียบพลันเท่านั้น

หลังจากดูดซึมเข้าสู่ร่างกายสารหนูจะกระจายไปตามอวัยวะต่าง ๆ เช่น ตับ ไต กล้ามเนื้อและผิวหนัง นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถผ่านรกไปสู่ทารกในครรภ์ได้ แต่ไม่พบว่าขับออกทางน้ำนม arsenate จะถูกเปลี่ยนเป็น arsenite ในร่างกาย หลังจากนั้นจึงถูกเมแทบอไลส์ในร่างกาย และขับออกทางปัสสาวะ จากการศึกษาในมนุษย์พบว่าสารหนูถูกขับออกทางปัสสาวะประมาณ 46-68.9% ใน 4-5 วันแรกหลังจากรับประทานสารหนู โดย 30% จะถูกขับออกโดยมีค่าครึ่งชีวิตมากกว่า 1 อาทิตย์ ส่วนที่เหลือหลังจากกระจายไปตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกายจะมีการขับออกอย่างช้า ๆ โดยมีค่าครึ่งชีวิตมากกว่า 1 เดือน ฉะนั้นในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารหนูนั้นสามารถตรวจพบสารหนูในปัสสาวะได้นาน 1-2 เดือนหลังจากได้รับพิษ นอกจากนี้จะกระจายไปตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ ที่มี keratin เป็นส่วนประกอบหลังจากได้รับพิษจากสารหนู 2-4 อาทิตย์ เช่น ผิวหนัง ผม และเล็บ ฉะนั้นในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารหนูชนิดเรื้อรังการตรวจหาระดับของสารหนู ในร่างกายจะต้องตรวจหาจากผมและเล็บ

3. พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดพิษจากสารหนู

สารหนูทำให้เกิดความผิดปกติของหลาย ๆ ระบบในร่างกาย โดย arsenite จะออกฤทธิ์จับกับ sulfhydryl groups แบบไม่ถาวร (reversible) ไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่มีส่วนประกอบของ sulfhydryl groups โดยเฉพาะในกระบวนการ pyruvate และ succinate oxidation และยังมีผลต่อการสร้าง lipoate ซึ่งเป็นส่วนประกอบหนึ่งใน Krebs cycle จึงมีผลการยับยั้ง Krebs cycle และ oxidative phosphorylation ทำให้การสะสมพลังงานในรูป ATP ลดลง ทำให้ขบวนการเมแทบอลิซึมในร่างกายล้มเหลว และเกิดเซลล์ตายในที่สุด

Arsenate มีบทบาทสำคัญในกระบวนการ arsenolysis โดยพบว่า arsenate จะมีผลต่อกระบวนการ oxidative phosphorylation ในการสร้างและสะสมของ ATP arsenate จะไปทดแทนพันธะ phosphate ester ใน ATP จับด้วยพันธะ arsenate ester ซึ่งไม่เสถียร ทำให้ร่างกายมีการสะสม ATP ลดลง ร่วมกับ arsenite ไปยับยั้งกระบวนการ Kerbs cycle ทำให้มีการทำลายกระบวนการ oxidation ในระดับเซลล์ เกิดการทำลายของ endothelial cellular ทำลาย capillary integrity จึงมีการเพิ่ม permeability ของหลอดเลือด และเกิดภาวะขาดออกซิเจนของเนื้อเยื่อ ทำให้หลอดเลือดขยายตัวเกิด transudation และพลาสมา ร่างกายเกิดภาวะขาดน้ำและความดันเลือดลดต่ำลง

4. อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงของการเกิดพิษจากสารหนูนั้น ขึ้นกับปริมาณและชนิดของสารหนูที่ผู้ป่วยได้รับ รวมถึงระยะเวลาที่ได้รับพิษด้วย ถ้าหากผู้ป่วยได้รับพิษจาก arsenic trioxide ปริมาณมาก ผู้ป่วยมักจะมาด้วยอาการพิษเฉียบพลัน แต่ถ้าหากผู้ป่วยได้รับพิษจาก arsenate ในปริมาณน้อย ๆ อย่างช้า ๆ ผู้ป่วยมักจะมาด้วยอาการพิษเรื้อรังจากสารหนู สรุปอาการผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารหนูในตารางที่ 5 และ 6

4.1 พิษเฉียบพลันจากสารหนู

ผู้ป่วยที่ได้รับพิษเฉียบพลันจากสารหนูนั้น มักจะมีอาการหลาย ๆ ระบบร่วมกัน โดยเฉพาะระบบทางเดินอาหาร ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบหายใจ ระบบเลือด ระบบประสาท และระบบทางเดินปัสสาวะ

ระบบทางเดินอาหาร

ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการประมาณ 30 นาที หลังจากรับประทานสารหนูโดยมีอาการระคายเคืองต่อเยื่อบุภายในช่องปากและคอ ทำให้เกิดอาการกลืนลำบาก คลื่นไส้อาเจียน ถ่ายเหลวท้องเสีย ปวดท้อง โดยอาการดังกล่าวเกิดจากพิษของสารหนูต่อหลอดเลือดในเยื่อบุทางเดินอาหาร โดยเกิดหลอดเลือดขยายตัว ทำให้มีการ transudation ของของเหลวสู่ทางเดินอาหาร เกิด mucosal vesicle และมีการหลุดลอกของเนื้อเยื่อ ทำให้ผู้ป่วยมาด้วยอาการถ่ายเป็นน้ำซาวข้าว (rice-water stools) หากพบว่ามีการฉีกขาดของหลอดเลือดร่วมด้วย ผู้ป่วยจะมีอาการถ่ายเป็นเลือดร่วมด้วย ในรายที่รุนแรงจะมีการสูญเสียน้ำจากร่างกายจำนวนมากเกิด hypovolemic shock ได้ อาการทางระบบทางเดินอาหารนั้น เป็นอาการที่เด่นชัดในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารหนูระยะเฉียบพลัน

ตารางที่ 5 อาการทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารหนูแบบเฉียบพลัน

ระบบที่ได้รับผลกระทบ	อาการและอาการแสดง	เวลา
Systemic	Thirst	Minutes
	Hypovolemia, hypotension	Minutes to hours
Gastrointestinal system	Garlic or metallic taste	Immediate
	Burning mucosa	Immediate
	Nausea and vomiting	Minutes
	Diarrhea	Minutes to hours
	Abdominal pain	Minutes to hours
	Hematemesis	Minutes to hours
	Hematochezia, melana	Hours
	Rice-water stools	Hours
Hematopoietic system	Red cell hemolysis	Minutes to hours
	Hematuria	Minutes to hours
	Isolated bolld element decrease (i.e., lymphopenia)	Several weeks
	Pancytopenia	Several weeks

ระบบที่ได้รับผลกระทบ	อาการและอาการแสดง	เวลา
Pulmonary system (primarily in inhalational exposures)	Cough	Immediate
	Dyspnea	Minutes to hours
	Chest pain	Minutes to hours
	Pulmonary edema	Minutes to hours
Liver	Jaundice	Days
	Fatty degeneration	Days
	Central necrosis	Days
Kidneys	Proteinuria	Hours to days
	Hematuria	Hours to days
	Acute renal failure	Hours to days
Central nervous system	Confusion, delirium	Minutes to hours
	Encephalopathy	Minutes to hours
	Seizures	Minutes to hours
Peripheral nervous system	Sensory and motor neuropathy	Several weeks

(ดัดแปลงจาก: Yip 2002, หน้า 860)

ตารางที่ 6 อาการทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารหนูแบบเรื้อรัง

ระบบที่ได้รับผลกระทบ	อาการและอาการแสดง
Systemic	Thirst
	Hypovolemia, hypotension
Skin, mucous membranes	Eczema
	Hyperkeratiosis, plams and soles
	Warts
	Melanosis or vitiligo (or both)
	Mucous membrane irritation, ulceration
	Alopecia
	Squamous cell cancers
Gastrointestinal system	Stomatitis
	Diarrhe
Hematopoietic system	Leukopenia
	Anemia
	Pancytopenia
	Acute myelogenous leukemia

ระบบที่ได้รับผลกระทบ	อาการและอาการแสดง
Kidneys	Acute renal failure
	Central nervous system
	Confusion, delirium
	Encephalopathy
	Seizures
Peripheral nervous system	Sensory and motor neuropathy

(ดัดแปลงจาก: Yip 2002, หน้า 862)

ระบบหัวใจและหลอดเลือด

ผู้ป่วยที่ได้รับพิษเฉียบพลัน จะตรวจพบว่ามีลักษณะของคลื่นหัวใจที่ผิดปกติ โดยพบ non-specific ST และ T wave ผิดปกติทำให้สับสนกับภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือภาวะ hyperkalemia นอกจากนี้ยังพบ QTc prolongation คลื่นหัวใจที่ผิดปกตินี้จะพบได้ประมาณ 30 นาที หลังจากผู้ป่วยรับประทานสารหนู และจะคงอยู่จนถึง 8 สัปดาห์ นอกจากนี้ในรายที่รุนแรงอาจเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดปกติได้ เช่น Torsades de pointes หรือ ventricular tachycardia เป็นต้น

ระบบทางเดินหายใจ

หากผู้ป่วยได้รับพิษจากการสูดดม ผู้ป่วยจะมีอาการไอ หายใจลำบาก แน่นหน้าอก ในรายที่รุนแรงทำให้เกิดภาวะ pulmonary edema, acute respiratory distress syndrome (ARDS) เกิดอาการหายใจล้มเหลวได้

ระบบเลือด

ผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารหนูทั้งในระยะเฉียบพลันหรือเรื้อรัง มีผลต่อกระบวนการการสร้างเม็ดเลือด (hemotopoietic system) กดการทำงานของไขกระดูก ทำให้เกิด pancytopenia โดยเฉพาะในระยะ nadir ที่ 1-2 สัปดาห์ และอาการเหล่านี้จะดีขึ้นหลังจากนั้นประมาณ 2-3 สัปดาห์

ระบบประสาท

อาการทางระบบประสาทในผู้ป่วยที่ได้รับพิษเฉียบพลันนั้น มักจะมีอาการต่อระบบประสาทส่วนปลาย หลังจากที่ได้รับประทานสารหนูประมาณ 1-3 อาทิตย์ โดยผู้ป่วยจะมาด้วยอาการอ่อนแรงร่วมกับอาการชา โดยจะเป็นลักษณะ diffuse, symmetric และ painful sensorimotor neuropathy โดยการสูญเสียความรู้สึกนั้นจะเป็นลักษณะเหมือนการสวมถุงมือถุงเท้า (glove and stocking distribution) อาการผิดปกตินี้จะเริ่มที่ส่วนปลายของแขนและขา ร่วมกันมีอาการ painful burning sensation ที่บริเวณฝ่าเท้า มีการสูญเสีย vibration และ positional sense จะทำให้ผู้ป่วยมีการเดินที่ผิดปกติ ในรายที่รุนแรงอาจมีต่อผลกล้ามเนื้อที่เกี่ยวข้องกับการหายใจ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการหายใจล้มเหลวได้

นอกจากนี้ยังมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการ confusion, delirium, encephalopathy และ coma โดยจะมีอาการหลายวันหลังจากได้รับพิษ ซึ่งอาการดังกล่าวเป็นผลจาก cerebral edema และ micro-hemorrhage ในสมอง

ระบบทางเดินปัสสาวะ

จากกลไกการเกิดพิษจากสารหนูนั้น ทำให้เกิดความผิดปกติที่ไต ทำให้สูญเสีย capillary integrity เพิ่ม glomerular capillary permeability ทำให้เกิด proteinuria ส่วนการเกิดไตวายมักจะเป็นผลกระทบจากภาวะ hypovolemic shock ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารหนูชนิดเฉียบพลันมากกว่า

4.2 พิษเรื้อรังจากสารหนู

ผู้ป่วยที่ได้รับพิษเรื้อรังจากสารหนูนั้น มักจะได้สัมผัสจากการทำงานหรือจากสิ่งแวดล้อม โดยมีผลต่อหลาย ๆ ระบบคล้ายกับในผู้ป่วยเฉียบพลัน แต่อาการในระบบผิวหนัง ระบบประสาทส่วนปลายจะเด่นชัดกว่า ส่วนอาการทางระบบทางเดินอาหารจะพบน้อยกว่า

ระบบประสาท

เป็นความผิดปกติที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก aresenic แบบเรื้อรัง โดยจะพบเป็นลักษณะ peripheral neuropathy และมีอาการสูญเสียความรู้สึกแบบสวมถุงมือถุงเท้า (glove and stocking anesthesia) ซึ่งเป็นผลจาก axonal degeneration

