POISON & DRUG INFORMATION BULLETIN

July-September 2013 Vol.21, No.3

จุลสารพิษวิทยา เดือนกรกฎาคม–กันยายน พ.ศ. 2556 ปีที่ 21 ฉบับที่ 3

ศูนย์พิษวิทยา ชั้น1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

สารกัดกร่อน (Caustics)..... 3

Antimalarial Toxicity..... 7

ToxCase Conference:

ภาวะมือเท้าขาดเลือดเฉียบพลัน..... 10

ศูนย์พิษวิทยา
(Ramathibodi Poison Center)

ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

Hotline: 1367

โทรสาร: 0-2201-1084

Email: poisrequest@hotmail.com

Website: www.ra.mahidol.ac.th/poisoncenter/

Line ID: poisrequest

กิจกรรมของศูนย์ฯ

(เปิดบริการ 24 ชั่วโมง)

1. ให้บริการทางการแพทย์เกี่ยวกับข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาคลินิก วิธีวินิจฉัย รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเป็นพิษจากยาและสารเคมี แก่แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์และประชาชนทั่วไป ทั้งทางโทรศัพท์ โทรสาร จดหมาย และ Internet

2. ให้บริการค้นข้อมูลเกี่ยวกับยา สารเคมีที่ใช้ในโรงงานอุตสาหกรรม สิ่งแวดล้อม และในบ้านเรือน จากฐานข้อมูลที่มีอยู่ สำหรับรายละเอียดของฐานข้อมูลที่มีติดต่อได้กับเจ้าหน้าที่ของศูนย์ฯ

3. ให้บริการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการตรวจหาสารพิษ โลหะหนัก รวมทั้งการวัดระดับยาในเลือด

4. ให้การรักษาและรับโอนย้ายผู้ป่วยภาวะเป็นพิษที่มีอาการหนัก หรือมีปัญหาซับซ้อน หรือต้องได้รับยาต้านพิษ

5. จัดทำจุลสารพิษวิทยา (Poison and Drug Information Bulletin) เพื่อเผยแพร่ข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาทุก 3 เดือน ท่านที่สนใจสมัครสมาชิก ติดต่อได้ที่ศูนย์ฯ

บรรณาธิการ
ศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล
กองบรรณาธิการ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสาทิรา ตระกูลศรีชัย
อาจารย์นายแพทย์สหภูมิ ศรีสุมะ
พันตรีนายแพทย์กิติศักดิ์ แสนประเสริฐ
จารุวรรณ ศรีอาภา
อัจฉรา ทองภู
สุนันท์ วงศ์วิศวะกร
ภาณี ฤทธิเลิศ
ริตราภรณ์ จันเขียว
อัญรินทร์ วีรวัฒน์ธีระ

จุลสารพิษวิทยา

สมัครสมาชิกจุลสาร

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

หรือ 250 บาท/3ปี

ชื่อ.....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....

ตำแหน่ง/หน้าที่รับผิดชอบ.....

ตั้งแต่ฉบับที่.....ปีที่.....

เป็นเวลา:

- ○ 1 ปี 100 บาท
- ○ 2 ปี 150 บาท
- ○ 3 ปี 250 บาท

จ่ายโดย โอนเข้าบัญชีออมทรัพย์

ชื่อบัญชี เพื่อจุลสารพิษวิทยา

เลขที่บัญชี 026-445887-5

ธนาคารไทยพาณิชย์ สาขารามาธิบดี

เป็นเงิน..... บาท

(กรุณาส่งสำเนาการโอนแนบมาด้วย)

ปีที่ 21 ฉบับที่ 3 ประจำเดือน กรกฎาคม - กันยายน 2556

สารกัดกร่อน (Caustics)

นพ.อรรถสิทธิ์ อิ่มสุวรรณ*
*แพทย์ประจำบ้าน สาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล

สารกัดกร่อน (Caustics)

หมายถึงสารที่ทำให้เกิดอันตรายต่อบริเวณที่สัมผัสถูก โดยทำให้เกิดอาการและการเปลี่ยนแปลงระดับ histology ของเนื้อเยื่อนั้นได้ ส่วนใหญ่จะเป็นสารที่ใช้ภายในบ้านและใช้ในทางอุตสาหกรรมการผลิตสารในกลุ่มนี้ที่จะทำให้เกิดอันตรายมักเป็นกรดแก่หรือด่างแก่ในประเทศที่พัฒนาแล้วจะมีการให้ความรู้เกี่ยวกับสารที่ก่อให้เกิดอันตรายเหล่านี้กับประชากร จึงทำให้อัตราการเกิดพิษลดลง ต่างกับประเทศกำลังพัฒนาที่ยังคงเป็นปัญหาอยู่ ในปี ค.ศ. 2008 ศูนย์พิษวิทยาของสหรัฐอเมริกาได้รายงานเกี่ยวกับสารกัดกร่อนที่ทำให้เกิดอันตราย 130,000 ชนิด ทั้งที่ได้รับโดยตั้งใจหรือไม่ตั้งใจ พบว่าสาเหตุที่ประชากรได้รับสารอันตรายแบ่งได้ดังนี้

1. กลุ่มวัยรุ่นหรือผู้ใหญ่ ได้รับเนื่องจากมีความคิดทำร้ายตัวเอง
2. กลุ่มวัยเด็กหรือวัยเตาะแตะ ได้รับโดยไม่ได้ตั้งใจ อาจเกิดจากความรู้เท่าไม่ถึงการณ์
3. กลุ่มที่ได้รับสารโดยอุบัติเหตุเกิดจากการทำงานปกติซึ่งเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุด

ถึงแม้ว่าการได้รับสารโดยตั้งใจหรือมีความคิดทำร้ายตัวเองจากรายงานจะพบน้อยกว่า แต่อัตราการตายค่อนข้างสูง เช่น รายงานในประเทศสหรัฐอเมริกามีอัตราการตายสูงถึง 21 คนใน 260 คน

