





**ศูนย์พิษวิทยา**  
(Ramathibodi Poison Center)

ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ  
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี  
มหาวิทยาลัยมหิดล  
โทรศัพท์: 0-2354-7272, 0-2201-1083  
Hotline: 1367  
โทรสาร: 0-2201-1084  
Email: poisrequest@hotmail.com  
Website: PoisonCenter.mahidol.ac.th

**กิจกรรมของศูนย์ฯ**  
( เปิดบริการ 24 ชั่วโมง )

1. ให้บริการทางการแพทย์เกี่ยวกับข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาคลินิก วิธีวินิจฉัย รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเป็นพิษจากยาและสารเคมี แก่แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์และประชาชนทั่วไป ทั้งทางโทรศัพท์ โทรสาร จุดหมาย และ Internet
2. ให้บริการคนข้อมูลเกี่ยวกับยา สารเคมีที่ใช้ในโรงงานอุตสาหกรรม สิ่งแวดล้อม และในบ้านเรือน จากฐานข้อมูลที่มีอยู่ สำหรับรายละเอียดของฐานข้อมูลที่มีติดต่อกับเจ้าหน้าที่ของศูนย์ฯ
3. ให้บริการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ตรวจหาสารพิษ โลหะหนัก รวมทั้งการวัดระดับยาในเลือด
4. ให้การรักษาและรับโอนย้ายผู้ป่วยภาวะเป็นพิษที่มีอาการหนัก หรือมีปัญหาซับซ้อน หรือต้องได้รับยาต้านพิษ
5. จัดทำจูลสารพิษวิทยา (Poison and Drug Information Bulletin) เพื่อเผยแพร่ข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาทุก 3 เดือน ท่านที่สนใจสมัครสมาชิก ติดต่อได้ที่ศูนย์ฯ

**บรรณาธิการ**

ศาสตราจารย์นายแพทย์สมิง เก้าเจริญ

**กองบรรณาธิการ**

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์  
จาวรพรรณ ศรีอาภา  
อัจฉรา ทองภู  
สุนันท์ วงศ์วิระกร  
ภาณี ฤทธิเลิศ  
ศศิณันท์ ศิริภรณ์พัฒน์  
โสพิณ อามาตรทัศน

# จูลสารพิษวิทยา

## สมัครสมาชิกจูลสาร

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

หรือ 250 บาท/3ปี

ชื่อ.....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....

ตำแหน่ง/หน้าที่รับผิดชอบ.....

ตั้งแต่วันที่.....ปีที่.....

เป็นเวลา:

1 ปี 100 บาท

2 ปี 150 บาท

3 ปี 250 บาท

จ่ายโดย โอนเข้าบัญชีออมทรัพย์

หน่วยเภสัชวิทยาคลินิกและพิษวิทยา

เลขที่บัญชี 026-446187-8

ธนาคารไทยพาณิชย์ สาขารามาธิบดี

เป็นเงิน..... บาท

(กรุณาส่งสำเนาการโอนแนบมาด้วย)

45523 3 01 25 ปี

# ภาวะเป็นพิษจากดิจิทาลิส (digitalis intoxication)

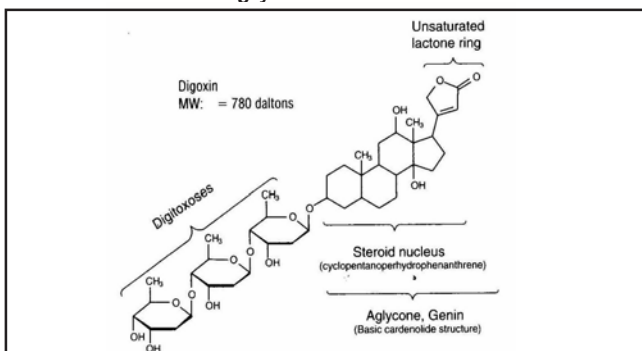
แพทย์หญิง อภิชญา แสงกาญจนวนิช แพทย์ประจำบ้านสาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า  
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วินัย นานานุกูล



รูปที่ 1 ดอก foxglove

Digitalis เป็นยาในกลุ่ม cardiac glycosides ถูกค้นพบโดย William Withering ใน ค.ศ. 1785 เป็นสารซึ่งสกัดจากใบ foxglove (*Digitalis purpurea*) มีฤทธิ์เพิ่มการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ในอดีต digoxin เป็นยาที่นิยมใช้ เพื่อรักษาภาวะบวม หัวใจเต้นผิดปกติ และภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง แต่เนื่องจากเป็นยาที่มีดัชนีในการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) ทำให้มีอุบัติการณ์การเกิดพิษ และการเสียชีวิตสูง ปัจจุบันจึงมีความนิยมใช้ยาลดลง จากการศึกษาของ "digitalis investigators group (DIG)" พบว่ายา digitalis ไม่มีผลลดอัตราการตายจากภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure, CHF) อย่างมีนัยสำคัญ จึงแนะนำให้ใช้ยาเฉพาะในผู้ป่วย CHF ที่มีภาวะ atrial fibrillation with rapid ventricular response เท่านั้น

## โครงสร้างของ cardiac glycosides



รูปที่ 2 โครงสร้างของสาร cardiac glycosides

ประกอบด้วย 3 ส่วนหลัก คือ

1. Steroid nucleus หรือ steroid skeleton
2. Unsaturated lactone ring ต่อกับคาร์บอนตำแหน่งที่ 17 ของ steroid nucleus

### 3. Deoxy sugar

โครงสร้างส่วน unsaturated lactone ring ของ cardiac glycosides ช่วยในการแบ่งกลุ่มออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1. Cardenolides พบในพืชชั้นสูงโดยเฉพาะวงศ์ Apocynaceae, Digitalis spp, Asclepiadaceae

2. Bufanolides พบในพืชวงศ์ Liliaceae, Ranunculaceae และสารใน secretion ของคางคกด้วย

### เภสัชจลนศาสตร์

สาร cardiac glycoside จากพืชตระกูล digitalis มีสูตรเคมีคล้ายคลึงกันกว่า 30 ชนิด ทั้งหมดสามารถตรวจพบในเลือดได้ โดยมีความแตกต่างกันตรงการดูดซึมยา การกระจายตัวของยา และการกำจัดยา ทำให้ระยะเวลาที่เริ่มออกฤทธิ์ (onset) และระยะเวลาที่ออกฤทธิ์ (duration) แตกต่างกันไป เช่น ดิจิโทกซิน (digitoxin) จะเริ่มออกฤทธิ์ 6-12 ชั่วโมง มีฤทธิ์สูงสุด (peak activity) ที่ 6-12 ชั่วโมง ในขณะที่ดิจ็อกซิน (digoxin) onset 1.5-6 ชั่วโมง และมี peak activity 4-6 ชั่วโมง ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ digoxin ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ digoxin

Bioavailability	60 to 80% (oral)
Volume of distribution (Vd)	4-10 L/kg
Protein binding	25%
Metabolism	Hepatic (16%)
Excretion	Renal
Half-life	36 to 48 hours (patients with normal renal function) 3.5 to 5 days (patients with impaired renal function)

เนื่องจากยามี half-life ค่อนข้างยาว ดังนั้น ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดปกติเป็นประจำทุกวัน จะต้องใช้เวลาประมาณ 1 สัปดาห์ (4-5 เท่าของ half-life) กว่าที่ยาจะถึงระดับคงที่ (steady state) ในการนี้ผู้ป่วยไม่เคยได้รับยามาก่อนและแพทย์ต้องการให้ระดับยาในเลือดขึ้นถึงระดับเป้าหมายโดยเร็ว จำเป็นต้องเริ่มให้ยาในขนาดสูงเป็น loading dose ก่อน โดยแบ่งขนาดยาที่คำนวณได้ให้ทุก 6 ชั่วโมงใน 24 ชั่วโมงแรก แล้วตามด้วยการให้ยาอย่างต่อเนื่องวันละครั้งตามปกติ (maintenance dose)