ระบบผิวหนัง

ผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารหนูมีความผิดปกติของผิวหนังโดยทำให้เกิด hyperpigmentation สลับกับ hypopigmentation ที่บริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้าเรียกว่า raindrop pattern พบลักษณะการหนาตัวขึ้นของฝ่ามือฝ่าเท้า (hyperkeratosis) ในรายที่รุนแรงจะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ผิวหนัง เกิดมะเร็งผิวหนังชนิด squamous, basal cell และ Bowen's disease โดยจะพบได้ทั่วตัว โดยเฉพาะบริเวณที่ไม่ถูกแดด (sun protected area) ระยะการเกิดมะเร็งผิวหนังนั้นอาจจะพบได้หลังจากได้รับพิษจากสารหนูเป็นเวลา 20-40 ปี

ระบบหัวใจและหลอดเลือด

สารหนูทำให้เกิดอันตรายต่อกล้ามเนื้อหัวใจโดยตรง เกิดภาวะหัวใจเสียจังหวะ นอกจากนี้จากการที่มีผลต่อหลอดเลือดส่วนปลายทำให้เกิดเนื้อเน่าตายบริเวณปลายเท้า (gangrene foot) เรียกว่า blackfoot disease

ระบบอื่น ๆ

มีรายงานว่าทำให้เกิด aplastic anemia และ agranulocytosis ทำให้อุบัติการณ์ของโรคเบาหวานเพิ่มมากขึ้น ทำให้เกิดมะเร็งในอวัยวะต่าง ๆ เพิ่มขึ้นเช่น มะเร็งปอด มะเร็งตับ และมะเร็งที่ไต และกระเพาะปัสสาวะ สาเหตุของการเกิดอุบัติการณ์ของมะเร็งเพิ่มขึ้นนั้นไม่ชัดเจน คาดว่าน่าจะเกิดจากผลของสารหนูต่อ DNA repair, methylation ของ DNA และมีการเพิ่มขึ้นของ free radical

5. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

นอกจากการตรวจโดยทั่วไปแล้ว การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคนั้น จากข้อมูลทางพิษจลนศาสตร์ของสารหนู จะเห็นว่าการตรวจหาระดับสารหนูในเลือดนั้นจะมีประโยชน์ใน 1-2 ชั่วโมงแรกหลังจากที่ผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารหนูเท่านั้น หลังจากนั้นสารหนูจะกระจายไปสู่ส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย และค่อย ๆ ขับออกทางปัสสาวะ ทำให้การตรวจปัสสาวะนั้นมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษเฉียบพลัน แต่การขับของสารหนูทางปัสสาวะนั้นไม่สม่ำเสมอ จึงควรจะเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ทำให้ได้ค่าที่ได้น่าเชื่อถือมากขึ้น โดยอาจ

พบผลบวกได้นานถึง 1-2 เดือน อย่างไรก็ตามอาจพบผลบวมปลอม (false positive) ในผู้ป่วยที่รับประทานอาหารทะเลที่มีการปนเปื้อนสารหนูชนิดอินทรีย์ แต่ไม่ทำให้เกิดพิษต่อร่างกาย สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับพิษแบบเรื้อรัง การตรวจหาสารหนูนั้นควรตรวจที่ผมและเล็บ โดยเฉพาะในรายที่ตรวจไม่พบสารหนูในปัสสาวะแล้ว จากการศึกษาพบว่าจะตรวจพบสารหนูที่ส่วนต้นของเส้นผมหลังจากที่ได้รับสารหนูเพียง 30 นาที โดยเส้นผมจะมีการเจริญ 0.4 มม./วัน ส่วนเล็บจะเจริญ 0.1 มม./วัน

6. การรักษา

6.1 การรักษาเฉพาะ

ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษเฉียบพลันและมีอาการรุนแรง หากมีประวัติการรับประทานสารหนูชัดเจน อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย chelating agent ได้เลย ก่อนจะได้ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันว่าได้รับพิษ ส่วนในรายที่ได้รับพิษเรื้อรังนั้น สามารถรอผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มให้การรักษาด้วย chelating agent ขนาดและผลข้างเคียงของการให้ chelator แสดงไว้ในตารางที่ 7 โดย Dimercaprol (British Anti-lewisite, BAL) จะมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษแบบเฉียบพลัน โดยให้ขนาด 3-5 มก./กก. ทุก 4 ชั่วโมง หลังจากนั้นค่อย ๆ ลดขนาดลงโดยให้ทุก 12 ชั่วโมง หลังจากผู้ป่วยดีขึ้น ให้เปลี่ยนเป็น chelator ชนิดรับประทาน เช่น succimer โดยให้ขนาด 10 มก./กก. ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 5 วัน หลังจากนั้นให้เป็น 10 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 2 อาทิตย์ หรือให้เป็น sodium 2,3-dimercapto-1-propane sulfonate (DMPS) โดยให้ขนาด 5 มก./กก. ฉีดทางกล้ามเนื้อ ทุก 6-8 ชั่วโมงในวันแรก ให้ห่างเป็น 8-12 ชั่วโมง วันที่ 2 และเป็น 12-14 ชั่วโมงหลังจากนั้น ในกรณีที่ไม่มี BAL หรือ succimer อาจพิจารณาให้ D-penicillamine โดยให้รับประทานขนาด 25 มก./กก. ทุก 6 ชั่วโมง โดยสูงสุดไม่เกิน 1 กรัม/วัน การให้ chelator มักจะพิจารณาหยุดให้เมื่อระดับสารหนูในปัสสาวะต่ำกว่า 50 มคก./มล.

6.2 การรักษาแบบประคับประคอง

นอกจากการให้ chelator แล้ว การรักษาแบบประคับประคองมีส่วนสำคัญในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารหนูแบบเฉียบพลัน เนื่องจากในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการสูญเสียน้ำจากการถ่ายเหลว ถ่ายเป็นเลือด การให้สารน้ำทดแทนให้เพียงพอเป็นสิ่งจำเป็น และการแก้ไขภาวะเสียสมดุลของเกลือแร่ นอกจากนี้การลดการดูดซึมโดยการทำ gastric lavage นั้นมีประโยชน์ ส่วนการทำ whole bowel irrigation (WBI) นั้น ให้พิจารณาในผู้ป่วยที่ผลเอกซเรย์บริเวณช่องท้องพบสารทึบแสงในช่องท้องแสดงว่ามีสารหนูคงค้างในลำไส้ การทำ WBI จะช่วยในขับสารหนูที่คงค้างในลำไส้ใส่ออกจากทางเดินอาหาร ช่วยลดการดูดซึมสารหนูจากทางเดินอาหารได้ การให้ activated charcoal นั้น ถึงแม้ว่าความสามารถในการดูดซึมสารหนูน้อย แต่ยังแนะนำให้การรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับพิษเฉียบพลัน เนื่องจากพิษเฉียบพลันจากสารหนูนั้นรุนแรง

ตารางที่ 7 ขนาดและผลข้างเคียงของ chelating agents ในการรักษาผู้ป่วยได้พิษจากสารหนู

ขนาด	ผลข้างเคียง
BAL 3- 5 mg/kg every 4- 6 hours *Ending point:* 24 hour urinary arsenic < 50 ug/ml or until another agent is substituted	Hypertension Febrile reaction, diaphoresis Nausea, vomiting, salivation Lacrimation, rhinorrhea Headache Painful injection, injection site sterile abscess Hemolysis in G-6-PD deficient patients
Succimer 10 mg/kg per dose every 8 hours for 5 days then 10 mg/kg per dose every 12 hours *Ending point:* 24 hour urinary arsenic < 50 ug/ml	Nausea, vomiting, diarrhea Abdominal gas, pain, Transient elevations in hepatic aminotransferase and alkaline phosphatase Rash, pruritus, sore throat, rhinorrhea, drowsiness, paresthesias, thrombovytosis esosiophilia
DMPS 5 mg/kg per dose IM, administered as a 5% solution Day 1: q 6- 8 h (3- 4 doses) Day 2: q 8- 12 h (2- 3 doses) Day 3 and thereafter: q 12- 24 h (1-2 doses daily) *Ending point:* 24 hour urinary arsenic < 50 ug/ml	Allergic reactions Increase copper and zinc excretion Nausea Pruritus Vertigo Weakness

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Ford M. Arsenic. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewun NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2002: 1183-99.
2. Lewis R. Metals. In: LaDou J, editors. Current occupational & environmental medicine 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2004: 429-59.
3. Ratnaike RN. Acute and chronic arsenic toxicity. Postgrad Med J 2003; 79: 391-6.
4. Yip L, Dart RC. Arsenic. In Sullivan JB, Krieger RG, editors. Clinical environmental health and toxic exposure 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 858-66.

พิษจากสารตะกั่ว

(LEAD POISONING)

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุดา วรรณประสาท
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้ป่วยหญิงอายุ 48 ปี กรุงเทพฯ

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการปวดแน่นท้องบริเวณ กลาง ๆ ท้อง มีคลื่นไส้อาเจียนไม่สัมพันธ์กับมื้ออาหาร เวลาที่ปวดไม่แน่นอน ไม่มีไข้ ท้องผูก เคยไปรักษาที่โรงพยาบาลเอกชน อาการไม่ดีขึ้น เคยทำ ultrasound และ CT scan abdomen, liver function test ปกติ

Family history
- สามีมีอาการเหมือนกัน
- ลูกสาวมีอาการซีด ยังไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดจากอะไร

Physical exam:
- good consciousness, BP 160/100 mm/Hg
- moderate pale conjunctiva, no icteric sclera
- no lead line at gum
- heart and lung within normal limited
- Abdomen
  - soft, mild tender right upper quadrant
  - liver and spleen impalpable
- Extremities
  - no pitting edema

CBC : Hb 10.9 gm% Hct 32% WBC 8,400/mm^3 PMN 55%, band 4%, lymphocyte 13%, monocyte 6%, และ eosinophil 1%, platelet 333,000 /mm^3

RBC morphology: anisocytosis 1+, microcyte 1+, polychromasia 1+, และ basophilic stripping 2+

Uric acid 8.5 mg/dl

ALA – D (Delta – aminolevulinic acid dehydratase)= 10.89 Unit/ml RBC (50-115)

Erythrocytic prophyrin (EP) = 346 μg/100 ml RBC (< 100)

ALA = 11.5 mg/L (0-6)

Coproporphyrin III (CP3) = 832.59 μg/L (0-200)

ในผู้ป่วยรายนี้มาด้วยอาการปวดท้องเป็น ๆ หาย ๆ แพทย์ได้หาสาเหตุของของอาการปวดท้องแล้วไม่พบสาเหตุผิดปกติ ร่วมกับประวัติครอบครัวพบว่าสามีมีอาการคล้ายกันและลูกมีอาการซีด จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบว่าผู้ป่วยซีด และ red blood cell morphology พบ basophilic stripping ทำให้คิดถึงภาวะพิษ

จากตะกั่วมากที่สุด ผลตรวจกระบวนการ heme synthesis พบว่าเข้าได้กับภาวะพิษจากตะกั่วมากที่สุด

ตะกั่วเป็นโลหะหนักซึ่งเป็นส่วนประกอบของเปลือกโลกประมาณ 0.002% ตะกั่วนำมาใช้ในอุตสาหกรรมต่าง ๆ อย่างมากมาย แต่ตะกั่วไม่ใช่ส่วนประกอบทางสรีรวิทยาในร่างกายมนุษย์ ดังนั้นหากพบตะกั่วในร่างกายแสดงว่ามีการปนเปื้อนของสารตะกั่วจากภายนอก

1. การสัมผัสตะกั่วจากแหล่งธรรมชาติและจากการทำงาน

การสัมผัสตะกั่วจากธรรมชาติในอดีตพบได้จากอากาศที่มีการปนเปื้อนของสารตะกั่ว เนื่องจากน้ำมันรถยนต์ที่มีส่วนผสมของ tetraethyl lead แต่ในปัจจุบันการใช้น้ำมันรถยนต์ที่มีการปนเปื้อนของสารตะกั่วลดน้อยลงมาก พบว่าระดับตะกั่วในเลือดของประชากรอเมริกันลดลงอย่างต่อเนื่องสัมพันธ์กับการใช้น้ำมันปนเปื้อนสารตะกั่วที่ลดลง ในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2541 พบว่ามีประชากรจากหมู่บ้านห้วยคลิตี้ล่าง อ.ศรีสวัสดิ์ จ.กาญจนบุรี ที่ได้รับพิษจากตะกั่ว โดยการปนเปื้อนจากเหมืองแร่เก่าลงสู่แหล่งน้ำธรรมชาติ การปนเปื้อนของสารตะกั่วจากสีทาบ้านก็ลดน้อยลงเช่นกันเพราะมีการห้ามใช้สีทาบ้านที่มีส่วนประกอบของตะกั่ว ในปัจจุบันแหล่งปนเปื้อนนั้นอาจจะมาจากโรงงานอุตสาหกรรมเช่น โรงงานแบตเตอรี่ โรงงานคอมพิวเตอร์ โรงงานทำเซอรามิก โรงงานทำอัญมณี นอกจากนี้อาจพบตะกั่วปนเปื้อนในอาหาร ยาสมุนไพร หรือในผู้ป่วยที่ถูกยิงและหัวกระสุนตะกั่วตกค้างในร่างกาย ดังรูปที่ 8