สารเคมีที่ใช้ในทางอุตสาหกรรมส่วนใหญ่มีฤทธิ์รุนแรง และความเข้มข้นสูง สารที่มีฤทธิ์เป็นด่างทางอุตสาหกรรมส่วนใหญ่ ได้แก่ โซเดียม-ไฮดรอกไซด์และโพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดแคลเซียมไฮดรอกไซด์ในคอนกรีต ลิเทียมไฮดรอกไซด์ในอุตสาหกรรมกล้องถ่ายรูป ส่วนสารที่มีฤทธิ์เป็นกรดส่วนใหญ่เป็นกรดไฮโดรคลอริกและกรดซัลฟุริกในผลิตภัณฑ์ทำความสะอาด กรดฟลูออริกในอุตสาหกรรมการล้างโลหะ

สารเคมีที่ใช้ภายในบ้านส่วนใหญ่ความเข้มข้นต่ำกว่า สารที่มีฤทธิ์เป็นด่างส่วนใหญ่พบในผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดต่างๆที่มีส่วนประกอบของโซเดียมไฮดรอกไซด์ แอมโมเนียพบเป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดกระเบื้อง แก้ว ส่วนโซเดียมไฮโปคลอไรท์จะพบในผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดห้องน้ำ และกรดไฮโดรคลอริกส่วนใหญ่พบในผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดสุขภัณฑ์

ตารางที่ 1 Common caustic compounds

	Found in
Alkali	
Sodium hydroxide	Industrial chemicals, drain openers, oven cleaners, urinary sugar testing tablets
Potassium hydroxide	Drain openers, batteries
Calcium hydroxide	Cement, hair relaxers, and perm products
Ammonium hydroxide	Hair relaxers and perm products, dermal peeling/exfoliation, toilet bowl cleaners, glass cleaners, fertilizers
Lithium hydroxide	Photographic developer, batteries
Sodium tripolyphosphate	Detergents
Sodium hypochlorite	Bleach
Acids	
Sulfuric acid	Automobile batteries, drain openers, explosives, fertilizer
Acetic acid	Printing and photography, disinfectants, hair perm neutralizer
Hydrochloric acid	Cleaning agents, metal cleaning, chemical production, swimming pool products
Hydrofluoric acids	Rust remover, petroleum industry, glass and microchip etching, jewelry cleaners
Formic acid	Model glue, leather and textile manufacturing, tissue preservation
Chromic acid	Metal plating, photography
Nitric acid	Fertilizer, engraving, electroplating
Phosphoric acid	Rustproofing, metal cleaners, disinfectants

ทีมา: Bouchard NC, Carter WA. Caustics. In:Tintinalli J, Stapczynski J,Ma OJ, Cline D, Cydulka R, Meckler G, editors.Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 7 th ed.New York;McGraw-Hill;2011.Chapter194.

สาเหตุการเกิด

ความรุนแรงของสารเคมีกัดกร่อนขึ้นกับหลายปัจจัย ได้แก่ ค่า pH ความเข้มข้นของสารเคมี ระยะเวลาการได้รับสาร ปริมาณการได้รับสาร และภาวะความเป็นกรด-ด่างของสารละลาย กรดหรือด่างที่ทำให้เกิดอันตรายได้มาก คือ pH < 3 หรือ pH > 11 ส่วนคุณสมบัติของสาร เช่น ของเหลว เจล ผง หรือของแข็งก็มีผลกับเนื้อเยื่อแตกต่างกัน การกินสารกัดกร่อนที่เป็นของแข็งหรือผงจะทำอันตรายกับช่องปากและหลอดอาหารส่วนบน แต่ถ้าเป็นของเหลวจะมีผลต่อหลอดอาหารส่วนล่างและกระเพาะอาหารมากกว่า โดยเยื่อบุของหลอดอาหารจะถูกทำลายสามารถแบ่งเป็นระดับของการถูกทำลายออกเป็น 3 ระดับคือ

Grade 1 เยื่อบุมีอาการบวมและแดง

Grade 2 เยื่อบุเป็นแผล ตุ่มน้ำพอง โดยแบ่งย่อยได้เป็น grade 2A, grade 2B

Grade 3 เยื่อบุเป็นแผลลึก หรือมีเนื้อตาย

ปกติร่างกายจะมีการสร้างเยื่อบุขึ้นใหม่ใช้ระยะเวลาประมาณ 2 เดือน ในรายที่ไม่รุนแรงก็จะหายเองได้เป็นปกติ แต่ในรายที่รุนแรงจะมีโอกาสเกิดหลอดอาหารทะลุได้ เกิดการตีบแคบของหลอดอาหาร และสุดท้ายมีโอกาสเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็งของหลอดอาหารได้

การถูกทำลายจากภาวะด่าง

จากการได้รับสารที่มีภาวะด่าง เช่น สารกลุ่มไฮดรอกไซด์ จะทำให้โปรตีนในเนื้อเยื่อเสียสภาพและเกิดมีการอุดตันของหลอดเลือดเล็กๆ และเกิดเนื้อตาย ซึ่งเรียกภาวะนี้ว่า "liquefaction necrosis" ถ้าเป็นด่างที่มีความเข้มข้นสูงจะทำให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อข้างเคียง หรืออวัยวะอื่นๆได้ ในกรณีตั้งใจกินสารเป็นจำนวนมากจะทำให้เกิดอันตรายต่อตับอ่อน ถุงน้ำดี ลำไส้เล็กและช่องอก