การเริ่มให้ยาในขนาดสูงดังกล่าวมีชื่อเรียกเฉพาะว่า “digitalization” ซึ่งอาจจะให้ยาทางการรับประทานหรือทางหลอดเลือดดำก็ได้

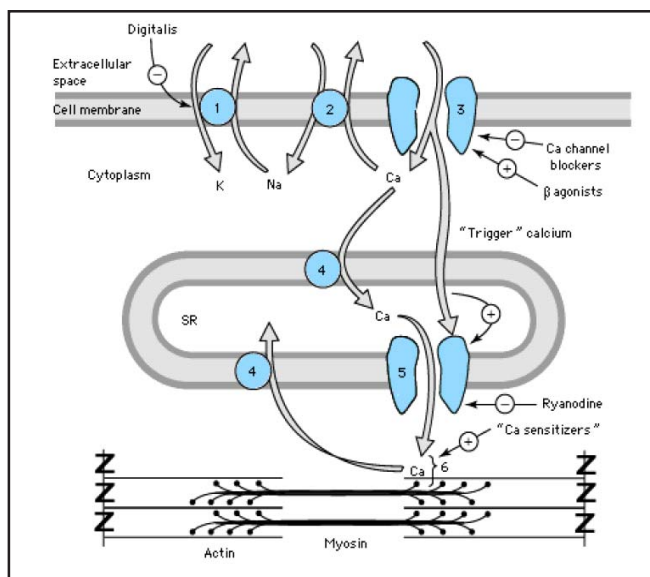
ในผู้ป่วยบางรายยาที่รับประทานเข้าไปอาจถูกทำลายโดยแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ ดังนั้น ยาปฏิชีวนะบางชนิดอาจเพิ่มระดับยา นอกจากนี้ digoxin มีปริมาตรการกระจายตัวในร่างกาย (Vd) สูง จึงไม่สามารถเร่งการขับออกโดยวิธีใดๆได้

### กลไกการออกฤทธิ์ของยา

#### ผลต่อหัวใจ มี 2 อย่าง คือ

1. ฤทธิ์โดยตรงต่อเซลล์หัวใจ (direct effect) digoxin มีผลเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจโดยยับยั้งเอนไซม์  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$  ที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ของกล้ามเนื้อหัวใจ (รูปที่ 3) ที่ใช้ในการปั๊มโซเดียม ( $\text{Na}^+$ ) ออกจากเซลล์แลกกับโปแตสเซียม ( $\text{K}^+$ ) เข้าเซลล์ เมื่อเอนไซม์นี้ถูกยับยั้งทำให้  $\text{Na}^+$  ภายในเซลล์สูงขึ้นมีผลยับยั้งขบวนการ  $\text{Na}^+\text{Ca}^{2+}$  exchange และกระตุ้น sarcoplasmic reticulum (SR) ให้ปล่อยแคลเซียม ( $\text{Ca}^{2+}$ ) ออกมาภายในเซลล์ จนในที่สุดทำให้ระดับ  $\text{Ca}^{2+}$  ในเซลล์สูงขึ้น

ผลการเปลี่ยนแปลงทางต้นไฟฟ้าของหัวใจต่อ ventricle และ purkinje fiber ทำให้ action potential duration (APD) และ effective refractory period (ERP) ยาวขึ้นในช่วงแรกหลังจากนั้นจะสั้นลงเนื่องจากการสะสมของแคลเซียมในเซลล์ ถ้าขนาดยาเพิ่มขึ้น  $\text{Ca}^{2+}$  จะเพิ่มขึ้นตามจนทำให้เกิดพิษจากยาได้คือเกิด delay after depolarization แต่ผลนี้ไม่เกิดที่หัวใจห้องบน (atrium) เพราะมีการกระตุ้นประสาทเวกัสของ digoxin มากมาย



รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของ digoxin และยาอื่นๆต่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ หมายเลขแสดงถึงตำแหน่งที่ยาต่างๆสามารถออกฤทธิ์

หมายเลข 1 แสดง  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$  pump หมายเลข 2 แสดง  $\text{Na}^+\text{Ca}^{2+}$  exchanger

หมายเลข 3 แสดง voltage-gated  $\text{Ca}^{2+}$  channel หมายเลข 4 แสดง  $\text{Ca}^{2+}$  transporter ที่ทำหน้าที่เก็บ  $\text{Ca}^{2+}$  เข้าสู่ SR

หมายเลข 5 แสดง  $\text{Ca}^{2+}$  channel ที่อยู่บนบริเวณ membrane ของ SR ทำหน้าที่ปล่อย  $\text{Ca}^{2+}$  เมื่อมี activator  $\text{Ca}^{2+}$  มากกระตุ้น

หมายเลข 6 แสดง actin-topomyosin complex

2. ฤทธิ์ทางอ้อม (indirect effect) การออกฤทธิ์ผ่านประสาทเวกัส มีผลเป็น parasympathomimetic มีผลเฉพาะที่ SA node, atrium, AV node ลดการสร้างสัญญาณไฟฟ้าจึงลดอัตราการเต้นของหัวใจ

#### ผลต่ออวัยวะอื่น

1. ระบบทางเดินอาหาร ทำให้คลื่นไส้อาเจียน ซึ่งเป็นผลจากการกระตุ้นศูนย์การอาเจียน (chemoceptor trigger zone) ในสมองและผลโดยตรงในการระคายเคืองต่อเยื่อบุทางเดินอาหาร

2. ระบบประสาท การกระตุ้นระบบประสาทเวกัสในสมองทำให้มีอาการมองเห็นที่ผิดปกติเกิดจากฤทธิ์ของ digoxin ต่อ optic nerve

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเป็นพิษของ digitalis

Renal insufficiency
Heart disease
Congenital heart disease
Ischemic heart disease
Congestive heart failure
Myocarditis
Electrolyte imbalance
Hypokalemia or hyperkalemia
Hypomagnesemia
Hypercalcemia
Alkalosis
Hypothyroidism
Sympathomimetic drugs
Cardiotoxic co-ingestion
Beta-blockers
Calcium channel blockers
Tricyclic antidepressants
Drug interactions
Quinidine, amiodarone
Erythromycin
Verapamil, diltiazem, nifedipine
Captopril
Elderly woman

3. ไต เป็นผลมาจากการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจส่งผลให้มี cardiac output มากขึ้น ทำให้มีปัสสาวะมากขึ้น

4. Digoxin ทำให้เกิด gynecomastia ในผู้ชายและ galactorrhea ในผู้หญิง เพราะมีลักษณะโครงสร้างเป็นสเตียรอยด์คล้ายฮอร์โมนเพศ

### กลไกการเกิดพิษ

ปัจจัยที่ก่อให้เกิดพิษเกิดจากความเปลี่ยนแปลง 2 ชนิด คือ

#### 1. การเปลี่ยนแปลงตามเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic change)

มักจะเกิดจากขบวนการกำจัดยาลดลงไป พบได้บ่อยในกรณีของ digoxin ซึ่งส่วนใหญ่จะถูกกำจัดออกทางไต หากผู้ป่วยมีการทำงานของไตลดลงแต่ยังคงได้รับยาในขนาดปกติก็จะเกิดภาวะเป็นพิษเช่นนี้ได้ การรับประทานยา digoxin เกินขนาดก็ทำให้เกิดพิษได้เช่นเดียวกัน ซึ่งโดยทั่วไปผู้ป่วยที่มีภาวะพิษจะตรวจวัดระดับยาในเลือดได้สูงกว่า therapeutic range และภาวะระดับ  $\text{K}^+$  ในเลือดสูงกว่า 5.5 mEq/L มักสัมพันธ์กับการเกิดพิษที่รุนแรง