รูปที่ 8 แสดงกระสุนในช่องท้องผู้ป่วยเด็กที่ได้พิษจากตะกั่ว

2. พิษจลนศาสตร์ของตะกั่ว (Toxicokinetics)

ตะกั่วที่อยู่ในรูปของไอระเหยหรืออนุภาคเล็ก ๆ สามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายโดยทางปอด ในผู้ใหญ่ประมาณ 20-30% ของตะกั่วจะถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหาร ซึ่งต่างจากเด็กที่สามารถดูดซึมได้สูงถึง 50% จากอาหารที่ปนเปื้อนตะกั่ว ตะกั่วที่อยู่ในรูปของสารอินทรีย์ เช่น tetraethyl lead หรือ tetramethyl lead นั้นสามารถถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายโดยผ่านทางผิวหนัง แต่ตะกั่วที่อยู่ในรูปของสารอนินทรีย์ ไม่สามารถถูกดูดซึมผ่านทางผิวหนังได้ ถ้าอนุภาคของตะกั่วมีขนาดระหว่าง 0.5 ถึง 1 ไมครอน ตะกั่วจะถูกสูดดมเข้าสู่ถุงลมในปอดได้

และถูกดูดซึมเข้าไปในร่างกาย โดยจะถูกดูดซึมประมาณ 30-40% ของตะกั่วที่สูดดมเข้าไปในปอด เด็กดูดซึมตะกั่วได้มากกว่าผู้ใหญ่ประมาณ 2-3 เท่า หากขนาดอนุภาคใหญ่กว่า 1 ไมครอนมักจะถูกจับอยู่บริเวณหลอดลมขนาดใหญ่และถูกกลืนเข้าสู่ทางเดินอาหารและถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารต่อไป ตะกั่วจะถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารน้อยกว่าจากทางเดินหายใจ หากร่างกายมีภาวะขาดธาตุเหล็ก แคลเซียมหรือสังกะสีร่วมด้วย จะดูดซึมตะกั่วได้มากขึ้น

หลังจากถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด 99% ของตะกั่วที่เข้าสู่กระแสเลือดจะจับกับเม็ดเลือดแดง ตะกั่วที่อยู่ในรูปอิสระจะกระจายไปสู่เนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกายเช่น สมอง ไต ตับ ผิวหนัง และกล้ามเนื้อต่าง ๆ หลังจากนั้นจึงกระจายเข้าสู่กระดูก โดยถ้าอยู่ในกระดูกชนิด trabecular จะไม่คงตัว แต่ถ้าอยู่ในกระดูกชนิด cortical จะมีความคงตัวมากกว่า ค่าครึ่งชีวิตของตะกั่วในเลือด เนื้อเยื่อ และกระดูกเท่ากับ 35 วัน, 40 วัน และ 20-30 ปีตามลำดับ ตะกั่วเมื่อกระจายเข้าสู่กระดูกจะไปทดแทนแคลเซียมใน bone matrix โดยสะสมอยู่ในกระดูกเป็นเวลานานและสามารถกระจายกลับมาในร่างกายทำให้เกิดพิษต่อร่างกายอย่างต่อเนื่องถึงแม้จะไม่ได้สัมผัสกับตะกั่วแล้วก็ตาม

นอกจากนี้ตะกั่วสามารถดูดซึมผ่าน blood brain barrier ไปสะสมใน gray matter ของสมอง ทำให้เกิดพิษต่อสมอง ตะกั่วยังสามารถถูกดูดซึมผ่านรกได้ เนื่องจากระหว่างตั้งครรภ์จะมีการเคลื่อนย้ายของแคลเซียมจากแม่สู่ลูก ทำให้มีการเคลื่อนย้ายของตะกั่วไปพร้อม ๆ กับแคลเซียมด้วย ทำให้ทารกในครรภ์เกิดพิษจากตะกั่วได้ ตะกั่วถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะประมาณ 65% ทางน้ำดีประมาณ 35% เด็กจะมีความสามารถในการขับตะกั่วได้น้อยกว่าในผู้ใหญ่ที่ได้รับปริมาณเท่ากัน ทำให้เด็กมีโอกาสเกิดพิษจากตะกั่วมากกว่าผู้ใหญ่

3. พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดพิษจากตะกั่ว (Pathophysiology of lead poisoning)

กลไกการเกิดพิษของตะกั่วคล้าย ๆ กับการเกิดพิษของโลหะหนักอื่น ๆ โดยจะมีผลต่อหลาย ๆ ระบบของร่างกาย ในระดับโมเลกุลพบว่าตะกั่วทำให้เกิดพิษต่อร่างกายจาก 3 กลไกด้วยกันคือ

3.1 ตะกั่วจะจับกับ electron-donor ligands โดยเฉพาะอย่างยิ่ง sulfhydryl groups ทำให้รบกวนการทำงานของเอนไซม์และโปรตีนต่าง ๆ ในร่างกายที่มี sulfhydryl groups เป็นส่วนประกอบ

3.2 เนื่องจากตะกั่วมีโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับแคลเซียม ทำให้รบกวนการ เมแทบอลิซึมของร่างกาย โดยเฉพาะใน mitochondria และใน second messenger systems ในกระบวนการควบคุมเมแทบอลิซึมของพลังงานระดับเซลล์ นอกจากนี้ยังไปยับยั้งหรือกระตุ้นการทำงานขบวนการเมแทบอลิซึมที่อาศัยแคลเซียม เช่นยับยั้ง voltage-sensitive calcium channels ของระบบประสาท และ membrane-bound Na^+-K^+-ATPase แต่จะไปกระตุ้น calcium dependent protein kinase-C

3.3 ทำให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์ผิดปกติ ตะกั่วเป็นสารก่อมะเร็งในสัตว์ทดลองแต่ยังไม่มีข้อมูลในคน

4. อาการและอาการแสดง

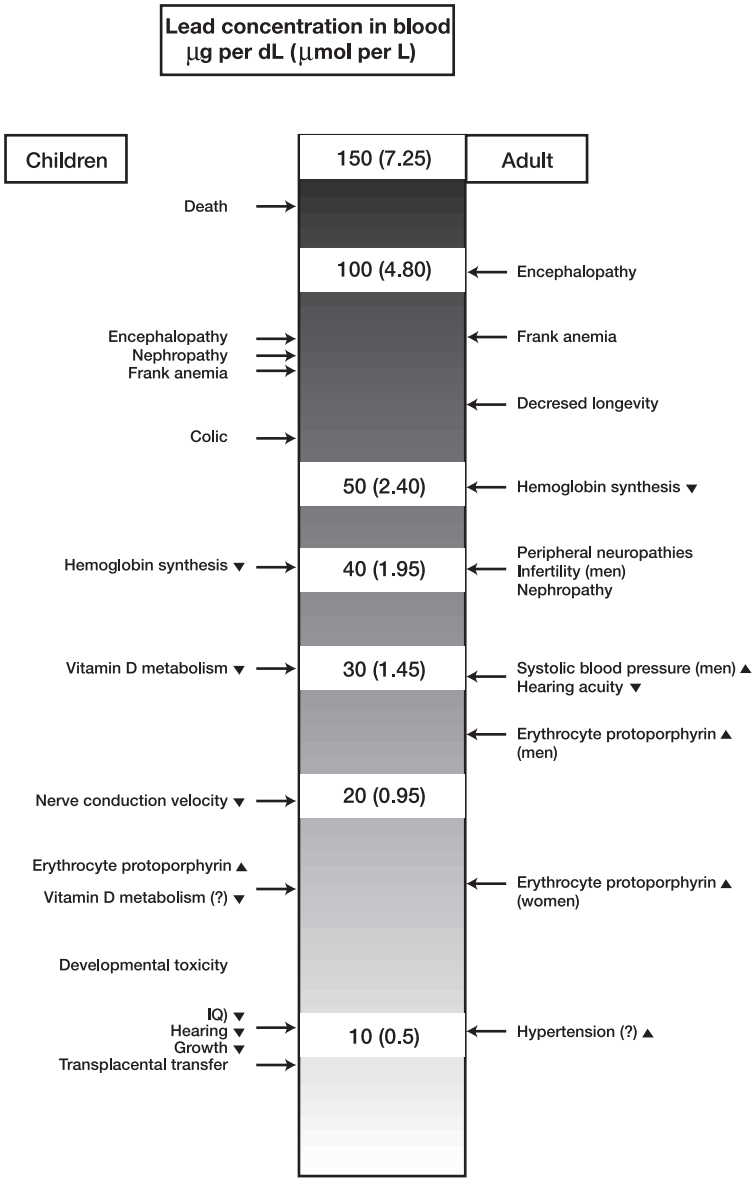
จากพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดพิษจากตะกั่วนั้น พบว่ามีผลต่อการทำงานเอนไซม์ในระบบต่าง ๆ ของร่างกาย โดยมีความแตกต่างกันทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก ขึ้นกับระดับของตะกั่วในเลือด ดังสรุปในตารางที่ 8 และ 9 และรูปที่ 9 โดยจะขอกล่าวถึงอาการและอาการแสดงอย่างละเอียดตามระบบต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับสารพิษเฉียบพลันจากตะกั่วในปริมาณมากนั้นโอกาสพบค่อยข้างน้อย โดยมักพบในกรณีที่ได้รับจากการสูดดมตะกั่วปริมาณมากเช่น ได้รับสารตะกั่วกลุ่มอินทรีย์ เนื่องจากสามารถผ่าน blood brain barrier เข้าสู่สมองได้อย่างรวดเร็ว โดยจะไปแยก tight intercellular junctions ของเซลล์ endothelial ทำให้เกิดการรั่วของสารโปรตีน (proteinaceous fluid) เข้าสู่เนื้อเยื่อสมองทำให้สมองบวมโดยเฉพาะบริเวณ cerebellum และ cerebral occipital lobe

ผลต่อระบบประสาทส่วนกลางส่วนใหญ่นั้นพบได้ในผู้ที่ได้รับพิษจากตะกั่วเรื้อรัง โดยผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรงจะมาพบแพทย์ด้วยอาการที่ไม่เจาะจงเช่น เหนื่อยอ่อนเพลีย หงุดหงิด เซื่องซึม นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ หลงลืม สมาธิลดลง สั่น ในรายที่รุนแรงจะมีอาการทางสมอง (encephalopathy) โดยจะมีความรู้สึกตัวลดลง ชัก และโคม่า โดยความรุนแรงจะสัมพันธ์กับการบวมของสมอง

รูปที่ 9 แสดงอาการพิษจากตะกั่วเปรียบเทียบระหว่างเด็กและผู้ใหญ่



(ดัดแปลงจาก: Staudinger 1998)

ตารางที่ 8 สรุปอาการและอาการแสดงพิษจากตะกั่วในเด็ก

อาการและระดับความรุนแรง	ระดับตะกั่วในเลือด (µg/dL)
Severe CNS : Encephalopathy (coma, altered sensorium, seizures, bizarre behavior, ataxia, apathy, incoordination, loss of developmental skills; papilledema, cranial nerve palsy, signs of increased ICP) GI : Persistent vomiting Heme : Pallor (anemia)	> 70-100
Mid/Moderate (preencephalopathic) CNS : Hyperiritable behavior, intermittent letharge, decreased interest in play, "difficult" child GI : Intermittent vomiting, abdominal pain, anorexia	> 50-70
Asymptomatic CNS : Impaired cognition, behavior PNS : Impaired fine-motor coordination	> 10
CNS = central nervous system; ICP =intracranial pressure; PNS=peripheral nervous system; GI = gastrointestinal; Heme = hematologic; Misc = miscellaneous.	