ในผลิตภัณฑ์น้ำยาล้างห้องน้ำจะพบสารที่มีฤทธิ์เป็นด่างได้ หากเป็นสูตรที่มีโซเดียมไฮโปคลอไรท์(sodium hypochlorite) เป็นส่วนประกอบ จะพบได้ในผลิตภัณฑ์**ทำความสะอาดห้องน้ำและมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อโรค** มักจะมีความเข้มข้น 3-6% และมีค่า pH ประมาณ 11 พบว่าทำให้เกิดหลอดอาหารตีบค่อนข้างน้อย แต่หากเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีความเข้มข้นสูงก็มีโอกาสเกิดเนื้อตายได้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม เนื่องจากโซเดียมไฮโปคลอไรท์สามารถเปลี่ยนเป็นแก๊สคลอรีนได้ ในกรณีที่กินหากอาเจียนมากอาจเกิดการสำลักเข้าปอด ทำให้เกิดอันตรายจากแก๊สคลอรีนได้

การถูกทำลายจากภาวะกรด

เยื่อบุที่ถูกทำลายจากภาวะกรดจะเป็นแบบ "coagulation necrosis" โดยไฮโดรเจนไอออนจะทำลายเนื้อเยื่อทำให้เกิดเซลล์ตายและเกิดพังผืด เมื่อกินสารที่เป็นกรดจะทำให้เกิดเนื้อตายที่กระเพาะอาหาร เกิดการทะลุและเลือดออกได้ จากการส่องกล้องจะพบว่าเกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อส่วนบนของกระเพาะอาหารมากกว่าเนื้อเยื่อส่วนล่าง เนื่องจากการหดรัดตัวของหูรูดกระเพาะอาหารส่วนล่างมากขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับสารที่เป็นด่าง สารที่เป็นกรดมีผลกระทบต่อระบบอื่นๆของร่างกายมากกว่า เช่น ทำให้เกิดภาวะ metabolic acidosis, hemolysis และ renal failure

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยที่ได้รับสารกัดกร่อนจะมีความรุนแรงแตกต่างกัน ตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงกลืนลำบาก พูดไม่ชัด มีแผลพุพองที่ปาก และใบหน้า หายใจหอบเหนื่อย หายใจไม่ได้ ปวดท้อง ไอ อาเจียน บางครั้งเกิดการสำลักลงปอด หรือจากการสูดควันของสารเคมี ในกรณีที่ตั้งใจกินมักพบว่าเนื้อเยื่อระบบทางเดินอาหารมักถูกทำลายมากกว่าอวัยวะทั่วไป ถึงแม้จะมีอาการหรือไม่มีอาการก็ตาม หากเป็นเด็กถ้ากินจะมีโอกาสเกิดอันตรายต่อหลอดอาหารได้มาก และความรุนแรงมักจะเป็น grade 2 ขึ้นไป

ตารางที่ 2: Correlation of esophageal injury grade with morbidity and interventions

Endoscopic Injury Grade	Grade 1 Esophageal Injury	Grade 2A Esophageal Injury	Grade 2B and 3 Esophageal Injuries
Future morbidity	No risk of strictures or carcinoma	Strictures tend not to occur	At risk for hemorrhage and perforation (early), strictures (delayed), and carcinoma (late)
Diet intervention	Diet as tolerated	If unable to tolerate PO, provide nutritional support via nasogastric, orogastric, or percutaneous feeding tube *or* Total parenteral nutrition	Initiate early percutaneous feeding tube *or* Total parenteral nutrition
General interventions	No further therapy needed, supportive care	Admission recommended, supportive care	Intensive care unit admission recommended, steroids and prophylactic antibiotics not recommended, may require additional imaging or surgical exploration for gastric injuries

ที่มา: Bouchard NC, Carter WA. Caustics.In:Tintinalli J, Stapczynski J,Ma OJ, Cline D, Cydulka R, Meckler G, editors.Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 7 th ed.New York;McGraw-Hill;2011.Chapter194.

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ส่งตรวจ venous หรือ arterial blood gas, hepatic profile, electrolyte, complete blood count, coagulation profile, lactate, และ blood type การกินสารกัดกร่อนสามารถทำให้เกิดภาวะ anion gap acidosis ซึ่งสัมพันธ์กับปริมาณของ lactate ในร่างกายที่มาจากการทำลายของเนื้อเยื่อของร่างกายหรือภาวะ shock ได้ โดยเฉพาะการได้รับสารเคมีที่เป็นกรดแก่จะทำให้ภาวะกรด-ด่างในร่างกายเปลี่ยนแปลง เช่น กรดซัลฟุริกทำให้เกิด severe anion gap และกรดไฮโดรคลอริกทำให้เกิด non gap acidosis ถ้าได้รับกรดไฮโดรฟลูออริกควรส่งตรวจ serum calcium และ magnesium

ขณะเดียวกันต้องระวังในกรณีที่มีการกินสารอื่นๆร่วมกัน เช่น พาราเซตามอล หรือ salicylate เพราะฉะนั้นหากมีประวัติการกินสารอื่นๆ ร่วมด้วย ควรส่งตรวจหาระดับ paracetamol และ salicylate และตรวจ ECG เพื่อดู QT interval prolongation จาก hypocalcemia จากการได้รับกรดไฮโดรฟลูออริก

การส่งตรวจทางรังสีวิทยา

เมื่อเกิดภาวะ hemodynamic instability ควรส่ง chest x-ray (CXR) เพื่อตรวจดูภาวะ peritoneal และ mediastinal air ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทำ CXR PA upright ได้ อาจทำเป็น semierect หรือ left-side down portable CXR อาจใช้ CT chest หรือ abdomen กรณีที่ต้องการตรวจ mediastinal และ peritoneal air ถ้ามีปริมาณเล็กน้อย หรือกรณีที่ได้รับสารเคมีกัดกร่อนที่มีความรุนแรง บางครั้งอาจใช้ contrast esophagogram เพื่อตรวจดูภาวะ esophageal หรือ gastric perforation