## 2. การเปลี่ยนแปลงด้านเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic change)

เกิดจากการที่ร่างกายมีการตอบสนองหรือไวต่อยามากกว่าปกติ ทำให้สามารถเกิดภาวะเป็นพิษจากยาได้แม้อยู่ในระดับยาที่ปกติ ภาวะที่จะทำให้เกิดการตอบสนองต่อยามากกว่าปกติ (ตารางที่2) ที่พบบ่อยๆ ทางเวชปฏิบัติ ได้แก่ ภาวะ hypokalemia ซึ่งอาจจะเกิดจากยาขับปัสสาวะ ที่มักจะใช้ร่วมกันในการรักษา

### ปฏิกิริยาต่อกันของยา (Drug interaction) (ตารางที่ 3)

ยาที่เพิ่มระดับยา digoxin ในเลือด ได้แก่ carvedilol, quinidine, verapamil, amiodarone และ telmisartan

ยาที่ลดระดับยา ได้แก่ salbutamol, rifampicin, sucralfate และ cholestyramine

### อาการและอาการแสดง

#### 1. ผลต่อหัวใจ

ยามีฤทธิ์ทำให้หัวใจเต้นช้าลง ลักษณะ EKG เป็น prolong PR interval, short QTc มี ST segment และ T wave ตรงข้ามกับ QRS โดย ST segment ดังกล่าวเรียก "scoop" ถ้าเกิดเป็นพิษจะเกิดภาวะ delay after depolarization ทำให้หัวใจห้องล่างเต้นด้วยตัวเอง (ectopic beat) เกิดเป็น premature ventricular contraction ซึ่งเป็นลักษณะ EKG ที่พบบ่อยเมื่อเกิดพิษ และถ้าเป็นพิษรุนแรงจะเกิด ventricular tachyarrhythmias ส่วนผลต่อ AV node ทำให้การนำไฟฟ้าลดลงมากจนอาจหยุดนำสัญญาณ (complete heart block) ได้

ลักษณะเฉพาะของ EKG ที่บ่งชี้ว่าอาจเกิดพิษของยา digoxin คือ bidirectional ventricular tachycardia, atrial tachycardia ร่วมกับ high degree AV block แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มี EKG ที่เป็นลักษณะเฉพาะที่บอกถึงภาวะเป็นพิษของยา

### ตารางที่ 3 ปฏิสัมพันธ์กับยาตัวอื่นๆ

ยา	กลไกการเกิด	ระดับ digoxin ที่เพิ่มขึ้น
<b>Drug interactions ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทาง pharmacokinetics*</b>		
Quinidine, verapamil, amiodarone, procafenone	ลดการขจัด digoxin ทางไต, ลด Vd ของ digoxin หรือทั้งสองอย่าง	70-100%**
Captopril, diltiazem, nifedipine, nitrendipine	ลดการขจัด digoxin ทางไตหรือลด Vd ของ digoxin	แตกต่างกันไป
Erythromycin, tetracycline, omeprazole	เพิ่มการดูดซึมของ digoxin	40-100%
<b>Drug interactions ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ pharmacodynamics</b>		
Beta-blockers, verapamil, diltiazem, flecainide, disopyramide	ลดการสร้างสัญญาณไฟฟ้าจาก SA node และลดการนำไฟฟ้าผ่าน AV nodes หรือลด automaticity	-
Thiazides, loop diuretics	ลดระดับ K <sup>+</sup> ในเลือดและเนื้อเยื่อ ทำให้ automaticity เพิ่มขึ้น และยังเสริมการยับยั้ง Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> ATPase	-
Sympathomimetics	เพิ่ม automaticity	-

\*ยาบางชนิด เช่น cholestyramine, kaolin-pectin, neomycin, sulfasalazine, antacid, albuterol มีผลลดระดับ digoxin ในเลือด

\*\*ถ้าต้องใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับ digoxin แนะนำให้ลดขนาดของ digoxin ลงครึ่งหนึ่ง

Bradycardia ในภาวะพิษเฉียบพลันมีการตอบสนองกับการรักษาด้วย atropine (atropine-responsive bradydysrhythmia) แต่ที่พบในภาวะพิษเรื้อรังมักไม่ค่อยตอบสนองต่อ atropine (atropine-unresponsive bradydysrhythmia)

### 2. ระบบอื่น ๆ

#### ภาวะพิษเฉียบพลัน

อาการแสดงของระบบประสาทมีตั้งแต่สับสน ซึมลง ซึมเศร้า อารมณ์เปลี่ยนแปลง อ่อนเพลีย มึนงง อาการของระบบทางเดินอาหาร คือ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร น้ำหนักลด โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต

#### ภาวะพิษเรื้อรัง

อาการคล้ายภาวะเฉียบพลันแต่ผู้ป่วยอาจเห็นสีติดปกติไป เนื่องจากยา มีผลต่อเรตินา คือทำให้เห็นเป็นสีเหลืองเขียว อาจมีสายตาทะมึนหรือเห็นแสงเป็นรัศมีรอบๆวัตถุได้ และอาจมีชักได้

จะเห็นว่าอาการของแต่ละระบบนั้นเป็นอาการหรืออาการแสดงที่ไม่จำเพาะสามารถเกิดขึ้นได้จากภาวะต่างๆมากมาย ไม่เฉพาะแต่จาก digitalis intoxication เท่านั้น แต่เราจะคิดถึงว่าเป็น digitalis intoxication ก็เมื่อมีอาการของหลายๆระบบรวมกัน อาการหรืออาการแสดงที่สำคัญที่ทำให้เราต้องคิดถึงภาวะนี้มากขึ้น คือการเห็นสิ่งต่างๆเป็นสีเหลือง หรือการที่ล้มหวะ การเต้นของหัวใจซึ่งจากเดิมเป็น AF กลับมาเป็นสม่ำเสมอ และเต้นช้าลงต่ำกว่า 60 ครั้ง/นาที

### ตารางที่ 4 สรุปความแตกต่างระหว่างภาวะพิษเฉียบพลันและเรื้อรัง การวินิจฉัย

ภาวะ digitalis intoxication นั้น เป็นการวินิจฉัยโดยอาศัยข้อมูลทางคลินิกเป็นหลัก (clinical diagnosis) แต่เนื่องจากอาการและอาการแสดงที่พบ ไม่ได้มีความจำเพาะต่อภาวะ digitalis intoxication เท่านั้น

**ตารางที่ 4** ความแตกต่างระหว่างพิษเรื้อรังกับพิษเฉียบพลัน

Chronic	Acute
Higher mortality (LD <sub>50</sub> = 6 mg/mL)	Lower mortality
Potassium level normal or low	Potassium level normal or high
Ventricular dysrhythmias more common	Bradycardia and ateroventricular block more common
Usually early patients	Usually younger patients
Often need Fab fragment therapy	Often do well without Fab ( <i>caution</i> : many exceptions)
Underlying heart disease increase morbidity and mortality	Absence of heart disease decreases morbidity and mortality