(ดัดแปลงจาก: Henretig 2002, หน้า 1210)

ผลต่อระบบประสาทส่วนปลาย

ตะกั่วมีผลต่อระบบประสาทส่วนปลาย โดยเริ่มมีผลกระทบต่อ Schwann cell segmental demyelination และการเสื่อมของ axon มีผลต่อ motor nerves มากกว่า sensory nerves จึงทำให้ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อมากกว่าการสูญเสียความรู้สึก โดยจะมีผลต่อแขนมากกว่าขา ทำให้ผู้ป่วยมีอาการมือและเท้าอ่อนแรง โดยเสียที่ extensor มากกว่า flexor (foot drop and wrist drop) จะตรวจพบความผิดปกติของ nerve conduction velocity เมื่อระดับตะกั่วในเลือดอยู่ในระดับเพียง 40 มคก./ดล. ความผิดปกติในระบบประสาทส่วนปลายนั้นพบได้น้อยในเด็ก

ตารางที่ 9 สรุปอาการและอาการแสดงพิษจากตะกั่วในผู้ใหญ่

อาการและระดับความรุนแรง	ระดับตะกั่วในเลือด (µg/dL)
Severe CNS : Encephalopathy (coma, seizures, obtundation, delirium, focal motor disturbances, headaches, papilledema, optic neuritis, signs of increased ICP) PNS : Foot drop, wrist drop GI : Abdominal colic Heme : Pallor (anemia) Renal : Nephropathy	> 100-150
Moderate CNS : Headache, memory loss, decreased libido, insomnia GI : Metallic taste, abdominal pain, anorexia, constipation Renal : Nephropathy with chronic exposure Misc : Mild anemia, myalgias, muscle weakness, arthralgia	> 80
Mild CNS : Tiredness, somnolence, moodiness, lessened interest in leisure activities Misc : Impaired psychometrics, reproduction; hypertension	> 40
CNS = central nervous system; ICP=intracranial pressure; PNS=peripheral nervous system; GI=gastrointestinal; Heme=hematologic, Misc=miscellaneous.	

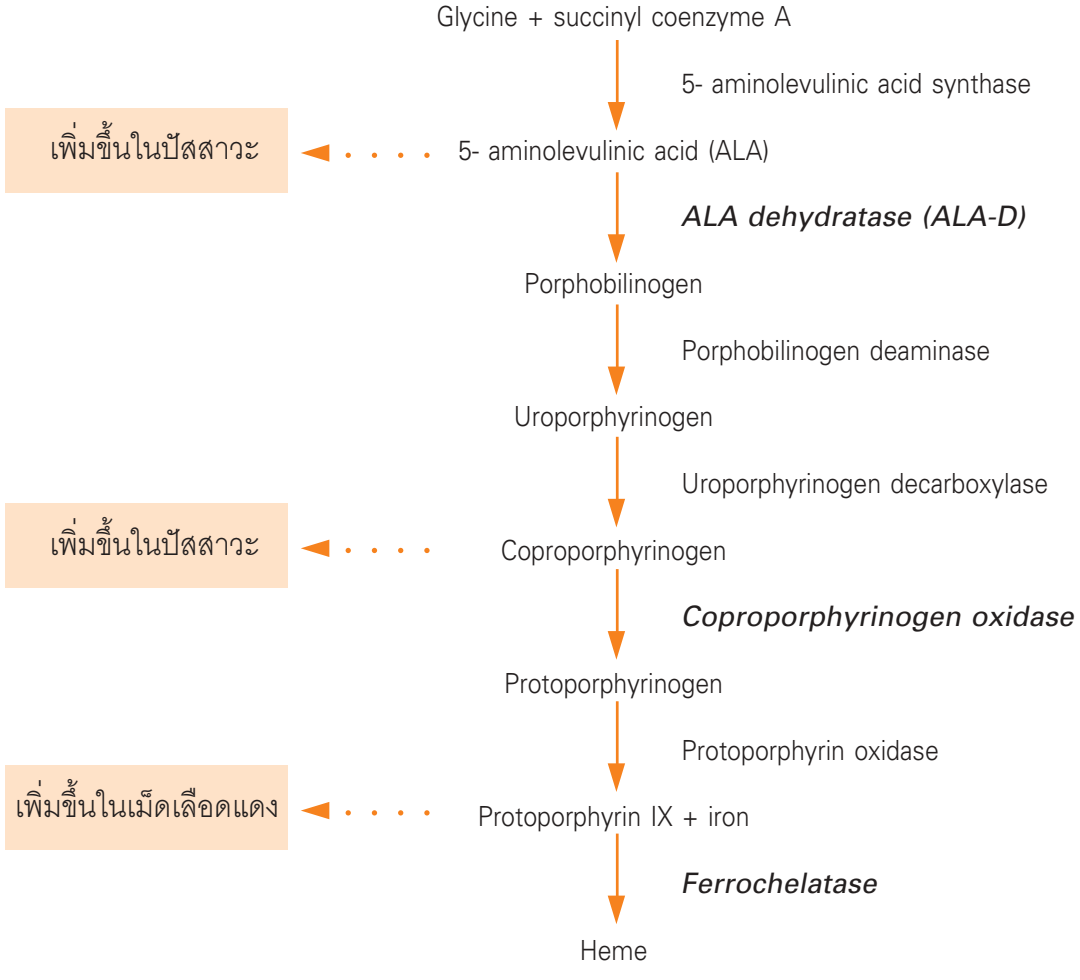
(ดัดแปลงจาก: Henretig 2002, หน้า 1211)

ผลต่อระบบเลือด

ผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากตะกั่วจะมาพบแพทย์ด้วยอาการชีด โดยตะกั่วนอกจากจะมีผลต่อกระบวนการสร้าง heme แล้ว ยังมีผลต่ออายุของเม็ดเลือด พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากตะกั่วจะมีอายุของเม็ดเลือดแดงสั้นกว่าคนปกติ เชื่อว่าเกิดจากกลไกการยับยั้งการทำงานของ $Na^{+}K^{+}$-ATPase และ pyrimidine-5'-nucleotidase ของเม็ดเลือดแดงทำให้เยื่อหุ้มเซลล์ของเม็ดเลือดแดงเปราะบาง นอกจากนี้การยับยั้งการทำงานของ pyrimidine-5'-nucleotidase นั้น ทำให้มีการรวมตัวของ RNA ที่ถูกทำลาย จึงตรวจพบ basophilic stripping ในเม็ดเลือดแดง

ตะกั่วมีผลต่อกระบวนการสร้าง heme โดยไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ δ-aminolevulinic acid dehydratase (ALA-D) โดยจะพบเมื่อระดับตะกั่วในเลือดสูงมากกว่าระดับ 10 มคก./ดล. ทำให้มีการสะสมของ δ-aminolevulinic acid (ALA) เพิ่มขึ้นในเลือดและในปัสสาวะ นอกจากนี้ยังไปยับยั้งการทำงานของ coproporphyrinogen oxidase และ ferrochelatase การยับยั้งการทำงานของ coproporphyrinogen oxidase จะทำให้ coproporphyrin III ในปัสสาวะเพิ่มมากขึ้น ส่วนฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ ferrochelatase นั้น ทำให้ยับยั้งการสร้าง heme และทำให้ความเข้มข้นของ erythrocyte protoporphyrin เพิ่มขึ้น ดังรูปที่ 10

รูปที่ 10 แสดงผลของตะกั่วต่อกระบวนการ heme synthesis (อักษรตัวเข้มเป็นเอ็นไซม์ที่ถูกยับยั้งโดยตะกั่ว)



(ดัดแปลงจาก: Henretig 2002, หน้า 1208)

ผลต่อระบบทางเดินปัสสาวะ

ตะกั่วมีผลเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต โดยในระยะเฉียบพลันจะลด energy dependent transport ทำให้ขัดขวางกระบวนการ mitrochondrial respiration และ phosphorylation โดย acute lead nephropathy ทำให้เกิด Fanconi-like syndrome ผู้ป่วยจะมีการ aminoaciduria, glycosuria และ phosphaturia ผลตรวจชิ้นเนื้อของไตจะพบ nuclear inclusion body ใน renal tubule ผู้ป่วยระยะเรื้อรังจะพบการทำงานของไตผิดปกติเมื่อระดับตะกั่วในเลือดสูงกว่า 60 มคก./ดล. โดยการทำงานของไตที่ผิดปกติในผู้ป่วยเรื้อรังนี้จะต่อเนื่องมาจากระยะเฉียบพลันและมีความรุนแรงมากขึ้นทำให้เกิด fibrosis ที่ไตตามมาในที่สุด

นอกจากนี้ตะกั่วยังมีผลทำให้การขับกรดยูริกที่ไตลดลง ทำให้ระดับของกรดยูริกในเลือดเพิ่มสูงขึ้น อาจทำให้เกิดการเกาะของกรดยูริกตามข้อต่าง ๆ ได้

จากการศึกษาในปัจจุบันพบอุบัติการณ์ของความดันเลือดสูงเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากตะกั่ว โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยชายอายุระหว่าง 40-59 ปี กลไกการเกิดอุบัติการณ์ของความดันเลือดสูงเชื่อว่าเกิดจากตะกั่วไปการยับยั้งการทำงานของ Na^{+}-K^{+} ATPase จึงกระตุ้น Na^{+}-Ca^{2+} exchange pump ทำให้เพิ่มขึ้นของ Ca^{2+}

ในเซลล์ เกิดการกระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่หลอดเลือด นอกจากนี้ยังพบว่ามีการกระตุ้นการทำงานของระบบ renin ในระยะแรกของภาวะพิษจากตะกั่ว

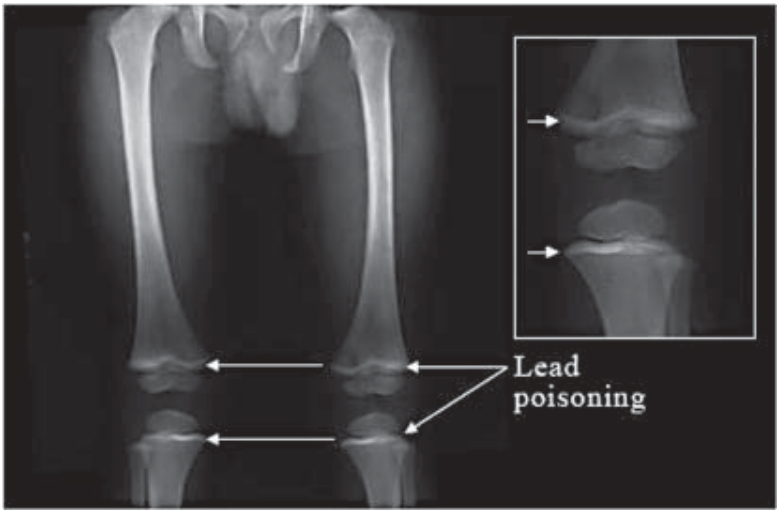
ผลต่อระบบสืบพันธุ์

พิษจากตะกั่วมีผลต่อระบบสืบพันธุ์ทั้งในผู้หญิงและผู้ชาย โดยอาจทำให้เกิดภาวะมีบุตรยาก และมีผลต่อเพศ และความผิดปกติของโครโมโซมของทารกในครรภ์ โดยเฉพาะในหญิงตั้งครรภ์ที่มีระดับตะกั่วในเลือดสูงกว่า 60 มคก./ดล. และในระยะไตรมาสแรกจะทำให้ทารกในครรภ์เกิดความผิดปกติที่เรียกว่า VACTERL โดยจะพบ vertebral anomalies, anal atresia, cardiac defect, tracheoesophageal fistula, renal และ limb abnormalies

ผลต่อระบบโครงร่าง (skelatal system)

ตะกั่วจะมีผลต่อเมแทบอลิซึมของกระดูก โดยจะลดระดับของ 1, 25-dihydroxyvitamin D_3 และยับยั้งการทำงานของ osteocalcin ทำให้การทำงานของ osteoblast และ osteoclast ผิดปกติ โดยผู้ป่วยเด็กจะพบลักษณะแถบเข้มขึ้นของ metaphyseal จากภาพถ่ายเอกซเรย์ในกระดูกยาว เรียกว่า lead line ดังรูปที่ 11 เนื่องจากมีการเพิ่มขึ้นของ calcium deposit ที่บริเวณ provisional calcification นอกจากนี้ ในผู้ป่วยเด็กพบว่าจะมีผลต่อความสูงของเด็ก

รูปที่ 11 แสดง lead line ที่กระดูกยาวในผู้ป่วยเด็ก



(ดัดแปลงจาก: Traughber 2004, http://health.yahoo.com/topic/emergency/poison/article/healthwise/popup/zm6084)

ผลต่อระบบทางเดินอาหาร

อาการของผู้ป่วยได้รับพิษจากตะกั่วจะมีอาการปวดท้อง เบื่ออาหาร คลื่นไส้และท้องผูก รวมเรียกอาการเหล่านี้ว่า lead colic โดยพบว่าบางส่วนเกิดจากการหดเกร็ง (spasmodic contraction) ของกล้ามเนื้อเรียบที่ผนังลำไส้ นอกจากนี้อาจจะพบตับอักเสบและตับอ่อนอักเสบในผู้ป่วยบางราย และพบลักษณะ purple-blue gingival หรือเรียกว่า lead line เกิดจากการกระตุ้นของ lead sulfide อย่างไรก็ตาม lead line นั้นสามารถพบได้ในผู้ป่วยที่มีสุขภาพเหงือกไม่ดีได้ด้วย

5. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เนื่องจากอาการแสดงของผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากตะกั่วนั้น อาจจะพบในผู้ป่วยโรคอื่น ๆ ได้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะช่วยยืนยันในการวินิจฉัยได้