การรักษา

การรักษาลำดับแรก คือ การดูแลเรื่อง airway ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ respiratory distress อาจเกิดมาจาก oral, pharyngeal หรือ laryngo-tracheal injury ซึ่งต้องมีการดูแลเรื่อง airway เป็นพิเศษ เช่น อาจใส่ endotracheal tube กรณีที่เป็น difficult airway อาจใช้เป็น fiberoptic evaluation of airway อย่างไรก็ตามไม่ควรใช้วิธี blind nasotracheal intubation เพราะจะทำให้เกิดความเสียหายต่อ airway ได้ ควรใช้วิธี awake oral intubation อาจทำวิธี surgical cricothyrotomy หากไม่สามารถใส่ oral intubation ได้

แม้จะไม่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ dexamethasone ในกรณีที่เป็น oro-pharyngeal edema บางตำราก็ยังแนะนำให้ใช้ dexamethasone 10 mg IV (0.6 mg/kg ในเด็ก)

Decontamination, Neutralization และ Dilution

ระหว่างการประเมินเบื้องต้น ควรมีการป้องกันทั้งตัวผู้ป่วยและผู้ดูแลผู้ป่วยโดยการนำเสื้อผ้าของผู้ป่วยที่เปียกออกและล้างด้วยน้ำอาจใช้สบู่และผ้าห่มเช็ดตัวร่วมด้วย

ห้ามทำ gastric decontamination และไม่ให้ activated charcoal และห้ามทำให้อาเจียนโดยการให้ ipecac syrup เพราะจะทำให้ได้รับสารผ่านทาง airway และ GI mucosa อีกครั้ง

ห้ามใส่ nasogastric tube (NG tube) ก่อนการนำไป endoscope หากจำเป็นต้องใส่ต้องใส่ในขณะที่ทำ endoscope ห้ามทำ dilution หรือ neutralization

Fluid Resuscitation

ให้สารน้ำโดยใช้ crystalloid ทาง peripheral IV ขนาดใหญ่ เพราะอาจจะมีภาวะเลือดออก หรือ third space loss ร่วมด้วย ทำให้เกิดภาวะ metabolic ผิดปกติ หากเกิดภาวะช็อกแล้วประเมินน้ำในร่างกายทำได้ยาก ควรทำ central venous access เพื่อประเมินน้ำในร่างกาย พิจารณาให้ calcium ในกรณีมี systemic hydrofluoric acid toxicity

Endoscopy

การทำ endoscope เป็นเครื่องมือที่สำคัญในการใช้ประเมินตำแหน่งและความรุนแรงของ esophagus, stomach, duodenum ภายหลังจากการได้รับสารกัดกร่อน ในกรณีที่เป็นการได้รับสารเคมีโดยตั้งใจหรือต้องการทำร้ายตัวเองควรจะต้องนำไปตรวจ endoscope เพื่อประเมินทันที แต่หากเป็นการได้รับสารโดยไม่ตั้งใจโดยเฉพาะในเด็กควรประเมินจากประวัติและการตรวจร่างกายก่อน แล้วค่อยพิจารณาทำ endoscope แต่อย่างไรก็ตามปัจจุบันมีการแนะนำให้นำไปทำ endoscope หลังจากได้รับสารทั้งผู้ใหญ่และเด็กในกรณีที่มีอาการและอาการแสดง เช่น stridor หรือมี oropharyngeal burn

ผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้ทำ endoscope ควรทำภายใน 12 - 24 ชั่วโมงหลังได้รับสารเพื่อป้องกันการเกิด iatrogenic perforation

ปัจจุบันไม่นิยมให้ steroid และ prophylactic antibiotics ในกรณีที่ได้รับสารกัดกร่อนทางการกิน ส่วนการผ่าตัดหรือ laparotomy มีข้อบ่งชี้ดังนี้

1. Peritoneal signs หรือ free intraperitoneal air
2. Esophageal perforation จากการวินิจฉัยโดย mediastinal air จาก plain radiographs
3. Large volume ingestion >150 ml
4. Signs of shock
5. Respiratory distress
6. Persistent lactic acidosis, ascites และ pleural fluid

การรักษาในกรณี systemic toxicity

อัตราการตายจากการได้รับสารเคมีที่มีภาวะด่างจะทำให้เกิดเนื้อตาย แต่ในกรณีที่เป็นกรดจะทำให้เกิดภาวะ metabolic acidosis, hemolysis, coagulopathy และ renal failure ได้ ซึ่งบางครั้งอาจทำให้เกิด non cardiogenic pulmonary edema ได้จากภาวะ acute lung injury ควรรักษาไปตามสาเหตุที่เกิด

การรักษาในกรณีสัมผัสทางตา (ocular exposure)

การได้รับสารเข้าตาจะรุนแรงมากในกรณีที่สารเป็นด่าง ซึ่งจะทำให้เกิดทำลายเนื้อเยื่อตาได้มากกว่าและลึกกว่า ส่วนกรณีที่เป็นกรดจะอยู่ superficial มากกว่า เนื่องจากกลไกของกรดจะเกิด coagulation necrosis จึงทำให้หยุดการกัดกร่อนได้เร็ว

การรักษาควรล้างตาปริมาณมากๆ ควรทำก่อนที่จะมาถึงรพ. ถ้าเป็นไปได้ ส่วนระยะเวลาในการล้างไม่มีกำหนดเวลาไว้ชัดเจนโดยทั่วไปประมาณ15 นาที ควรใช้เป็นสาร isotonic มากกว่าน้ำเปล่า เพราะจะทำให้เกิด tissue edema น้อยกว่า หลังจากล้างตาแล้วควรวัด pH ด้วยกระดาษลิตมัส หรือ nitrazine ควรให้ pH อยู่ระหว่าง 7.5 ถึง 8.0 เพราะปกติค่า pH ของตาจะอยู่ที่ 7.4 ในการวัด pH ควรวัดหลังจากล้างตาเป็นระยะ เวลาหลายนาที หากวัด pH แล้วไม่ได้อยู่ในค่า7.5 ถึง8.0 ควรจะล้างตาซ้ำจนกระทั่งได้ค่า pH ที่ต้องการ