จึงต้องมีหลักฐานอื่นช่วย ระดับยาที่สูงจะช่วยยืนยันการวินิจฉัย หากผู้ป่วยมีอาการเข้าได้กับภาวะพิษของ digitalis ร่วมกับระดับยาในเลือดมากกว่า 2 ng/mL จะช่วยยืนยันการวินิจฉัย แต่ถ้ระดับยาที่ไม่สูงก็ไม่ได้ทำให้ตัดภาวะนี้ออกไป เกณฑ์สำคัญในการยืนยันการวินิจฉัยอีกวิธีคือ ผู้ป่วยมีอาการที่เข้าได้กับ digitalis intoxication เมื่อหยุดยาแล้วดีขึ้น (dechallenge) และเมื่อได้รับยาแล้วเกิดอาการขึ้นอีก (challenge) หลักการนี้เป็นหลักการเดียวกับที่ใช้วินิจฉัยภาวะไม่พึงประสงค์จากยา แต่ไม่สามารถทำได้เสมอไป

**การรักษา**

**1. การรักษาแบบประคับประคอง**

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาระบบหัวใจและการหายใจ ผู้ป่วยควรได้รับการ monitor EKG และตรวจ electrolytes ในเลือด

- ถ้ามีภาวะ hyperkalemia รักษาด้วยการให้ sodium bicarbonate และ/หรือ glucose ร่วมกับ insulin ทางหลอดเลือดดำ (IV)

- ถ้ามีภาวะ bradycardia หรือ AV block รักษาด้วยการให้ atropine ขนาดที่ใช้ในผู้ใหญ่ 0.5-1 mg หรือในเด็กให้ 0.02 mg/kg ทาง IV ให้ซ้ำได้ทุก 5 นาที (มากที่สุด 3 mg/kg (0.04 mg/kg) ในผู้ใหญ่ และ 1 mg/kg ในเด็ก)

- ถ้ามีภาวะ ventricular arrhythmias รักษาด้วยการให้ lidocaine ขนาดที่ให้ในผู้ใหญ่ 1-1.5mg/kg หรือในเด็กให้ 1mg/kg ทาง IV แลวดต่อด้วย 20-50mcg/kg/min

การรักษาด้วย cardiac pacemaker จะทำในกรณีที่การรักษาด้วยยาไม่ได้ผล

**2. การลดการดูดซึมสารพิษ (decontamination)**

ไม่แนะนำให้ล้างท้อง (gastric lavage) เพราะอาจกระตุ้นระบบประสาทเวกัส แต่สามารถให้ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) ได้

**3. การเพิ่มการกำจัดสารพิษจากร่างกาย (enhanced elimination)**

การให้ผงถ่านกัมมันต์ซ้ำๆ (multiple dose activated charcoal) 1 gm/kg body weight ทุก 2-4 ชั่วโมงติดต่อกันสามารถช่วยดึงยาจาก enterohepatic circulation ได้

**4. ยาต้านพิษ (Antidote)**

Digoxin-specific antibody (Fab fragment) เป็นส่วนของ Fab fragment ของ antibody ต่อยา digoxin ได้จากการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่เฉพาะเจาะจงต่อ digoxin ที่สร้างในแกะ ซึ่งภูมิคุ้มกันที่สร้างขึ้นนี้

สามารถจับกับ digoxin, digitoxin และ cardiac glycoside ตัวอื่นได้ Fab fragment ใช้รักษาภาวะพิษจากยา digoxin โดยจะจับกับ cardiac glycoside แล้วทำให้หมดฤทธิ์ จากนั้นสารประกอบที่เกิดขึ้นใหม่จะถูกขับออกทางไต โดยมี half-life ประมาณ 16-20 ชั่วโมง อาการพิษจากยา digoxin ในผู้ป่วยจะเริ่มดีขึ้นหลังจากได้ Fab fragment ไปแล้วประมาณ 30-60 นาที และจะหายโดยสิ้นเชิงภายใน 3 ชั่วโมง ผลข้างเคียงที่อาจพบได้บ่อยได้แก่ การเกิด K<sup>+</sup> ในเลือดต่ำ (ประมาณร้อยละ 4) โดยอาจเกิดร่วมกับ dysarrhythmia หรืออาจเกิดอาการทางระบบทางเดินอาหารร่วมด้วยได้ อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบัน Fab fragment จัดเป็นยากำพร้า ยังไม่มีการนำมาใช้ในประเทศไทย

**ข้อบ่งใช้ Fab fragment**

**ภาวะเป็นพิษเฉียบพลัน**

1. รับประทานยาในขนาดมากกว่า 10 mg ในผู้ใหญ่หรือ 4 mg ในเด็ก
2. มีระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงกว่า 5 mEq/L
3. มีระดับยาหลังรับประทานไปแล้ว 6 ชั่วโมง สูงกว่า 10 ng/mL

**ภาวะพิษเรื้อรัง**

1. มีระดับยามากกว่า 10 ng/mL
2. มีอาการแสดงของภาวะพิษที่รุนแรง ได้แก่
  - ventricular arrhythmias
  - progressive bradycardia
  - 2<sup>nd</sup> หรือ 3<sup>rd</sup> degree AV block ที่ไม่ตอบสนองต่อ atropine
  - มีภาวะความดันโลหิตต่ำที่ไม่ได้ด้วยการรักษาอื่นๆ

**เอกสารประกอบการเรียบเรียง**

1. AHA: American Heart Association & International Liaison Committee on Resuscitation. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation 2000; suppl 8:1-383.
2. Ahmed A, Waagstein F, Pitt B, White M., Zannad F, Young JB. et al. Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. Am J Cardiol. Jan 1,2009;103(1):82-7.
3. Dewick PM. Cardioactive glycosides. In: Dewick PM editor. Medicinal natural products : a biosynthetic approach. 2<sup>nd</sup> ed. New York: John Wiley & Sons; 2002:241-52.

4. Howland MA. digoxin-specific antibody fragments (Fab). In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 6<sup>th</sup> ed. New York: Appleton & Lange; 1998:801-7.

5. Kelly RA, Smith TW. Pharmacological treatment of heart failure. In: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: The McGraw-Hill; 1996: 809-38.

6. Latifi S, Lidsky K, Blumer JL. Pharmacology of inotropic agents in infants and children. Prog Pediatr Cardiol 2000 Nov 4; 12(1): 57-79.

7. Lewin NA. Cardiac glycosides. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 6<sup>th</sup> ed. New York: Appleton & Lange; 1998:791-800.

8. Linden CH. Digitalis glycosides. In: Ford MD, Delaney KA, Ling LS, Erickson T, editors. Clinical Toxicology. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001:379-90.

9. Park MK. Use of digoxin in infants and children, with specific emphasis on dosage. J Pediatr. June 1986; 108(6): 871-7.

10. Roberts DJ. Cardiovascular drugs. In: Walls R, Hockberger R, Marx J, editors. Rosen's Emergency Medicine concepts and clinical practice. 7<sup>th</sup> ed. Mosby: Elsevier; 2010:1978-80

11. Woolf AD, Wenger T, Smith TW, Lovejoy FH. The use of digoxin-specific Fab fragments for severe digitalis intoxication in children. N Engl J Med 1990; 326: 1739-44.