5.1 การตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไป

นอกจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ส่งตรวจเป็นประจำเช่น complete blood count, urinalysis, blood urea nitrogen, creatinine, liver function test จะต้องส่งตรวจกรดยูริกเพิ่มเติม หรือ X-ray กระดูกในผู้ป่วยเด็กเพื่อหา lead line

5.2 การตรวจเฉพาะโรค

5.2.1 ตรวจหาผลกระทบของจากตะกั่วต่อกระบวนการสร้าง heme

ผลของตะกั่วต่อกระบวนการสร้าง heme นั้น จะทำให้เอนไซม์ ALA-D ในเลือดลดลง ALA-D เป็นตัวบ่งชี้ได้ค่อนข้างไวเนื่องจาก ALA-D จะถูกยับยั้งประมาณ 50% เมื่อค่าระดับตะกั่วในเลือดสูงเพียง 15 มคก./ดล. การตรวจหาระดับของ ALA ในปัสสาวะพบว่าจะตรวจพบความผิดปกติต่อเมื่อระดับตะกั่วในเลือดสูงเกินกว่า 40 มคก./กล. สำหรับ erythrocyte protoporphyrin (EP) นั้น พบได้ทั้งในผู้ป่วยที่ขาดธาตุเหล็กและผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากตะกั่วปกติเนื่องจากเม็ดเลือดแดงมีอายุประมาณ 120 วัน ค่า EP จะมีค่าผิดปกติได้ต่อเมื่อ EP ลดลงและเข้าสู่ระยะคงตัวอีกครั้ง (steady state) ฉะนั้น EP จะบ่งบอกถึงการสัมผัสตะกั่วในระยะยาว และเป็นผลตรวจที่ใช้แยกระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับพิษเฉียบพลันกับผู้ป่วยเรื้อรัง

5.2.2 ระดับตะกั่วในเลือด

การตรวจวัดระดับตะกั่วในเลือด เป็นการตรวจวัดที่แพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยส่วนใหญ่มักใช้ในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากตะกั่ว อย่างไรก็ตามจากพิษจลนศาสตร์ของตะกั่วนั้นซับซ้อน เนื่องจากตะกั่วมีค่าครึ่งชีวิตในเลือดเพียง 35 วัน หลังจากนั้นจะกระจายไปตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ และกระดูก ในผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงเข้าได้กับผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากตะกั่ว หากผลการตรวจระดับตะกั่วในเลือดปกติ ก็ไม่สามารถคัดกรองผู้ป่วยออกได้จะต้องส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้าง heme เพื่อช่วยในการวินิจฉัย ดังข้อ 5.2.1

5.2.3 การทำ chelatable lead

ตะกั่วจะถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะเป็นหลัก แต่การวัดระดับตะกั่วในปัสสาวะเป็นการตรวจที่มีความไวต่ำ จึงไม่เป็นที่นิยมที่จะใช้เป็นการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค แต่การวัดระดับตะกั่วในปัสสาวะหลังจากการให้ chelating agent เช่น $CaNa_2EDTA$ จะทำให้มีการกระตุ้นให้มีการขับของตะกั่วจากร่างกายมากขึ้น จากการศึกษาพบว่าผลการตรวจจะให้ผลบวกในเด็กที่ได้รับพิษจากตะกั่วประมาณ 28% ของเด็กที่มีระดับของตะกั่วในเลือดอยู่ระหว่าง 40-49 มคก./ดล. และ 60% ของเด็กที่มีระดับตะกั่วในเลือดอยู่ระหว่าง 50-69 มคก./ดล. โดยการตรวจวัดทำได้โดยการให้ $CaNa_2EDTA$ 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ และเก็บปัสสาวะหลังจากให้ $CaNa_2EDTA$ ประมาณ 8 ชั่วโมง และนำไปวัดระดับของตะกั่วในปัสสาวะ โดยผลการตรวจจะให้ผลบวกเมื่อระดับตะกั่วในปัสสาวะมากกว่า 0.7 มคก./มก.ของ $CaNa_2EDTA$ การตรวจโดยวิธี chelatable lead นี้ บอกได้แต่เพียงว่าผู้ป่วยเคยสัมผัสตะกั่วมาในอดีตเท่านั้น ไม่สามารถบอกว่าผู้ป่วยได้รับพิษจากตะกั่วในอดีต ในผู้ป่วยที่ทำงานในโรงงานอุตสาหกรรมที่มีการสัมผัสตะกั่วให้มีการตรวจหาระดับตะกั่วในเลือดเป็นระยะทุก 6 เดือน ร่วมกับตรวจร่างกายเพิ่มเติม

6. การรักษา

ในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากตะกั่วนั้น นอกจากการให้ chelating agent แล้ว สิ่งที่สำคัญคือหยุดการสัมผัสตะกั่ว โดยจะต้องหาแหล่งของสารตะกั่วที่ผู้ป่วยได้รับ เช่นหากอยู่ในโรงงานต้องสำรวจว่าตำแหน่งงานใดที่มีตะกั่วปนเปื้อนเกินกำหนด หรือผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากตะกั่วจากหัวกระสุนที่ยังอยู่ตกค้างในร่างกาย จะต้องปรึกษาศัลยแพทย์เพื่อนำกระสุนนั้นออก หรือมีการปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อมจะต้องมีการสำรวจว่ามีการปนเปื้อนของสารตะกั่วมาจากแหล่งใด เช่น แหล่งน้ำ

การให้การรักษาด้วย chelating agent นั้น จะต้องพิจารณาถึงอายุของผู้ป่วย ระดับของตะกั่วในเลือด อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย ดังแสดงในตารางที่ 10 โดย BAL และ $CaNa_2EDTA$ นั้น จะให้ในรูปของยาฉีด ส่วน succimer (dimercaptosuccinic acid) นั้นอยู่ในรูปของยากินโดย chelator ทั้ง 3 ชนิดนี้จะใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากตะกั่วที่มีอาการรุนแรงและปานกลาง ส่วน D-penicillamine นั้น จะให้ผู้ป่วยที่มีอาการน้อยและปานกลาง โดยเริ่มต้นให้ในขนาด 10 มก./กก./วัน และค่อย ๆ เพิ่มเป็น 20 มก./กก./วัน โดยแบ่งให้เป็นวันละ 2-3 ครั้ง เป็นเวลา 1 สัปดาห์หรือมากกว่าหากมีความจำเป็น D-penicillamine มีข้อได้เปรียบคือเป็นยาที่หาได้ง่ายตามโรงพยาบาลทั่วไปและอยู่ในรูปของยากิน

ตารางที่ 10 แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากตะกั่ว

อาการและระดับตะกั่วในเลือด (µg/dL)	ขนาด	หมายเหตุ
Adults		
Encephalopathy	BAL 450 mg/m^2/d[a]	75 mg/m^2 IM every 4 h for 5 d
	$CaNa_2EDTA$ 1500 mg/m^2/d[a]	Continuous infusion, or 2-4 divided IV doses, for 5 d (start 4 h after BAL)
Symptoms suggestive of encephalopathy or > 100	BAL 300-450 mg/m^2/d[a]	50-75 mg/m^2 every 4 h for 3-5 d
	$CaNa_2EDTA$ 1000-1500 mg/m^2/d[a]	Continuous infusion, or 2-4 divided IV doses, for 5 d (start 4 h after BAL)
		Base dose, duration on BPb, severity of symptoms
Mild symptoms or 70-100	Succimer 700-1051 mg/m^2/d[a]	350 mg/m^2 tid for 5 d, then bid for 14 d
Asymptomatic and < 70	Usually not indicated	Remove from exposure
Children		
Encephalopathy	BAL 450 mg/m^2/d[a]	75 mg/m^2 IM every 4 h for 5 d
	$CaNa_2EDTA$ 1500 mg/m^2/d[a]	Continuous infusion, or 2-4 divided IV doses, for 5 d (start 4 h after BAL)
Symptomatic, or > 70	BAL 300-450 mg/m^2/d[a]	50-75 mg/m^2 every 4 h for 3-5 d
	$CaNa_2EDTA$ 1000-1500 mg/m^2/d[a]	Continuous infusion, or 2-4 divided IV doses, for 5 d (start 4 h after BAL)
		Base dose, duration on BPb, severity of symptoms
		350 mg/m^2 tid for 5 d, then bid for 14 d
		Continuous infusion, or 2-4 divided IV, for 5 d
Asymptomatic: 45-69	Succimer 700-1051 mg/m^2/d[a]	Await current studies
	or $CaNa_2EDTA$, 1000 mg/m^2/d[a] (or rarely, D-penicillamine)	If succimer used, same regimen as per above group
20-44	Routine chelation not indicated	
< 20	Chelation not indicated	
	Attempt exposure reduction	

[a]Doses expressed mg/kg: BAL 450 mg/m^2 (24 mg/kg) ; 300 mg/m^2 (18 mg/kg). $CaNa_2EDTA$ 1000 mg/m^2 (25-50 mg/kg) : 1500 mg/m^2 (50-75 mg/kg) adult maximum 2-3 g/d). Succimer 350 mg/m^2 (10 mg/kg).

Subsequent treatment regimens based on postchelation BPb and clinical symptoms (see text) . BPb=blood lead (µg/dL); EP=erythrocyte photoporphyrin; IM=intramuscular; IV=intravenous

(ดัดแปลงจาก: Henretig 2002, หน้า 1219)

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Gordon JN, Taylor A, Bennett PN. Lead poisoning: case studies. Br J Clin Pharmacol 2002; 53: 451-8.
2. Henretig FM. Lead. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewun NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2002: 1200-27.
3. Lewis R. Metals. In: LaDou J, editors. Current occupational & environmental medicine 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2004: 429-59.
4. Needleman H. Lead poisoning. Annu Rev Med 2004; 55: 209-22.
5. Piomelli S. Childhood lead poisning. Pediatr Clin N Am 2002; 49: 1285- 1304.
6. Staudinger KC, Roth VS. Occupational lead poisoning. Am Fam Physician 1998; 57: 719-32.
7. Traughber P. X-ray of lead poisoning in a child. 2004. Available at: http://health.yahoo.com/topic/emergency/poison/article/healthwise/popup/zm6084. Accessed December 12, 2004.

ภาวะพิษเรื้อรังจากสารตะกั่ว (CHRONIC LEAD POISONING)

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
โรงพยาบาลรามาธิบดี

ชายไทยอายุ 50 ปี อาชีพช่างซ่อมรถจักรยานยนต์ ภูมิลำเนากรุงเทพมหานคร

อาการสำคัญ: ปวดท้องไม่ทราบสาเหตุ 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน: 1 เดือนก่อนมีอาการปวดทั่วๆ ท้อง ลักษณะปวดมีทั้งปวดอืดแน่นเป็นพักๆ ร่วมกับท้องผูก บางครั้งปวดบิดๆ โดยจะมีอาการปวดบีบรุนแรงเป็นช่วงๆ บางครั้งปวดทะลุไปถึงหลัง และลักษณะสุดท้ายคือปวดเวลาเดินหรือขยับตัว อาการเหล่านี้จะสลับไปมาทั้งวัน ระหว่างนี้ไม่มีอาการไข้หรือตัวเหลืองตาเหลือง ไปรักษาที่โรงพยาบาลแห่งหนึ่ง ได้รับการตรวจ plain film abdomen, long GI series, ultrasound และ CT scan whole abdomen ผลปกติ endoscopic study มีเพียง mild degree ของ gastritis ตรวจทางห้องปฏิบัติการหลายครั้งไม่พบความผิดปกติของระดับ serum amylase, lipase และ liver function test อาการปวดท้องของผู้ป่วยไม่ทุเลา ต้องให้ยาแก้ปวดกลุ่ม opiates เช่น morphine, pethidine สุดท้ายต้องรับประทาน tramadol 100 mg (2 แคปซูล) ทุก 6 ชั่วโมง จึงบรรเทาอาการปวดท้องได้ ผู้ป่วยได้รับการประเมินภาวะทางจิตจากจิตแพทย์ ก็ไม่พบความผิดปกติที่จะอธิบายอาการปวดท้องได้ จึงส่งผู้ป่วยมารับการตรวจวินิจฉัยต่อที่โรงพยาบาลรามาธิบดี

ประวัติอดีต: ไม่มีโรคประจำตัวใดๆ ไม่ดื่มเหล้า หรือสูบบุหรี่
ทำงานเป็นช่างซ่อมรถจักรยานยนต์มา 30 ปี

ตรวจร่างกาย: นอกจากซีดเล็กน้อย ไม่พบความผิดปกติใดๆ

ตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

CBC: Hb 10.9 gm% Hct 32% WBC 8,400/ml PMN 55% Band 4% Lymph 13%, Mono 6% และ Eos 1% Plt 333,000/ml