หลังจากล้างตาแล้วควรจะทำการตรวจตาซ้ำอีกครั้ง อาจใช้ fluorescein straining เพื่อดูลักษณะของ limbus และความลึกของ cornea ที่สูญเสียไป จากนั้นควรนัดพบจักษุแพทย์ภายใน 24 ชั่วโมง

การรักษาในกรณีสัมผัสทางผิวหนัง (dermal exposure)

ส่วนใหญ่การได้รับสารกัดกร่อนที่เป็นกรด เช่น กรดไฮโดรฟลูออริก จะตอบสนองต่อการรักษาโดยการล้างด้วยน้ำ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับสารที่เป็นผง ควรจะใช้วิธีปัดฝุ่นผงออกก่อนที่จะทำการล้างด้วยน้ำ หากรุนแรงควรปรึกษาแพทย์เฉพาะทางศัลยกรรม

แบตเตอรี่ชนิดกระดุม (disc batteries)

แบตเตอรี่ชนิดกระดุมเป็นสารที่อันตรายชนิดหนึ่งในสหรัฐอเมริกา แต่ละปีมีผู้ป่วยที่ได้รับสารนี้ประมาณ 2,000 คน ส่วนใหญ่เป็นเด็กอายุน้อยกว่า 6 ปี แบตเตอรี่ชนิดกระดุมจะมีส่วนประกอบของซิงค์ แมงกานีสไดออกไซด์ กรดเมอร์คิวริก ซิลเวอร์ออกไซด์ หรือลิเทียม ส่วนใหญ่สามารถผ่านระบบทางเดินอาหารได้ อันตรายจะเกิดเมื่อแบตเตอรี่ชนิดนี้มีการรั่วซึมเนื่องจากภายในมีสารที่มีคุณสมบัติเป็นด่างจึงทำให้เกิดอันตรายบริเวณหลอดอาหารได้มากที่สุด แต่ส่วนใหญ่แบตเตอรี่ชนิดนี้มักมีขนาดเล็กและสามารถเคลื่อนที่ผ่านหลอดอาหารไปอยู่ในกระเพาะอาหารได้ ยกเว้นว่ามีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 15-20 มิลลิเมตร

การวินิจฉัยควรจะ chest and abdomen radiography เพื่อดูตำแหน่งของแบตเตอรี่ ถ้าเข้าระบบทางเดินหายใจจะต้องเอาออกโดยการ bronchoscope ทันที ถ้าสามารถผ่านบริเวณของ gastroesophageal junction ไปอยู่ในกระเพาะอาหารได้ควรตรวจด้วยการ x-ray ใน 24 และ 48 ชั่วโมงเพื่อให้แน่ใจว่าผ่าน pylorus ได้ หากพบว่าแบตเตอรี่อยู่ในลำไส้แล้วให้ตรวจดูอุจจาระว่ามีแบตเตอรี่ออกมาหรือไม่ หรือทำการ x-ray ซ้ำในเวลา 48 ชั่วโมง

Hydrofluoric Acid

Hydrofluoric acid เป็นกรดอ่อน ใช้ในอุตสาหกรรมผลิตกระจก การทำความสะอาดโลหะและกระบวนการผลิตน้ำมัน อาจจะพบในผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในบ้าน คือ น้ำยากำจัดฝุ่น แม้ว่าจะเป็นกรดอ่อน แต่ก็สามารถทำอันตรายถึงเสียชีวิตได้ เนื่องจากด้วยกลไกของกรดชนิดนี้จะไม่ได้เกิด coagulation necrosis แต่จะมี free fluoride ion กับ calcium และ magnesium ซึ่งผลจาก calcium นี้ทำให้เซลล์ตาย ความเจ็บปวดจากการสัมผัสจะไม่สัมพันธ์กับการทำให้เซลล์ตาย โดยเซลล์จะเกิดการตายก่อนที่จะมีอาการปวดแสดงออกมา ถ้าปริมาณความเข้มข้นน้อยกว่า 20% อาการปวดจะแสดงภายใน 24 ชั่วโมงหลังสัมผัส ถ้าปริมาณความเข้มข้น 20%- 50% อาการปวดจะแสดงอาการที่ 1 ถึง 8 ชั่วโมงหลังสัมผัส ถ้าปริมาณความเข้มข้นมากกว่า 50% จะทำให้มีอาการปวดทันที แผลจะเป็นลักษณะซีดเป็นสีขาว แต่อาจทำให้กลายเป็นสีดำและเป็นเนื้อตายได้ ในกรณีที่รุนแรงจะทำให้เข้าสู่กระแสเลือดเกิดภาวะ hypocalcemia, hypomagnesemia, hyperkalemia, acidosis และ ventricular arrhythmias ตามมาได้

การรักษากรณีไม่รุนแรงจะใช้เจล calcium gluconate (ทั่วไปจะเรียก calcium gel) หรือ benzalkonium chloride ทา หรืออาจจะใช้ surgical lubricant ผสมกับ calcium gluconate ที่เป็นผง 3.5 กรัม ทาเป็นระยะเวลา 10-15 นาทีจนหายปวด