## Salicylate Poisoning

นพ.อภิชาติ ประดองศิลป์ แพทย์ประจำบ้านเวชศาสตร์ฉุกเฉิน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี  
ศาสตราจารย์นายแพทย์สมิง เกาเจริญ

Acetylsalicylic acid หรือที่รู้จักกันในชื่อ aspirin จัดเป็นยาแก้ปวดลดไข้ที่รู้จักกันโดยทั่วไป นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติป้องกันการเกาะตัวของเกล็ดเลือด (antiplatelet aggregation) จึงมีการนำมาใช้ในการป้องกันโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และโรคหลอดเลือดในสมองตีบ ทำให้เป็นยาที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย สาร salicylate ยังพบได้ในรูปแบบอื่น ๆ อาทิ เป็นส่วนประกอบของยา Pepto-Bismal, OTC (ยาห้ามใจ) หรือกลุ่มยาที่ใช้เฉพาะที่ methylsalicylate เช่น น้ำมันมดยาทาแก้ปวด

Salicylate poisoning จึงพบได้บ่อย เนื่องจากเป็นส่วนประกอบในบางผลิตภัณฑ์ซึ่งไม่ได้อยู่ใน prescription การรับประทานติดต่อกันเป็นระยะเวลานานก็อาจทำให้เกิดภาวะพิษได้ ปัจจุบันพบอุบัติการณ์ลดลงจากเดิม เพราะบรรจุกฎที่ปลอดภัยมีการใช้ NSAIDs และ acetaminophen มากขึ้น และมีการหลีกเลี่ยงการใช้ aspirin ในเด็ก เพื่อลดการเกิดภาวะ Reye's syndrome

### Pharmacokinetics (เภสัชจลนศาสตร์)

Salicylic acid esters มี 2 ชนิด คือ phenolic esters เช่น aspirin และ carboxylic acid esters (รวมถึง methylsalicylate, phenyl-salicylate และ glycosalicylate) จากการศึกษาส่วนใหญ่จะเกี่ยวกับ phenolic esters เช่น aspirin หรือที่รู้จักกันในชื่อ acetylsalicylic acid

### Absorption (การดูดซึม)

Salicylate จะถูกดูดซึมโดย passive diffusion ที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก การดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกาย ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยโดยทั่วไปขนาดที่ใช้ในการรักษา (therapeutic dose) ระดับยาจะสูงสุดที่ 1/2 -1 ชั่วโมง แต่ถ้าวินิจฉัยเกินขนาด (overdose) การดูดซึมจะช้าลง ระดับยาสูงสุดที่ 4-6 ชั่วโมงหรือนานกว่านั้น นอกจากนี้รูปแบบของยา เช่น แบบเม็ดเคลือบ (enteric-coated) ผลจากยาที่ทำให้เกิด pylorospasm, pyloric stenosis gastric outlet obstruction หรือ bezoar formation ยังมีผลให้การดูดซึมของยาช้าลงอีกด้วย

ส่วนภาวะพิษจาก salicylate ที่ใช้เฉพาะที่พบได้บ่อยมาก เนื่องจากการดูดซึมผ่านผิวหนังเป็นไปอย่างช้าๆ แต่เป็น methylsalicylate จะดูดซึมทางเดินอาหารได้ดี ดังนั้นหากรับประทาน 98% methylsalicylate เพียง 1 ml จะมีความเข้มข้นเท่ากับได้รับ acetylsalicylic acid 1.4 g

### Distribution (การกระจายของยา)

เมื่อ salicylate เข้าสู่ร่างกายจะจับกับอัลบูมิน (protein binding) โดยที่ขนาดรักษาจะจับกับอัลบูมินได้ดี กล่าวคือเมื่อมีระดับยาในเลือด 10 mg/dL ยาจะถูก bound ได้ถึง 90% แต่เมื่อระดับยาในเลือดมากขึ้นจนเกินขนาด เช่น ระดับยาในเลือด 40 mg/dL จะเกิด saturated of albumin ยาจะถูก bound เพียง 76% ซึ่ง salicylate มีค่า volume of distribution (Vd) 0.2 L/kg

**Metabolism and Elimination (การเมทาบอลิซึม และการขจัดออกของยา)**

Salicylate ถูก conjugation ด้วย glycine และ glucuronides ที่ตับ และถูกขับออกทางปัสสาวะ โดยมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ประมาณ 2-4 ชั่วโมง แต่ถ้ายาเกินขนาดปกติ การกำจัดยาจะเปลี่ยนจาก first-order kinetic ไปเป็นแบบ zero-order kinetic ทำให้ค่าครึ่งชีวิตนานเกิน 20 ชั่วโมงได้ โดยประมาณ

- 10% ถูกขับออกในรูปแบบเดิม free salicylic acid
- 75% ถูกขับออกในรูป salicyluric acid
- 10% ถูกขับออกในรูป salicylic phenolic glucuronide
- 5% ถูกขับออกในรูป acylglucuronide
- 1% ถูกขับออกในรูป gentisic acid

**Pathophysiology (พยาธิสรีรวิทยา)**

Salicylate poisoning มีกลไกการเกิดดังนี้

-กระตุ้นศูนย์ควบคุมการหายใจ (respiratory center) ในก้านสมอง (brain stem) ทำให้เกิดภาวะ hyperventilation และ respiratory alkalosis ตามมา

-เกิดการสะสมของ sulfuric และ phosphoric acid ทำให้การทำงานของไตบกพร่อง

-รบกวนกระบวนการของ Kreb's cycle ยับยั้งเอนไซม์ dehydrogenase ลดการสร้าง ATP

-Uncouple oxidative phosphorylation เกิดการสะสมของ pyruvic และ lactic acid ทำให้เกิด heat production และมีความต้องการพลังงานมากขึ้น เกิดการสลายไกลโคเจนและไขมัน (glycogenolysis และ lipolysis) ได้ ketone และเกิดภาวะ hyperglycemia

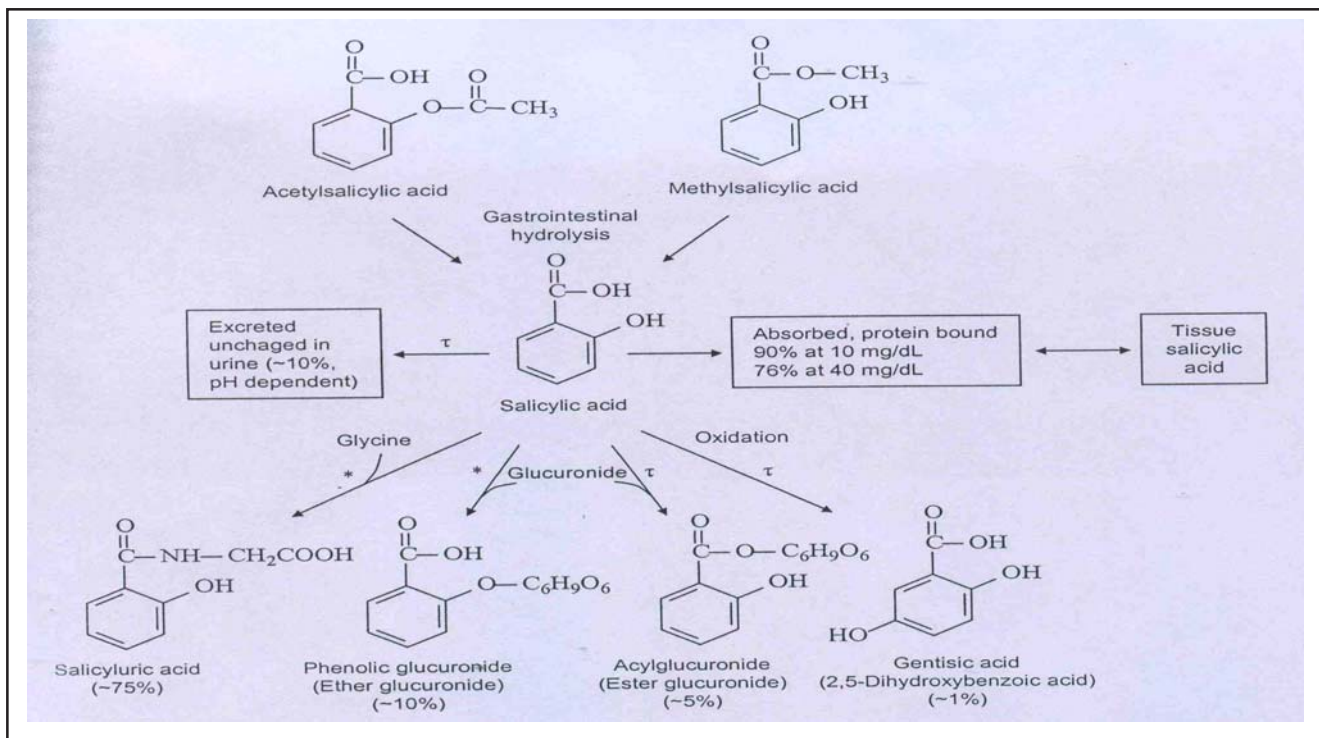
-ผลรวมของกระบวนการต่างๆนี้ คือ เกิด wide anion gap metabolic acidosis