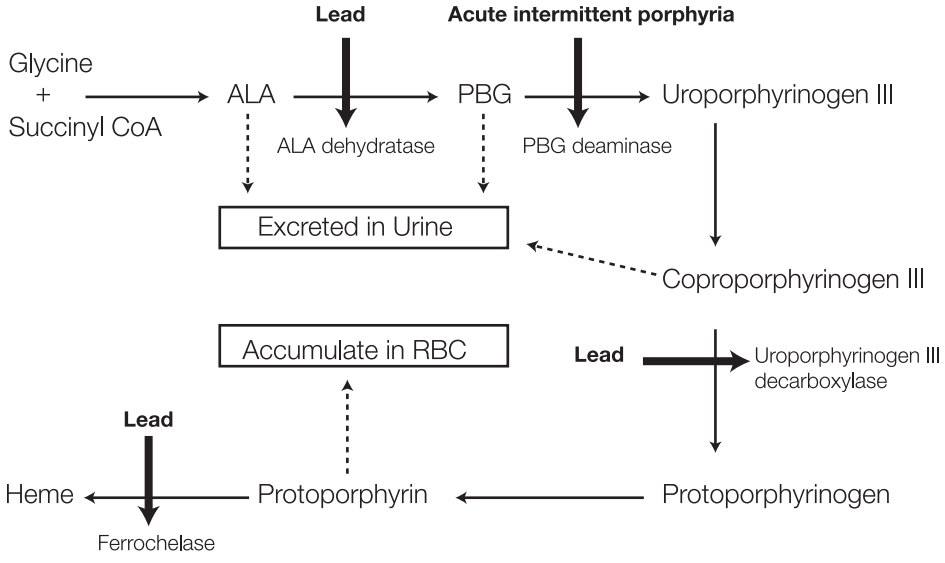
RBC morphology: anisocytosis 1+, microcytosis 1+, polychromasia 1+ และ Basophilic strippling 2+

เมื่อมองย้อนหลังจะเห็นว่าผู้ป่วยรายนี้เป็น classic case ของภาวะตะกั่วเป็นพิษ ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องทั้งแบบ colicky pain และท้องผูกคล้ายภาวะลำไส้อุดตัน แต่ตรวจหน้าท้องไม่พบความผิดปกติใดๆ ยิ่งเมื่อการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ทำกันในเวชปฏิบัติทั่วๆ ไปปกติ ทำให้คิดถึงภาวะตะกั่วเป็นพิษมากขึ้น ในทางปฏิบัติต้องวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะ acute intermittent porphyria ซึ่งทำให้มีอาการปวดท้องเช่นนี้ได้ ทั้ง 2 ภาวะนี้แยกกันตรงที่ระดับ porphobilinogen (PBG) ในปัสสาวะสามารถบอกได้ง่ายๆ โดยนำปัสสาวะตั้งทิ้งไว้ หากเปลี่ยนสีเป็นสีแดงเข้มแสดงว่ามี PBG สูง ซึ่งบ่งชี้ว่าเป็น acute intermittent porphyria ผู้ป่วยรายนี้ปัสสาวะไม่เปลี่ยนสี ระดับตะกั่วในเลือดแรกรับได้ 134 mg/dl (ระดับที่ยอมรับได้ในคนงานที่ต้องสัมผัสกับสารตะกั่ว คือ น้อยกว่า 40

mg/dl) ได้เก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงหาปริมาณตะกั่วได้ 92 mg หลังจากนั้นให้การรักษาด้วย calcium disodium edetate (CaEDTA) 1000 mg ผสมใน iv fluid หยดทางเส้นเลือดในเวลา 2 ชั่วโมงเป็นเวลา 3 วันติดต่อกัน พบว่าปริมาณตะกั่วในปัสสาวะที่เก็บ 24 ชั่วโมงออกเพิ่มขึ้นเป็น 1429, 1192 และ 441 mg ตามลำดับ หลังการรักษา 2 วัน อาการปวดท้องหายไปโดยไม่ต้องรับประทาน tramadol หลังจากนั้นผู้ป่วยไม่มีอาการปวดท้องอีกเลย ตรวจระดับ hemoglobin เพิ่มขึ้นเป็น 15 gm% ใน 2 เดือนหลังจากการรักษา

อาการปวดท้องที่หาสาเหตุความผิดปกติของอวัยวะในช่องท้อง หรืออวัยะใกล้เคียงที่อาจจะทำให้มี referred pain ที่ช่องท้อง ทำให้ต้องคิดถึงภาวะที่เรียกว่า **"**metabolic abdominal crises**"** ซึ่งสาเหตุของอาการปวดท้องมาจากความผิดปกติทาง metabolic บางอย่าง แล้วทำให้เกิดความผิดปกติของช่องท้องตามมา เช่น hyperlipidemia ทำให้เกิดตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) แต่ยังมีโรคอีกกลุ่มซึ่งไม่ทำให้เกิดความผิดปกติของอวัยวะช่องท้อง แต่ทำให้มีอาการเลียนแบบภาวะปวดท้องจากอวัยวะในช่องท้องได้ เช่น uremia, lead poisoning, acute intermittent porphyria

ภาวะ porphyria ชนิดที่เรียกว่า acute intermittent porphyria และภาวะเป็นพิษจากตะกั่ว จัดเป็นสาเหตุทาง metabolic ซึ่งทำให้มีอาการปวดท้องที่คล้ายกันแยกกันได้ยาก กล่าวคือ จะมีอาการปวดท้องที่เป็นแบบ colicky pain ที่รุนแรง ปวดแน่นอืดท้อง ท้องผูก อาเจียน คล้ายภาวะของลำไส้อุดตัน ความรุนแรงของอาการมักจะไม่สม่ำเสมอ โดยจะมีช่วงรุนแรงเป็นระยะๆ ในอดีต ที่การตรวจ (investigation) ยังมีไม่มาก ส่วนหนึ่งของผู้ป่วยเหล่านี้จะถูกนำไปผ่าตัดวินิจฉัยเพื่อการวินิจฉัย หรือวินิจฉัยผิดว่าเป็นโรคอื่น แต่ก็ยังหาสาเหตุไม่ได้และอาจจะเกิดขึ้นอีก ทำให้ผู้ป่วยบางรายมีประวัติผ่าตัดในช่องท้องหลายครั้ง แต่ก็ยังไม่หายจากอาการเจ็บป่วย ในปัจจุบันซึ่งมีการตรวจมากขึ้นในการช่วยวินิจฉัยทั้ง ultrasound, CT scan, หรือ endoscopic examination ผู้ป่วยเหล่านี้ ก็จะเป็นผู้ป่วยที่มักจะได้รับการตรวจด้วยวิธีการดังกล่าว แต่ไม่พบ สาเหตุเหมือนดังผู้ป่วยรายนี้ อาจจะเนื่องจากทั้ง 2 ภาวะเกี่ยวข้องกับขบวนการสร้าง heme ของเม็ดเลือด โดยทำให้มี metabolite บางตัวเปลี่ยนแปลงไป แล้วเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติในลำไส้ จึงทำให้ภาวะทั้งสองก่อให้เกิดอาการปวดท้องที่คล้ายกัน อย่างไรก็ดี เนื่องจาก 2 ภาวะมีการยับยั้งที่เอ็นไซม์ ในตำแหน่งที่เหมือนกันและต่างกันตามแผนภูมิ โดยตะกั่วจะยับยั้งเอ็นไซม์ 3 ขั้น คือ α-aminolevulinic acid dehydratase (ALA-D), uroporphyrinogen decarboxylase และ ferrochelatase ทำให้มีการคั่งของสารตั้งต้นของเอ็นไซม์เหล่านี้คือ α-aminolevelinic acid (ALA), Coproporphyrinogen III (CP3) และ protoporphyrin ส่วน acute intermittent porphyria จะเป็นความบกพร่องที่ porphobilinogen deaminase ทำให้มีการคั่งของ porphobilinogen (PBG) และ ALA ทั้ง PBG, ALA และ CP3 จะถูกกำจัดออกจากร่างกายทางปัสสาวะและสามารถตรวจพบได้ PBG ในปัสสาวะบางช่วงเวลาอาจจะใส ไม่มีสี แต่เมื่อตั้งทิ้งไว้จะเปลี่ยนเป็นสีแดงเข้ม เนื่องจาก PBG จะรวมตัวกัน (polymerize) เป็น uroporphyrin และ porphobilin ซึ่งเป็น pigment สีน้ำตาลเข้ม ข้อเท็จจริงดังกล่าวจึงเป็นที่มาของการวัดหา PBG ในปัสสาวะ เพื่อการวินิจฉัยภาวะ acute intermittent porphyria หรือการตรวจข้างเตียงที่ใช้ดูสีปัสสาวะ เพื่อวินิจฉัยแยกภาวะนี้จากภาวะตะกั่วเป็นพิษ



รูปที่ 12 แสดงขั้นตอนการสร้าง heme และตำแหน่งที่ตะกั่ว (lead) ขัดขวางเอ็นไซม์ และตำแหน่งที่มีความบกพร่องของเอ็นไซม์ในภาวะ acute intermittent porphyria

ตะกั่วจัดเป็นโลหะหนัก ซึ่งไม่มีบทบาทใดๆในขบวนการทางชีวเคมีหรือสรีรวิทยาของร่างกาย ตะกั่วที่เข้าสู่ร่างกายไปขัดขวางขบวนการเคมีปกติของร่างกาย โดยอาจจะไปแทนที่เหล็ก, สังกะสี แล้วทำให้การทำงานเสียไป หรือจับกับเอ็นไซม์บางตัว มีผลให้เอ็นไซม์ไม่สามารถทำงานได้เป็นปกติ ตะกั่วสามารถเข้าสู่ร่างกายโดยการหายใจในรูปแบบไอตะกั่ว หรือรับประทานในรูปของเกลือตะกั่ว (lead salt) เมื่อเข้าสู่กระแสเลือดบางส่วนถูกกำจัดออกทางไต ในขณะที่บางส่วนจะสะสมอยู่ในกระดูก โดยเชื่อว่ามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 30 ปี

ภาวะพิษจากตะกั่วมีทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง หรืออาจจะแยกเป็นแบบมีอาการแสดงชัดเจน (clinical poisoning) และแบบไม่ปรากฏชัด (subclinical) เด็กจะมีความรุนแรงมากกว่าผู้ใหญ่เมื่อได้รับปริมาณตะกั่วที่เท่ากัน อาการในผู้ใหญ่มักพบว่ามีอาการปวดท้อง ซีด ปลายมือปลายเท้าอ่อนแรง และอาจจะมีอาการของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ความทรงจำเสื่อมลง เชื่อว่าตะกั่วมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายแบบเรื้อรัง และความดันโลหิตสูง

สำหรับในเด็กมักจะมาด้วยอาการปวดท้อง ซีด และอาการของระบบประสาทส่วนกลาง แต่อาการที่ไม่ปรากฏชัด (subclinical) เป็นภัยมืดที่อันตรายมากกว่า เนื่องจากระดับตะกั่วสูงขึ้นทำให้พัฒนาการของระบบประสาทส่วนกลางถูกขัดขวาง เด็กจะมีเชาว์ปัญญา (Intelligence Quotient, IQ) พฤติกรรม (behavior) และ cognitive function ด้อยกว่าปกติได้ ผลจากตะกั่วต่อเด็กในช่วงพัฒนาการของอวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะสมองอาจจะทำให้ความผิดปกติที่เกิดขึ้นเป็นแบบถาวรได้

การตรวจหาระดับตะกั่วในเลือด มีประโยชน์ในการวินิจฉัย และบอกถึงความรุนแรงของโรค คนปกติไม่ควรจะมีตะกั่วอยู่ในร่างกาย แต่เนื่องจากการปนเปื้อนจากอาหารและสิ่งแวดล้อม บางครั้งอาจจะมีตะกั่วในร่างกายได้บ้าง Center for Disease Control ของสหรัฐอเมริกาตั้งเกณฑ์สำหรับเด็กไว้ ไม่ควรมีระดับตะกั่วในเลือดเกินกว่า 10 μg/dl การศึกษาอาสาสมัครในกรุงเทพมหานครเมื่อปี 2539 พบระดับตะกั่วในเลือดอยู่ระหว่าง 2.0-9.7 μg/dl สำหรับคนงานที่ต้องสัมผัสกับตะกั่วไม่ควรเกิน 40 μg/dl และควรได้รับการรักษา เมื่อตะกั่วมากกว่า 60 μg/dl