หากรุนแรงปานกลางใช้ 5% calcium gluconate ฉีดเข้า intradermal

หากได้รับสารเข้าไปทางการกินจะทำให้มีโอกาสเสียชีวิตได้ เนื่องจากจะเกิด hypocalcemia, hypomagnesemia, hyperkalemia หากได้รับทางการกินภายใน 1 ชั่วโมงแนะนำให้ใส่ NG tube และทำ gastric lavage ด้วย normal saline แต่หากเกิน 1.5 ชั่วโมงจะมีโอกาสเกิด esophageal และ gastric perforation ได้จากการใส่ NG tube lavage ภายหลังจากการ lavage แล้ว อาจให้ calcium salt ทาง NG tube หากไม่รู้ปริมาณของ hydrofluoric acid ที่กินให้สารละลาย 10% calcium gluconate 300 มิลลิลิตร

หากรุนแรงมากให้ระวัง hemodynamic instability โดยการเฝ้าดูภาวะ dysarrhythmias ตรวจดู serum calcium, magnesium, potassium และ sign จาก ECG prolong QT จาก hypocalcemia หรือ tall peak T จาก hyperkalemia

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Bouchard NC, Carter WA. Caustics. In: Tintinalli J, Stapczynski J, Ma OJ, Cline D, Cydulka R, Meckler G, editors. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 7th ed. New York; McGraw-Hill; 2011. Chapter 194.

2. Fulton JA, Rao RB. Caustics. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9th ed. New York; McGraw-Hill; 2011. p.1405-13.

3. Wax PM, Young A. Caustics. In: Marx J, Walls R, Hockberger R, Rosen P, Adams J, editors. Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice. 7th ed. China: Mosby/Elsevier; 2010. p. 1989-93.

Antimalarial Toxicity

พญ. ภัทราภรณ์ พงศ์หล่อพิศิษฏ์*
*แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
อาจารย์นายแพทย์สหภูมิ ศรีสุมะ

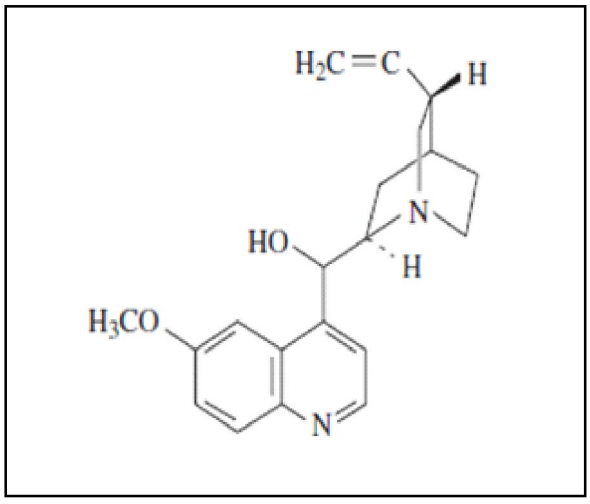
ยาในกลุ่ม anitimalarial นอกจากจะนำมาใช้ในการรักษามาลาเรียแล้ว ยังมีที่ใช้ในการรักษาโรคข้อและรูมาติซั่มอีกด้วย จึงอาจพบผลข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ได้ ในบทความนี้จะขอกล่าวถึง ยา antimalarial ที่เป็น quinoline derivatives ซึ่งใช้บ่อยในเวชปฏิบัติได้แก่ quinine และ chloroquine

1. Quinine

เป็นสารที่สกัดจากเปลือกไม้ต้น cinchona เป็นสารตัวแรกที่ใช้รักษามาลาเรียได้ผล ยังสามารถใช้ลดไข้ แก้ปวด ลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ (curare-like action) กระตุ้นให้เกิดการหลั่ง oxytocin และลดอาการใจสั่นได้

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา :

- Quinine สามารถจับกับโปรตีนได้ดี (protein biding 93%) โดยเฉพาะภาวะเป็นด่าง
- มีค่าครึ่งชีวิต 9-15 ชั่วโมง
- ขับทางปัสสาวะ 20% โดยเฉพาะในภาวะเป็นกรด
- มีค่าการกระจายตัวสูง (high volume of distribution, Vd)
- สามารถเมตาบอลิซึมผ่านทางตับ ไต และกล้ามเนื้อได้ในหลายกลไก
- ขับผ่านทางรก และน้ำนมได้



<u>รูปที่ 1</u> รูปโครงสร้างของ quinine

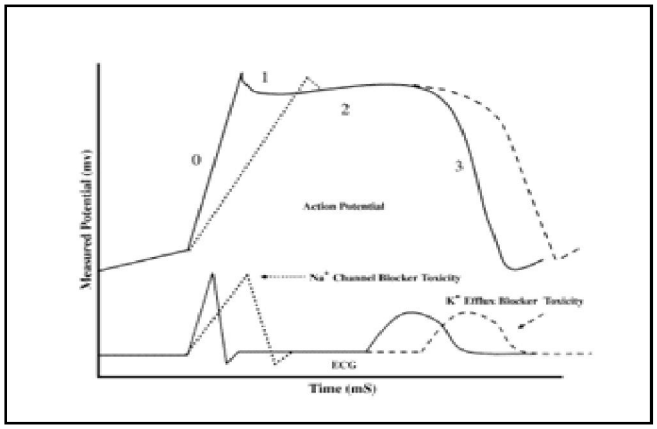
ที่มา: Barry JD. Antimalarials. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9th ed. New York; McGraw-Hill; 2011. p.849-55.

ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

1) Class IA antidysrhythmics

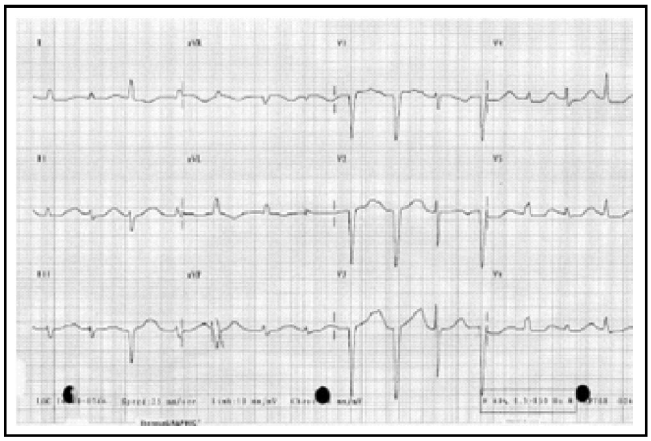
-ยับยั้ง sodium channel : ทำให้ QRS complex กว้างขึ้น

-ยับยั้ง potassium channel : ทำให้ QT interval ยาวขึ้น ทำให้เกิด torsades de pointes ได้



<u>ภาพที่ 2</u> แสดงความสัมพันธ์ของวงจรการเกิด action potential ของเซลล์กับ ECG เส้นประแสดงการเปลี่ยนแปลงเมื่อมีการยับยั้ง sodium channel ส่วนเส้นทึบแสดงการเปลี่ยนแปลงเมื่อ potassium channel ถูกยับยั้ง

ที่มา: Holstege CP, Eldridge DL, Rowden AK. ECG Manifestations:The Poisoned Patient. Emerg Med Clin N Am 2006;24:159–177.



<u>รูปที่ 3</u> แสดง 12 lead ECG ที่มี QT prolongation หลังได้รับ hydroxychloroquine

ที่มา: Holstege CP, Eldridge DL, Rowden AK. ECG Manifestations:The Poisoned Patient. Emerg Med Clin N Am 2006;24:159–177.

2) ยับยั้ง adrenergic effect ได้ใน quinine toxicity ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ

ผลต่อระบบต่อมไร้ท่อและเมตาโบลิซึม

มีผลทำให้เกิดภาวะ hypoglycemia คล้ายกับการได้ยากลุ่ม sulfonylurea แล้วกระตุ้นการหลั่ง insulin โดยไปยับยั้ง ATP-sensitive potassium channel ของ pancreatic cells โดยเพิ่มความเสี่ยงในผู้ป่วยที่ได้รับ quinine ทางหลอดเลือดดำในขนาดสูง ได้รับยาเกินขนาดและมีภาวะเครียดต่างๆ เช่น เป็นมาลาเรีย ตั้งครรภ์ ขาดสารอาหาร ดื่มสุรา เป็นต้น

ผลต่อระบบการได้ยิน

ทำให้เกิดภาวะเส้นประสาทสมองคู่ที่8เสื่อม (sensory neural hearing loss-eight nerve dysfunction) กลไกการเกิดเป็นได้จากหลายสาเหตุ โดยหลักๆเชื่อว่าเกิดจากการยับยั้ง potassium channel อาจมีผลทำให้เกิดอาการบ้านหมุนด้วย

ผลต่อระบบการมองเห็น

มีผลโดยตรงต่อจอประสาทตาทำให้เกิดจอประสาทตาเสื่อม ผู้ป่วยจะมีอาการมองไม่ชัด ลานสายตาแคบลง มองเห็นภาพซ้อน จนถึงตาบอดได้

อาการและอาการแสดง

อาการ cinchonism เป็นลักษณะอาการเฉพาะที่เกิดหลังจากได้รับยานี้ พบได้แม้ในผู้ที่ได้รับอยู่ใน therapeutic doses โดยจะมีอาการคลื่นไส้อาเจียนท้องเสียปวดท้องปวดหัวบ้านหมุน การเกร็งของกล้ามเนื้อ (dystonia) เป็นลม หัวใจเต้นเร็ว ได้ยินเสียงในหู (tinnitus) การได้ยินลดลง

อาการที่บ่งบอกถึงภาวะเป็นพิษนอกจากอาจมีอาการ cinchonism แล้วยังอาจมีอาการมองเห็นผิดปกติ ภายในเวลาเป็นชั่วโมงร่วมด้วย อาการที่เป็นพิษรุนแรงและอาจถึงแก่ชีวิต คือ อาการทางระบบหัวใจ เช่น ภาวะช็อค หัวใจเต้นผิดจังหวะ ภาวะหายใจล้มเหลว ซึม ไตวาย

เนื่องจากมี therapeutic range แคบจึงอาจเกิดปัญหา toxicity ได้ง่าย ระดับ serum quinine concentrations สำหรับรักษา falciparum malaria คือ 5 ถึง 15 ug/mL ส่วนปริมาณยาที่ได้รับทางการกินที่ทำให้ถึงแก่ชีวิตได้คือ 8 ug

ความเป็นพิษขึ้นอยู่กับระดับยาในร่างกายโดยเฉพาะส่วนที่ไม่จับกับโปรตีนเท่านั้นที่จะทำให้เกิด toxic effects โดยระดับยาที่

มากกว่า 5 ug/mL ทำให้เกิด cinchonism

มากกว่า 10 ug/mL ทำให้เกิด visual impairment

มากกว่า 15 ug/mL ทำให้เกิด cardiac dysrhythmias

มากกว่า 22 ug/mL ทำให้ถึงแก่ชีวิตได้

ภาวะ hypersensitivity reaction จาก antiquinine หรือ antiquinine hapten antibodies cross reacting กับ membrane glycoproteins ทำให้เกิดหลอดลมขนาดเล็กตีบ อาการทางผิวหนัง เช่น ลมพิษ ผื่นแพ้แสง อาการทางระบบเลือดมักพบได้น้อย เช่น thrombocytopenia, agranulocytosis, MAHA และ DIC ส่วนภาวะ hemolysis มักเกิดในผู้ป่วยที่เป็น G6PD deficiency ส่วนการเกิด hepatitis hypersensitivity reaction, ARDS และ sepsis-like syndrome มีรายงานว่าพบได้เช่นกัน