**Toxicity (ภาวะพิษ)**

พบได้ทั้งแบบการได้รับยาเกินขนาดแบบเฉียบพลัน (acute overdose) และแบบเรื้อรัง (chronic intoxication) ซึ่งในแบบหลังนี้ มักได้รับการวินิจฉัยล่าช้า ส่วนมากพบในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่มีการใช้ยาเป็นเวลานานติดต่อกัน ในกลุ่มโรคเรื้อรัง อาทิ โรคข้ออักเสบ (arthritis) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) เป็นต้น หรือมี salicylate เป็นส่วนประกอบอยู่ในผลิตภัณฑ์ รวมถึงมีความบกพร่องในการทำงานของตับหรือไต

นอกจากนี้ภาวะพิษแบบเรื้อรังในผู้สูงอายุบางครั้งอาจวินิจฉัยผิดพลาดหรือล่าช้าเนื่องจากมีโรคหรืออาการทางกายอื่นอยู่ที่ทำให้เกิดอาการคล้ายกัน อาทิเช่น delirium, dementia, encephalopathy, sepsis, alcoholic ketoacidosis, respiratory failure หรือ cardiopulmonary disease โดยเฉพาะ congestive heart failure, pulmonary edema และ unstable angina ซึ่งทำให้เกิด morbidity และ mortality เพิ่มขึ้น

**รูปที่ 1** Salicylate metabolism. At excessive doses, the mechanisms of salicylic acid metabolism are overload, leading to increased tissue binding decreased protein binding, and increase excretion of unconjugated salicylic acid. \* = Michaelis-Menten kinetics; t = first order kinetic.



ที่มา: Flomenbaum NE. Salicylates. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 8<sup>th</sup>ed. New York: McGraw- Hill;2006;550-64.



**ตารางที่ 1** Clinical manifestation

System	Clinical manifestation
Gastrointestinal	nausea, vomiting, hemorrhagic gastritis, decreased motility, pylorospasm
Cardiovascular	tachycardia (response to hypovolemia and hyperthermia)
Respiratory	hyperpnea, tachypnea, noncardiogenic pulmonary edema, respiratory alkalosis
Hepatic	altered glucose metabolism, abnormal liver enzymes
Renal	proteinuria, tubular damage, acute renal failure, NaCl and water retention
Hematologic	Hypoprothrombinemia, inhibition of factor V, VII, X or platelet dysfunction
CNS	agitation, confusion, lethargy, seizure, cerebral edema, hyperthermia
Endocrine/ Metabolic	hypo/hyperglycemia, acid-base and electrolyte disturbance, diaphoresis
Other	tinnitus, hearing loss

**Diagnosis and Investigation**

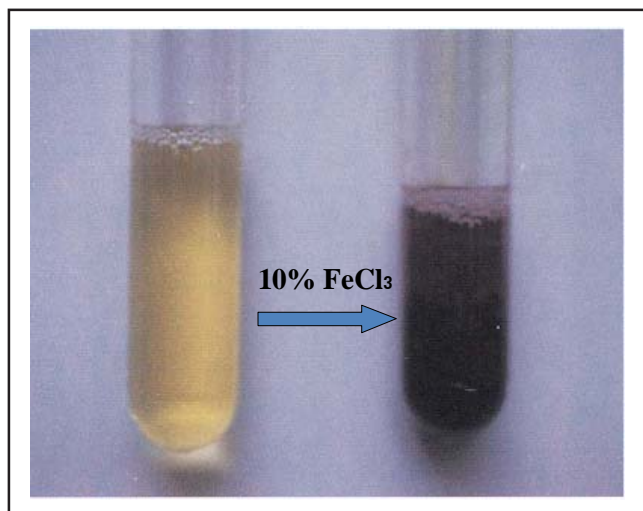
**History :**

Acute toxic dose > 150 mg/kg of aspirin

Chronic toxic dose > 100 mg/kg/day ในเวลามากกว่า 2 วัน

**Laboratory studies**

Ferric Chloride test ทำการทดสอบโดยหยด 10% FeCl<sub>3</sub> 1-2 หยด ในปัสสาวะ หากผู้ป่วยมีการใช้ salicylate จะเกิดการเปลี่ยนเป็นสีม่วง (purple color change) ซึ่งเป็นวิธีที่ sensitivity แต่บอกได้แค่ว่ามี การใช้ salicylate แต่ระบุไม่ได้ว่ามี การใช้เกินขนาด



**รูปที่ 2** การเปลี่ยนสีของปัสสาวะ เมื่อทำ Ferric Chloride test

-ABG : ช่วงแรกจะเป็นแบบ respiratory alkalosis อยู่ประมาณ 12 ชั่วโมง ต่อมาร่างกายจะมีการสูญเสีย bicarbonate และ potassium เกิด mixed acid-base disturbance และ metabolic acidosis ในที่สุด

-Serum electrolytes

-Urinalysis : ketone, pH, specific gravity

-Serum salicylate level

**Acute ingestion**

Therapeutic level 15-30 mg/dL

> 30 mg/dL เริ่มมีอาการและอาการแสดงดังที่กล่าวมาข้างต้น

Chronic toxicity ระดับของยาในกระแสเลือดอาจไม่มีความสัมพันธ์กับอาการที่ตรวจพบ

**ตารางที่ 2** Severity grading of salicylate toxicity in adult

	Mild	Moderate	Severe
<b>Acute ingestion</b>	<150 mg/kg	150-300 mg/kg	>300 mg/kg
<b>End-organ toxicity</b>	Tinnitus Hearing loss Dizziness Nausea/ Vomiting	Tachypnea Hyperpyrexia Diaphoresis Ataxia Anxiety	Abn.mental status Seizure Acute lung injury Renal failure Cardiac arrhythmia Shock

**ตารางที่ 3** Characteristics of acute and chronic poisoning

	Acute	Chronic
<b>Age</b>	Younger	Older
<b>Etiology</b>	Overdose usually intentional iatrogenic	Therapeutic misadventures;
<b>Diagnosis</b>	Easily recognized	Frequently unrecognized
<b>Other disease states</b>	None	Underlying disorders (esp. chronic pain conditions)
<b>Suicidal ideation</b>	Typical	No
<b>Clinical differences</b>	Rapid progression of signs	Acute lung injury CNS abnormalities
<b>Serum concentration</b>	Marked elevation	Intermediate elevation
<b>Mortality</b>	Uncommon when recognized, unless ingestion massive	Approximately 25%