การรักษาภาวะเป็นพิษจากสารตะกั่ว ประกอบด้วยการหาสาเหตุต้นตอที่สัมพันธ์ ร่วมกับการให้ยาขับตะกั่ว (chelating agents) ออกจากร่างกาย ยาขับตะกั่วมีทั้งยาฉีดคือ dimercaprol (BAL), CaEDTA และยาชนิดรับประทานคือ D-penicillamine และ succimer ถึงแม้ว่า BAL จะเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการขับตะกั่วออก แต่มีภาวะอันไม่พึงประสงค์มาก ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถทนตัวยาได้ CaEDTA สามารถบริหารยาได้ง่าย ทั้งฉีดเข้าเส้นและเข้ากล้ามเนื้อ มีผล ข้างเคียงต่ำ และประสิทธิภาพดี ข้อดีของการใช้ CaEDTA นอกจากเป็นการรักษาแล้ว ยังช่วยในการบอกถึงปริมาณตะกั่วที่อยู่ในร่างกายได้ด้วย มีการศึกษาพบว่า ปริมาณตะกั่วในปัสสาวะหลังจากได้รับ CaEDTA หากมีปริมาณสูง (เช่นผู้ป่วยรายนี้) เมื่อเทียบกับปริมาณยาที่ใช้ กล่าวคือ ตะกั่วในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงหน่วยเป็น μg ต่อปริมาณยาที่ใช้หน่วยเป็น mg หากมากกว่า 1 แสดงว่าผู้ป่วยมีปริมาณตะกั่วในร่างกายมากจริง ควรได้รับการขับออก

Succimer เป็นยาใหม่ที่ใช้ในการขับตะกั่ว มีประสิทธิภาพดี ภาวะอันไม่พึงประสงค์ต่ำ ส่วน D-penicillamine ประสิทธิภาพในการขับตะกั่วต่ำกว่า และมีผลข้างเคียงสูง ถึงแม้ว่าขนาดที่แนะนำคือ 1000-2000 mg/วัน แต่พบว่าคนไทยส่วนใหญ่สามารถรับประทานได้ เพียงวันละ 500 mg เท่านั้น ขนาดยาที่สูงกว่านี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะทนอาการข้างเคียงไม่ได้

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Silen W. Abdomimal pain. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci SA, Kasper DL (eds). Harrison's priniciples of Internal Medicine. 13rd ed. New York: McGrow-Hill, Inc. 1994:61-4.
2. Nadig R. Lead. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 5th ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1994:1029-50.
3. Meyer UA. Porphyrias, In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci SA, Kasper DL (eds). Harrison's priniciples of Internal Medicine. 13rd ed. New York: McGrow-Hill, Inc., 1994:2073-9.
4. Wananukul W, Sirivarasai J, Sriapha C, et al. Lead exposure and accumulation in healthy Thai: Assessed by lead levels, EDTA mobilization and heme synthesis-related parameters. J Med Ass Thai 1998 ;81(2):110-6.

พิษจากสารปรอท

(MERCURY POISONING)

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุดา วรรณประสาท

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 44 ปี อาชีพชุบทองมาประมาณ 10 ปี ภูมิลำเนา จังหวัดมหาสารคาม

อาการสำคัญ: มือสั่น พูดไม่ชัดก่อนมาโรงพยาบาล 1 เดือน

ประวัติปัจจุบัน: ผู้ป่วยมีอาการมือสั่นทั้ง 2 ข้าง ต่อมาเป็นมากขึ้นที่แขนและขาทั้ง 2 ข้างตามลำดับ พูดไม่ชัด อาการสั่นจะหายไปขณะพักและนอนหลับ ปวดศีรษะ หงุดหงิดง่าย ความจำลดลง

ประวัติในอดีต: ผู้ป่วยแข็งแรงดี ไม่เคยป่วยเป็นโรคใด

ตรวจร่างกาย: not pale, no jaundice

Heart: no murmur

Lung: no crepitation

Abdomen: soft, not tender, liver and spleen impalpable

Neurological exam: cranial nerve intact, motor power grade V, DTR 2+ all, Babinsiki showed plantar response, postural intention tremor of extremities positive, diadochokinesia negative

ตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

Na 139 mEg/L, K 3.7 mEg/L, Cl 100 mEg/L, CO2 26.1 mEq/L

BUN 19.2 mg/dL, Cr 1.0 mg/dL, uric acid 8.6 mg/dL

CBC: Hct 44.6%, WBC 1,2000 mm^3 , Platelet 355,000 /mm^3

PMN 52%, lymphocyte 29%, monocyte 8%, eosinophil 9%

24-hr urine for mercury = 1021. 87 g/gm creatinine (normal range 0-35)

ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยอาการสั่นที่แขน ขา พูดไม่ชัด ร่วมกับมีอาชีพชุบทอง จากการซักประวัติเพิ่มเติมพบว่าการทำงานชุบทองนั้นจะต้องมีการหลอมละลายทองกับปรอทก่อนที่จะเอาสิ่งของที่ต้องการชุบมาชุบ หลังจากนั้นเอาสิ่งของที่ชุบเสร็จแล้วผ่านความร้อน เพื่อละลายเอาปรอทออกให้เหลือเฉพาะทองเท่านั้น จากขั้นตอนต่างๆ นั้นทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากไอระเหยของปรอท ร่วมกับอาการนำที่ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลเข้าได้กับพิษเรื้อรังจากปรอทมากที่สุดอย่างไรก็ตาม ต้องแยกจากสาเหตุอื่น ๆ ของผู้ป่วยที่มาด้วยอาการสั่นเช่น Parkinson's diseases, cerebella lesion

1. การสัมผัสปรอทจากแหล่งธรรมชาติและจากการทำงาน

ปรอทที่ทำให้เกิดพิษในคนมีทั้งหมด 3 ชนิด คือ

1.1 ปรอทในรูปธาตุปรอท (elemental mercury)

1.2 ปรอทในรูปสารประกอบอนินทรีย์ (inorganic mercury)

1.3 ปรอทในรูปสารประกอบอินทรีย์ (organic mercury)

แต่ละชนิดมีแหล่งที่มา กลไกการเกิดพิษ และเมตาบอลิสม ที่แตกต่างกัน ฉะนั้นอาการและอาการแสดงของปรอทแต่ละชนิดจึงมีความแตกต่างดังแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 แสดงความแตกต่างในการได้รับพิษของปรอทแบบต่าง ๆ

	Elemental	Inorganic (salt)	Organic (alkyl)
Primary route of exposure	Inhalation	Oral	Oral
Primary tissue distribution	CNS, kidney	Kidney	CNS, kidney, liver
Clearance	Renal, GI	Renal, GI	Methyl: GI Aryl: renal, GI
Clinical effect			
CNS	Tremor	Tremor, erethism	Paresthesia, ataxia, tremor, tunnel vision, dysarthria
Pulmonary	+++ (acute)	- - - - -	- - - - -
GI	+	++ (caustic)	+
Renal	+	+++ (ATN)	+
Acrodynia	+	++	- - - - -

(ดัดแปลงจาก: Sue 2002, หน้า 1241)

Elemental mercury พบได้ในรูปแบบของของเหลวสีเงินเช่น เทอร์โมมิเตอร์, ปรอทวัดความดัน, อมัลกัม (amalgum) ปรอทชนิดนี้ดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้น้อย โอกาสที่จะเกิดพิษจากการรับประทานจึงเกิดได้น้อย แต่เนื่องจากธาตุปรอทจะถูกหลอมละลายที่อุณหภูมิห้อง ดังนั้นผู้ที่ได้รับพิษจากปรอทชนิดนี้ส่วนใหญ่เป็นจากการสูดดมไอระเหยของปรอทเข้าไป

Inorganic mercury นั้นอยู่ในรูปของเกลืออนินทรีย์ เช่น mercuric chloride ($HgCl_2$), calomel mercurous ion และ mercuric compounds ปรอทชนิดนี้ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารและมีฤทธิ์ระคายเคืองต่อทางเดินอาหารด้วย

Organic mercury สามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ

1. Alkyl mercury compounds ซึ่งแบ่งเป็นอีก 2 กลุ่มย่อยคือ short chain ได้แก่ methylmercury, ethylmercury และ long chain ได้แก่ methoxyethylmercury

2. Aryl mercury compounds ได้แก่ phenylmercury

ปรอทในกลุ่มอินทรีย์นั้นถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร โดย short chain alkyl mercury ถูกดูดซึมได้ดีกว่า long chain alkyl mercury และ aryl mercury compounds

2. อาการและอาการแสดง

ความเป็นพิษจากการสูดดมไอระเหยของ elemental mercury จะทำให้เกิดพิษเฉียบพลันโดยจะมีอาการไข้สูง หนาวสั่น ไอ หายใจหอบเหนื่อยร่วมกับอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว กลืนลำบาก น้ำลายมาก นอกจากนี้อาจมีอาการอ่อนแรง ปวดศีรษะการมองเห็นผิดปกติ ตรวจเอกซเรย์ปอดพบลักษณะ interstitial pneumonitis, patchy atelectasis และ emphysema ในรายที่มีอาการรุนแรงจะพบว่ามี pulmonary edema, respiratory failure และเสียชีวิตในที่สุด ในกรณีผู้ป่วยที่ได้รับพิษเรื้อรังจากการสูดดมดังเช่นผู้ป่วยรายนี้ elemental mercury ที่สะสมในร่างกายจะถูกออกซิไดซ์เป็น inorganic mercury ทำให้อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีอาการเหมือนผู้ป่วยที่ได้รับพิษเรื้อรังจาก inorganic mercury ดังจะกล่าวรายละเอียดต่อไป

อาการและอาการแสดงเฉียบพลันจากการได้รับพิษโดยการรับประทาน inorganic mercury คือมีอาการระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร ผู้ป่วยจะมาด้วยปวดท้อง แสบร้อนบริเวณคอหอย คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว ถ่ายเป็นเลือด ในรายที่รุนแรงจะมีอาการที่สำคัญคือ hemorrhagic gastroenteritis ทำให้สูญเสียสารน้ำปริมาณมากทำให้เกิดช็อก และ acute tubular necrosis ตามมา

ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษเรื้อรังจาก inorganic mercury จะมีอาการคล้ายกับผู้ป่วยที่ได้รับพิษเรื้อรังจากการสูดดม elemental mercury และผู้ป่วยที่ได้รับพิษเรื้อรังจาก aryl mercury compound และ long chain alkyl organic mercury จากการรับประทาน เนื่องจากปรอท 3 ชนิดนี้มีการเปลี่ยนเป็น inorganic mercury ในร่างกาย ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากปรอททั้ง 3 ชนิดนี้จะมีอาการคล้ายกับผู้ป่วยที่ได้รับพิษเรื้อรังจาก organic mercury โดยจะมีอาการผิดปกติของระบบต่างๆในร่างกาย 3 ระบบที่สำคัญ คือ

1. ระบบทางเดินอาหารผู้ป่วยจะมีอาการออกแสบออกร้อนในปาก การรับรสผิดปกติ ฟันหลุด gingivostomatitis

2. ระบบประสาท พิษที่เกิดนี้เรียกว่า chronic inorganic mercurialism ประกอบด้วย tremor, neurasthenia, erecthism ซึ่ง tremor ที่พบในผู้ป่วยได้รับพิษจากปรอทส่วนใหญ่มักจะเป็นแบบ central intention tremor โดยอาการจะหายไปเวลาหลับ ซึ่งต้องแยกจากสาเหตุสั่นอื่น ๆ ดังแสดงในตารางที่ 12 ในรายที่มีอาการรุนแรงอาจมาด้วยอาการ choreoathetosis และspasmodic ballismus ส่วน neurasthenia นั้นอาการประกอบด้วย อ่อนเพลีย ซึมเศร้า ไวต่อการกระตุ้น อ่อนแรง สำหรับ erethism นั้นมาจากภาษากรีกแปลว่า แดง โดยผู้ป่วยจะมีอาการหน้าแดง

ตารางที่ 12 แสดงสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการสั่นแบบ postural tremor

Drugs	Toxin	Withdrawal state
Amiodarone	Arsenic	Ethanol
Amphetamine	Carbon monoxide	Sedative- hypnotic
Caffeine	Lead	
Cocaine	Mercury	
Corticosteroid	Methylbromide	
TCA	Phencyclidine	
Levodopa		
Lithium		
Phenytoin		
Theophylline		
Valproic acid		

3. ระบบทางเดินปัสสาวะ ผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีอาการเลยก็ได้ บางรายจะบวมจากภาวะ proteinuria, hypoalbuminuria และ nephrotic syndrome ในผู้ป่วยรายนี้พบว่ามีอาการทางระบบประสาท โดยผู้ป่วยมาด้วยอาการ Postural tremor และอาการ neurasthenia

ผู้ป่วยบางรายที่มีการตอบสนองไวเกินต่อ mercuric ion ซึ่งเป็น inorganic mercury นั้นผู้ป่วยจะมาด้วยอาการที่เรียกว่า pink disease หรือ acrodynia โดยจะมี erythematous edematous และ hyperkeratosis ของฝ่ามือ ฝ่าเท้าและใบหน้า ผิวหนัง บริเวณที่สัมผัสกับผงปรอทนั้นจะพบว่ามีผื่นสีชมพู ลักษณะผื่นเป็นแบบ morbilliform urticarial vescicular และ hemorrhagic นอกจากนั้นมักจะมีอาการอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น หัวใจเต้นเร็ว กระวนกระวาย เหงื่อออกมาก กลัวแสง มือสั่น ชา อ่อนแรง ซึ่งอาการ acrodynia นั้นมักจะพบในเด็ก สำหรับ short chain alkyl inorganic เป็นชนิดที่ทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทเป็นหลัก ปรอทชนิดนี้ละลายในไขมันได้ดี ทำให้ผ่าน blood brain barrier เข้าไปสมองส่วนกลางและผ่านรกไปสู่ทารกในครรภ์ได้ ในอดีตมีตัวอย่างผู้ป่วยทารกที่เกิดพิษจากปรอทชนิดนี้ เช่น ที่อ่าวมินามาตะ ประเทศญี่ปุ่น ทารกเหล่านี้มีน้ำหนักน้อยกว่าปกติ, muscle tone ลดลง, พัฒนาการช้า, ชัก, หูหนวก, ตาบอด, และการแกร่งของกล้ามเนื้อ

3. การรักษา

การรักษาเบื้องต้นเมื่อได้รับพิษเฉียบพลันขึ้นอยู่กับว่าได้รับปรอททางใด หากได้รับพิษจากทางการสูดดมให้นำผู้ป่วยออกจากบริเวณที่มีไอระเหยของปรอท หากได้รับการปนเปื้อนทางผิวหนังให้ทำความสะอาดผิวหนังด้วยน้ำสะอาดอย่างน้อย 10-15 นาที หากได้รับโดยการรับประทาน ถ้ามาถึงโรงพยาบาลเร็วภายใน 1 ชั่วโมงให้ทำ gastric decontamination กรณีการปนเปื้อนจากการทำงานในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับพิษเรื้อรัง ต้องให้

ผู้ป่วยหยุดงานที่ทำหรือเปลี่ยนงานเพื่อไม่ให้สัมผัสกับปรอทเพิ่มขึ้นการให้ยากลุ่ม chelator มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษเฉียบพลันจาก inorganic mercury โดยให้ dimercaprol (BAL) 5 มก./กก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อและลดลงเป็น 2.5 มก./กก. ทุก 8-12 ชั่วโมงในวันแรกหลังจากนั้นให้ 2.5 มก./กก. ทุก 12-24 ชั่วโมง เป็นเวลา 7-10 วัน จนกว่าอาการจะดีขึ้น BAL ทำให้เกิดผลข้างเคียง เช่น เกิดอาการอักเสบและปวดบริเวณที่ฉีดยา มีพิษต่อไต คลื่นไส้อาเจียน ปวดศีรษะ น้ำมูก-น้ำตาและน้ำลายไหล ปวดกล้ามเนื้อ อาจพบว่ามีความดันโลหิตสูงขึ้นโดยเฉพาะ 15-30 นาทีหลังฉีดยา ฉะนั้นต้องระวังในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง หากผู้ป่วยรับประทานได้อาจให้ BAL ร่วมกับ 2,3 dimercaptosuccinic acid (DMSA, succimer) โดยให้ขนาด 10 มก./กก. แบ่งรับประทาน 3 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน ผลข้างเคียงที่สำคัญของ DMSA คือ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง เหงื่อออกมาก อาจพบได้ในผู้ป่วยที่ได้ยาครั้งแรก สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับพิษเรื้อรัง หรือผู้ป่วยที่ได้รับพิษเฉียบพลันแต่อาการไม่รุนแรง อาจให้การรักษาโดยให้รับประทาน DMSA เพียงอย่างเดียว นอกจาก DMSA แล้ว D-penicillamuine (DPCN) ยังเป็นยาต้านพิษอีกชนิดหนึ่งที่ให้โดยการรับประทานได้ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับพิษทางระบบประสาทจาก methylmercury หรือปรอทในรูปแบบ organic compound อื่นๆ นั้น การรักษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน โดยการให้ chelator ต่างๆ พบว่าไม่ค่อยได้ผล ฉะนั้นในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก methyl mercury มักจะต้องวินิจฉัยได้ในระยะแรกเพื่อป้องกันการเกิดพิษทางระบบประสาท การให้การรักษาด้วย DMSA ขณะนี้ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาเพิ่มเติม

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Bates BA. Mercury. In: Haddad LM, Shanon MW, Winchester JF editors. Clinical management of poisoning and drug overdose. 3rd ed. Philadelphia: W.B.Saunders company, 1998: 750-6.
2. Lewis R. Metals. In: LaDou J, editors. Current occupational & environmental medicine 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2004: 429-59.
3. Sue YJ. Mercury. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewun NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2002: 1239-48.
4. Yip L, Dart RC, Sullivan JB. Mercury. In Sullivan JB, Krieger RG, editors. Clinical environmental health and toxic exposure 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 867-78.

ภาวะพิษจากยาต้านแคลเซียม

(CALCIUM CHANNEL BLOCKERS POISONING)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์

สาขาพิษวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 25 ปี อาชีพก่อสร้าง

อาการสำคัญ: กินยา verapamil (40 mg) 25 เม็ด 30 นาทีก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน: 2 สัปดาห์ก่อนได้รับการวินิจฉัยแยกโรคระหว่าง verapamil sensitive ventricular tachycardia กับ Wolffe-Parkinson-White syndrome รอตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม แพทย์ให้การรักษาด้วย verapamil (40 mg) ผู้ป่วยมีปัญหาทางบ้าน จึงกินยา verapamil ประมาณ 25 เม็ด เมื่อ30 นาทีก่อนมาโรงพยาบาล หลังกินรู้สึกตัวดี ใจสั่นเล็กน้อย ไม่มีหน้ามืด

ประวัติอดีต: เป็น ventricular tachycardia มา 3 ปี

ตรวจร่างกาย: BT 37° C, PR 125 --> 72 /min, RR 20/min, BP 80/50 --> 100/70 mmHg

Good consciousness, others within normal limits

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

Hb 12.3 gm%, Hct 38%, WBC3 10,580/10 cells/mm^3 (N 47%, L 42%), platelet 340,000/103cells/mm^3

BUN/Cr 150/8 mg%, plasma glucose 125 mg%, Na^+ 138, K^+ 4.2, Cl^- 102, HCO^{3-} 19 mEq/L

EKG แรกรับที่ห้องฉุกเฉินเป็น wide QRS complex tachycardia rate ประมาณ 120-130 /min

ได้รักษาด้วยการล้างท้อง ให้ผงถ่านกัมมันต์ 45 กรัม ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ และรับเข้าหอผู้ป่วยหนัก ต่อมาพบ EKG เป็น sinus arrest with accelerated junctional rhythm และมี delta wave ได้ให้ 10% calcium gluconate 10 มล. EKG เปลี่ยนเป็น normal sinus rhythm ต่อมาเกิด junctional rhythm อีกและเปลี่ยนเป็น normal sinus rhythm กลับไปกลับมาเป็นเวลาประมาณ 24 ชั่วโมง แต่ผู้ป่วยรู้สึกตัวดีและสัญญาณชีพเป็นปกติโดยตลอด จึงย้ายไปหอผู้ป่วยปกติ และได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัย Wolffe-Parkinson-White syndrome

ผู้ป่วยรายนี้มีประวัติและอาการแสดงชัดเจนว่าเป็นพิษจาก verapamil ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม calcium channel blockers โดยมี mild transient hypotension และ junctional rhythm ได้รับการดูแลรักษาโดยการล้างท้อง ให้ผงถ่านกัมมันต์ การเฝ้าดูในหอผู้ป่วยหนักและให้การรักษาตามอาการ ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาดี และได้ให้แคลเซียม เพื่อรักษาภาวะ sinus arrest ซึ่งไม่สามารถสรุปได้ว่ามีการตอบสนองเพราะเปลี่ยนเป็น normal sinus rhythm ได้แม้ไม่ได้รับแคลเซียม

Calcium channel blockers (CCBs) เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคของหัวใจและหลอดเลือด โดยใช้เป็นยาขยายหลอดเลือดหัวใจ ควบคุมความดันโลหิตสูง และรักษาหัวใจเต้นผิดจังหวะ ใช้กันอย่างแพร่หลาย แต่สามารถทำให้เกิดความเป็นพิษที่รุนแรงได้ ถ้ารับประทานเป็นจำนวนมาก

CCBs แบ่งตามโครงสร้างออกเป็น 3 กลุ่ม คือ

- กลุ่ม phenylalkylamines ได้แก่ verapamil
- กลุ่ม dihydropyridines ได้แก่ nifedipine
- กลุ่ม benzothiazines ได้แก่ diltiazem

นอกจากนี้ยังมี CCBs ที่อาจเรียกเป็น second generation ที่ออกฤทธิ์ selective ต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดมากกว่ากล้ามเนื้อหัวใจ CCBs เหล่านี้มักใช้เป็นยารักษาความดันโลหิตสูง ได้แก่ amlodipine, nicardipine, nitrendipine ฯลฯ ซึ่งอยู่ในกลุ่ม dihydropyridines ในผู้ป่วยทุกรายที่มีความดันโลหิตต่ำ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองได้ดี แต่สำหรับการให้แคลเซียมรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ มีการตอบสนองแตกต่างกันออกไปในผู้ป่วยแต่ละราย จึงพิจารณาเป็นรายๆไป

การให้แคลเซียมจะเป็น 10% calcium chloride (13.6 mEq/L) 10 มล. หรือ 10% calcium gluconate (4 mEq/L) 30 มล. ให้ทางหลอดเลือดดำช้าๆ ภายใน 5 นาที สามารถให้ซ้ำได้ทุก 10-20 นาทีถ้าผู้ป่วยยังไม่ดีขึ้น ในกรณีที่ให้แคลเซียมหลายๆ ครั้ง ต้องตรวจวัดระดับแคลเซียมในเลือดเพราะอาจมีภาวะ hypercalcemia ได้

การรักษาอื่นๆ ที่อาจได้ประโยชน์ได้แก่ glucagon โดยให้ขนาด 3-10 มก. ทางหลอดเลือดดำทันที และให้ในปริมาณ 1-5 มก/ชม. ทางหลอดเลือดดำซึ่งมีรายงานสามารถรักษาภาวะ myocardial depression จากการเป็นพิษของ verapamil, nifedipine และ diltiazem ได้ โดยสันนิษฐานว่า glucagon จะจับกับ catecholamine-independent receptor และกระตุ้น adenyl cyclase ให้สร้าง intracellular cAMP เพิ่มขึ้น ทำให้มี calcium flux เข้าเซลล์โดยไม่ผ่านทาง calcium channel

นอกจากนี้มีรายงานการให้ 4-aminopyridine เพื่อรักษาภาวะเป็นพิษจาก verapamil โดยที่ 4-amino-pyridine มีฤทธิ์เพิ่ม calcium influx และลด potassium influx

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Pearigen PD, Benowitz NL. Poisoning due to calcium antagonists: Experience with verapmil, diltiazem and nifedipine. Drug Saf 1991;6:408-30.
2. Ramoska EA, Spiller HA, Winter M, Borys D. A 0ne-year evaluation of calcium channel blokcer overdose: Toxicity and treatment. Ann Emerg Med 1993;22:196-200.
3. Kenny J. Treating overdose with calcium channel blockers. Br Med J 1994;308:992-3.
4. Spiller HA, Meyers A, Ziemba T, Riley M. Delayed onset of cardiac arrhythmias from sustained release verapamil. Ann Emerg Med 1991;20:201-3.
5. Morris DL, Goldschlager N. Calcium infusion for reversal of adverse effects of intravenous verapamil. JAMA 1983;249:3212-3.

มีผู้ป่วยสารพิษ
ศูนย์พิษรามาช่วยชีวิตได้

โทรศัพท์ : 0-2201-1083, 0-2354-7272

สายด่วน 1367

ห้องปฏิบัติการพิษวิทยาคลินิก โทรศัพท์ : 0-2419-7317-8

หน่วยข้อมูลยาและพิษวิทยา โทรศัพท์ : 0-2419-7007

เพื่อสุขภาพที่ดี ของคนไทย

เพราะคุณภาพยา ที่ได้มาตรฐานสากล เป็นความมุ่งมั่นอันยิ่งใหญ่
เพื่อดูแลสุขภาพและคุณภาพชีวิตที่ดีของคนไทย ให้ทัดเทียมสากล
ด้วยความรับผิดชอบที่มีมากกว่าผู้ผลิตยา
เราจึงไม่หยุดนิ่ง ที่จะคิดค้น วิจัย สร้างสรรค์นวัตกรรมและคุณภาพยา
ให้ทันทุกสถานการณ์ การเปลี่ยนแปลงของโลก

องค์การเภสัชกรรม
รับผิดชอบชีวิต..ผลิตยาคุณภาพ

GPO
องค์การเภสัชกรรม

www.gpo.or.th

องค์การเภสัชกรรม 75/1 ถนนพระรามที่ 6 ราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 โทร. 0 2203 8000