**ตารางที่ 4** ความสัมพันธ์ของอาการเป็นพิษจาก salicylate กับระดับยาที่ตรวจพบ

Number of 300 mg/pills	Serum level (mg/dL)	Effect
1	4.3	Minimal
2	5.7	Analgesic
3	7.6	Anti-inflammatory
12	25.0	Anti-inflammatory Tinnitus
30	51.4	Hyperventilation Fever Respiratory alkalosis Metabolic acidosis
70	100.0	Coma Convulsion Respiratory failure Renal failure
100	129.9	Death

**การรักษา**

**การรักษาแบบประคับประคอง**

เนื่องจากภาวะพิษจาก salicylate มี electrolyte disturbance ได้มาก ดังนั้น สิ่งที่จะต้องให้ความสนใจเป็นพิเศษ คือ

-Hydration เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการคลื่นไส้อาเจียน จึงทำให้ร่างกายมีภาวะสูญเสียน้ำค่อนข้างมาก จึงจำเป็นต้องให้สารน้ำทดแทนอย่างเพียงพอ ขณะเดียวกันควรคำนึงถึงภาวะ pulmonary edema ที่อาจเกิดจากภาวะพิษจาก salicylate ไปด้วย

- Hypokalemia ต้องให้ potassium ทดแทน
- Acid-base disturbance ควรตรวจติดตามเป็นระยะ
- Respiratory support ในกรณีที่มีอาการทางสมอง

**การรักษาแบบเฉพาะ**

-Gastric lavage

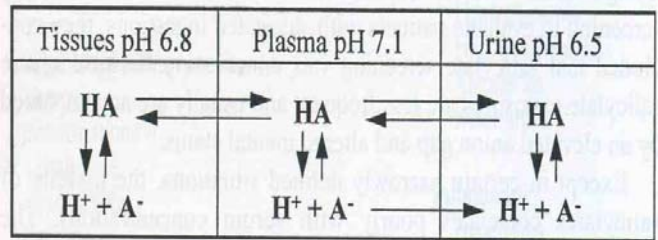
-Activated charcoal เมื่อทำการให้ซ้ำๆกันหลายครั้ง จะช่วยป้องกันไม่ให้ยาถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย ขณะเดียวกันยังช่วยเร่งการกำจัดยาที่ถูกดูดซึมไปแล้วออกจากร่างกายอีกด้วย

-Whole bowel irrigation ด้วย polyethylene glycol-electrolyte solution ควรพิจารณาในกรณีที่ได้รับประทานยาในรูปแบบ enteric-coated หรือ sustained-release

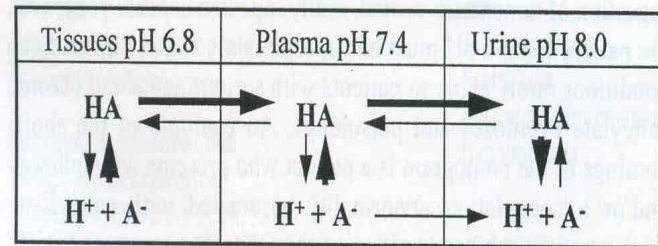
-Urinary alkalization เนื่องจากในภาวะยาเกินขนาด salicylate จะถูกกำจัดออกในรูปแบบของ free drug ทางปัสสาวะมากขึ้น ซึ่ง salicylate เองเป็นกรดอ่อน ถ้าปัสสาวะมี pH เป็นด่างการกำจัดยาจะเพิ่มขึ้นอย่างมาก สามารถทำได้โดยให้ sodium bicarbonate ( $\text{NaHCO}_3$ ) 1-2 mEq/kg ทางหลอดเลือดดำ จากนั้นให้ต่อถ้าจำเป็น โดยนำ  $\text{NaHCO}_3$  3 ampules (132 mEq) ผสมใน 5%D/W 1000 ml โดยมีจุดมุ่งหมาย คือ urine pH 7.5-8.0 และ blood pH 7.45-7.55 ติดตาม urine pH ทุก 1-2 ชั่วโมง

เนื่องจาก salicylic acid เป็นกรดอ่อน ( $\text{pK}_a$  3.0) การให้  $\text{NaHCO}_3$  ทางเส้นเลือดเพื่อ alkalinization จะทำให้เกิดความสมดุลระหว่าง plasma และ urine ป้องกันไม่ให้ salicylate เข้าสู่อวัยวะ รวมถึงเนื้อสมอง และเมื่อปัสสาวะเป็นด่างการกำจัดยาจะเพิ่มขึ้น

**รูปที่ 3** ก่อน Alkalinization



**รูปที่ 4** หลัง Alkalinization



-Extracorporeal method การทำ hemodialysis หรือ hemoperfusion สามารถกำจัดยาออกจากร่างกายได้อย่างรวดเร็ว ทั้งยังช่วยแก้ไขภาวะ acid-base และ electrolyte disturbance ได้อีกด้วย

**ข้อบ่งชี้ในการทำ extracorporeal method**

1. Renal failure
2. Congestive heart failure (relative) ที่ไม่สามารถทำ force alkali diuresis ได้
3. Acute lung injury /pulmonary edema
4. Persistent CNS disturbance, seizure or coma
5. Progressive deterioration in vital signs
6. Severe acid-base or electrolyte imbalance ที่ได้รับการดูแลรักษาที่เหมาะสมแล้ว
7. Hepatic compromise with coagulopathy
8. Salicylate concentration > 100 mg/dL

**ตารางที่ 5** สรุปการดูแลรักษาภาวะพิษจาก salicylate

Treatment of Salicylate Toxicity	
GI decontamination	Gastric lavage Activated charcoal Sorbital (single dose) WBI : large ingestion of modified-release or enteric-coated formula
Fluid and electrolyte replacement	Normal saline IV infusion Potassium replacement
Ion trapping	Urinary alkalization with sodium bicarbonate infusion
Extracorporeal elimination techniques	Hemodialysis Hemofiltration Hemodiafiltration

**เอกสารประกอบการเรียนเรียง**

1. Yip L. Aspirin and Salicylates. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD, editors. Tintinalli 's Emergency Medicine a comprehensive study guide. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2011:1243-46.
2. Seger DL, Murry L. Aspirin and Nonsteroidal agents. In: Walls R, Hockberger R, Marx J, editors. Rosen 's Emergency Medicine concepts and clinical practice. 7<sup>th</sup> ed. Mosby :Elsevier; 2010:1954-58.
3. Flomenbaum NE. Salicylates. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank 's Toxicologic Emergencies. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2006:550-64.
4. Anderson RJ, Potts DE, Gabow PA, et al: Unrecognized adult salicylate intoxication. Ann Intern Med 1976;85:745-8.
5. Chapman BJ, Proudfoot AT. Adult salicylate poisoning: deaths and outcome in patients with high plasma salicylate concentrations. Quart J Med 1989;72:699-707.





## พิษจากน้ำมันมวย

พญ.เมษญา ชาติกุล แพทย์ประจำบ้านเวชศาสตร์ฉุกเฉิน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี  
ศาสตราจารย์นายแพทย์ สมิ้ง เกาเจริญ

ชายไทยคู่ อายุ 76 ปี อาชีพพ่อบ้าน ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร

**อาการสำคัญ** : ญาติพบว่าผู้ป่วยหลับอยู่ และที่ข้างตัวมีแก้วเปล่ามีกลิ่นน้ำมันมวย สงสัยว่าอาจจะกินน้ำมันมวยเข้าไป

**ประวัติปัจจุบัน** : 1 ชั่วโมงก่อน ญาติพบว่าผู้ป่วยนอนอยู่ในห้องนอนตอนเช้า และพบแก้วเปล่าที่มีกลิ่นน้ำมันมวยและน้ำมันมวยในขวดลดลงไปครึ่งหนึ่ง ผู้ป่วยเรียกปลุกตื่น ถามตอบรู้อเรื่อง บอกว่าเมื่อวานตอนเย็นดื่มสุรารู้ไม่ได้กินน้ำมันมวยแต่กินน้ำมันมวยใส่แก้วแล้วทาตัว แต่ญาติกังวลว่าผู้ป่วยจะกินน้ำมันมวยจึงพามาโรงพยาบาล

**ประวัติอดีต** : โรคประจำตัว CA nasopharynx, obstructive hydrocephalus, ไม่มีเสียงในหู (tinnitus) ชัดเจน, ดื่มสุราเป็นประจำ ปฏิเสธเรื่องไข้ และอาการผิดปกติอื่น

**ตรวจร่างกาย**: Good conscious, E4V5M6, pupils 2 mm RTLB, oriented to time place and person

V/S : BT 37.8 °C, RR 26/min, BP 110/70mmHg, PR 80 /min

HEENT : not pale, no jaundice, no tinnitus

Heart : normal S1S2, no murmur, no tachycardia

Lung : lung clear no crepitation and wheezing

Extremities : no edema, motor power grade V all , sensory intact

## ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Electrolyte : Na 146 mEq, K 3.79 mEq, CL 108 mEq, HCO<sub>3</sub> 17.1 mEq , anion gap 20.9 mEq

BUN/Cr : 19 /1.28 mg/dL

ABG : pH 7.528, PO<sub>2</sub> 118.5 mmHg, HCO<sub>3</sub> 16.8 mmol/L, PCO<sub>2</sub> 20 mmHg (on oxygen cannula)

CBC : WBC 10,550 ( neutrophils 88%, lymphocyte 7%, monocyte 5% ) Hb 16.17 g/dL, Hct 48%, Plt 380,000/ml

UA : clear yellow, Sp.gr 1.018, pH 7.0, WBC 5-10/HPF, RBC 0-1/ HPF, squamous epithelium 3-5/HPF

bacteria -negative, nitrite - negative, protein 1+, glucose trace, ketone marked positive

CXR : normal

Plasma glucose : 187 mg/dL

### อาการเจ็บป่วยของผู้ป่วยรายนี้ น่าจะเป็นจากสาเหตุใด?

อาการสำคัญของผู้ป่วยรายนี้ คือ ญาติสงสัยว่ากินน้ำมันหมวย แต่ผู้ป่วยรายนี้บอกว่าดื่มสุรา ไม่ได้กินน้ำมันหมวย จากประวัติจึงไม่ช่วยในการวินิจฉัยมากนัก ต้องอาศัยการตรวจร่างกาย ซึ่งพบว่าผู้ป่วยมีอาการหายใจเร็วร่วมกับมีไข้ ซึ่งตรวจไม่พบสาเหตุที่พบได้บ่อยของไข้ อาการโดยรวมดูไม่เหมือนคนที่ติดเชื้อในกระแสเลือด ส่วนสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการหายใจเร็วขึ้นอาจเกิดจาก

1. โรคหัวใจ
2. โรคปอด
3. โรคทางเมตาบอลิซึม
4. โรคทางจิตเวช

การตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติของระบบหัวใจ ปอด และระบบประสาท จึงต้องหาสาเหตุทางห้องปฏิบัติการต่อไป จากผลตรวจ electrolyte พบว่าผู้ป่วยมี HCO<sub>3</sub> ต่ำ จึงได้ทำการส่ง arterial blood gas เพื่อหาค่า pH

### Arterial blood gas ที่พบช่วยวินิจฉัยว่าเป็นภาวะอะไรได้บ้าง?

Arterial blood gas เป็น alkalosis pH 7.528 โดย PCO<sub>2</sub> 20 ซึ่งต่ำกว่าปกติ ดังนั้น pathophysiology น่าจะมี origin จาก respiratory alkalosis เนื่องจากทุก 10 mmHg ของ PCO<sub>2</sub> ที่ลดลง ( $\Delta$  PCO<sub>2</sub>) ควรจะมี HCO<sub>3</sub> ลดลง ( $\Delta$  HCO<sub>3</sub>) = 2 mmHg ฉะนั้นผู้ป่วยมี  $\Delta$  PCO<sub>2</sub> 40 - 20 = 20 mmHg ควรจะมี  $\Delta$  HCO<sub>3</sub> (ลดลง) = 4 mmHg ซึ่ง HCO<sub>3</sub> ที่ตรวจได้จริง ต่ำกว่า calculated HCO<sub>3</sub> ดังนั้นผู้ป่วยน่าจะมีภาวะ metabolic acidosis รวมด้วย เมื่อคำนวณหา anion gap โดยสูตร

$$\text{Anion gap (AG)} = \text{Na} - \text{Cl} - \text{HCO}_3 = 146 - 108 - 17 = 21$$

เนื่องจาก AG สูง การคำนวณ  $\Delta$  AG /  $\Delta$  HCO<sub>3</sub> จะช่วยยืนยันว่าเป็น pure wide gap metabolic acidosis หรือมีภาวะ metabolic alkalosis รวมด้วยหรือไม่  $\Delta$  AG /  $\Delta$  HCO<sub>3</sub> = (21-10) / (24-17) = 1.57 ผลที่ได้ อยู่ระหว่าง 1-2 แสดงว่า pure wide gap metabolic acidosis

ซึ่งสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ pure gap metabolic acidosis ได้แก่

- M- methanol
- U- uremia
- D- diabetic ketone acidosis (DKA)

P- paraldehyde

I- iron, isoniazid

L- lactic acidosis

E- ethylene glycol

S- salicylate

ในผู้ป่วยรายนี้คิดถึงภาวะ toxic ingestion มากที่สุด เนื่องจากไม่พบภาวะของ DKA, lactic acidosis และ uremia เนื่องจาก plasma glucose = 187 mg/dl, pH = 7.528 และ Cr= 1.28 ตามลำดับ

### สารพิษที่ทำให้เกิดภาวะ respiratory alkalosis ร่วมกับ wide gap metabolic acidosis ที่อาจเป็นไปได้ในผู้ป่วยรายนี้คือ ?

Methanol หรือ salicylate เนื่องจากผู้ป่วยมีประวัติดื่มสุรา และสงสัยว่าผู้ป่วยกินน้ำมันหมวยเนื่องจากได้กลิ่นน้ำมันหมวยจากผู้ป่วยในกลิ่นหมวยนั้นมีสารประกอบของ methyl salicylate ความเข้มข้นสูง ~5,000-7,000 mg/5ml และจากการตรวจร่างกายพบว่าผู้ป่วยมีหายใจเร็ว มีไข้ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ wide AG metabolic acidosis และมีภาวะ respiratory alkalosis นอกจากนี้ยังตรวจไม่พบอาการผิดปกติทางตา (การมองเห็นชัดเจนนดี) จึงทำให้คิดถึงภาวะพิษจาก salicylate จึงได้ส่ง serum salicylate ผล 57.17 mg/dL (ระดับที่ทำให้เกิด toxicity คือ >30 mg/dL) โดย respiratory alkalosis ที่เกิด เป็นผลจากการไปกระตุ้น respiratory center ใน brain stem ทำให้มี hyperventilation และ respiratory alkalosis ภาวะ metabolic acidosis เป็นจาก lactate รวมกับ ketone ซึ่งเข้าได้กับผู้ป่วยรายนี้

### เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Flomenbaum NE. Salicylates. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2006:550-64.
2. Yip L. Aspirin and Salicylates. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD, editors. Tintinalli's Emergency Medicine a comprehensive study guide. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2011:1243-46.