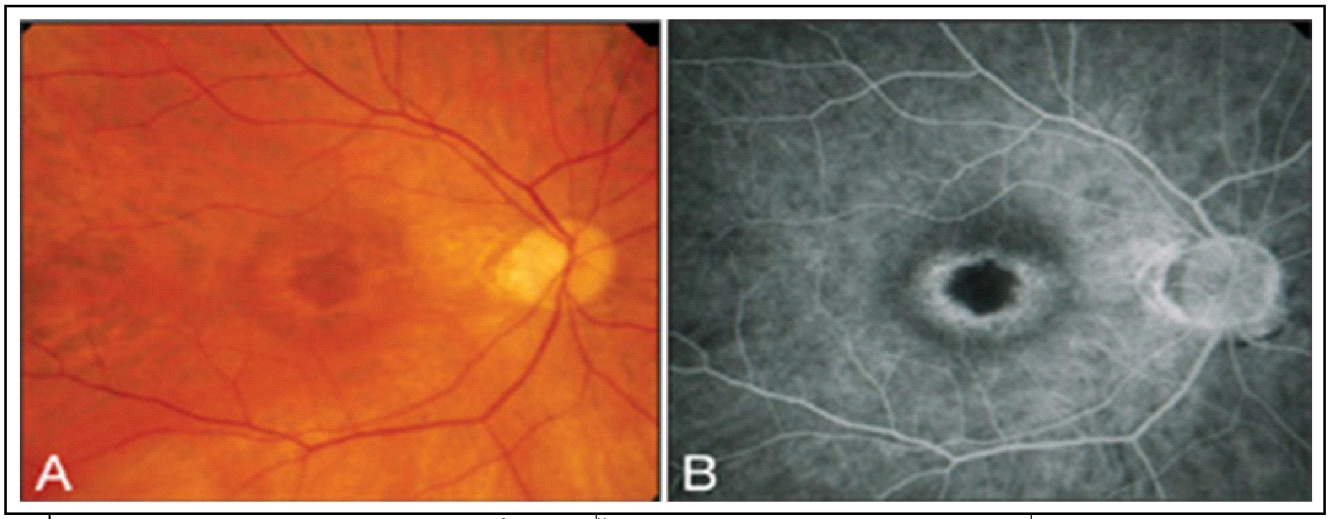
การวินิจฉัยภาวะเป็นพิษจาก quinine

ตรวจปัสสาวะโดยใช้ thin-layer chromatography มีความไวที่ดี หรือการตรวจ quinine immunoassay techniques สำหรับการตรวจ quantitative serum testing ไม่สามารถตรวจได้เร็วและยังไม่ได้ใช้กันทั่วไปในปัจจุบัน

การรักษาภาวะเป็นพิษจาก quinine

1) ทำให้อาเจียน ไม่แนะนำ โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักมีอาการคลื่นไส้อาเจียนอยู่แล้ว

2) การล้างท้อง พิจารณาทำในกรณีพึ่งกินเข้าไปใน 30-60 นาทีหรือกรณีที่มีภาวะเป็นพิษที่ทำให้อันตรายถึงชีวิต โดยที่ผู้ป่วยยังไม่ได้อาเจียนมาก่อนหน้า



รูปที่ 4 ภาพ A :แสดงความผิดปกติของ optic dise ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย hydroxychloroquine เพื่อรักษา rheumatoid arthritis มีลักษณะเป็น Bull' s eye. ภาพ B: แสดง fluorescent angiography เพื่อให้เห็นบริเวณที่เสีย pigment ชัดขึ้น

ที่มา: Holstege CP, Eldridge DL, Rowden AK. ECG Manifestations:The Poisoned Patient. Emerg Med Clin N Am 2006;24:159–177.

3) การให้ activated charcoal แนะนำให้ทำ เนื่องจากลดการดูดซึมได้และลด enteroenteric circulation ได้โดยแนะนำให้ activated charcoal 1-2 g/kg จากนั้นตามด้วย activated charcoal 0.5 g/kg ทุก 4-6 ชั่วโมง อีกประมาณ 4 ครั้ง

4) การล้างไต (hemoperfusion/hemodialysis) ไม่แนะนำ เนื่องจากมีประโยชน์ในการช่วยขจัดสารพิษน้อย (high Vd และ high protein bound)

5) การดูแลทั่วไปที่แนะนำให้ทำได้แก่ การให้ oxygen การติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และสัญญาณชีพ การให้สารน้ำทางหลอดเลือด การติดตามค่าน้ำตาลในเลือด

6) การรักษากรณีมีพิษต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

6.1 Prolonged QRS ควรรักษาด้วย sodium bicarbonate โดยให้ serum pH ที่ 7.45- 7.50 (เหมือนการรักษา tricyclic antidepressant เกิดขนาด)

6.2 ระหว่างการให้ hypertonic sodium bicarbonate ควรระวังภาวะ hypokalemia เนื่องจากภาวะนี้อาจทำให้มีผลในการยับยั้ง potassium channel และเพิ่มภาวะเสี่ยงต่อภาวะ torsade de pointes ได้

6.3 ภาวะ torsades de pointes รักษาโดยให้ magnesium และ potassium นอกจากนี้ควรใช้ overdrive pacing

6.4 Class IA, IC, or III antidysrhythmics และยาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้ง sodium channel และ/หรือ potassium channel ไม่ควรนำมาใช้

6.5 Type I B antidysrhythmics เช่น lidocaine มีรายงานว่าใช้แล้วได้ผลดี

6.6 ภาวะช็อกที่ไม่ตอบสนองต่อการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ ควรให้ vasopressors

7) ควรตรวจจอประสาทตา ลานสายตา และตรวจตาบอดสีในผู้ป่วยทุกราย หากพบว่ามีภาวะจอประสาทตาผิดปกติ ในขณะนี้ยังไม่มีการรักษาเฉพาะ มีรายงานเรื่องการใช้ hyperbaric oxygen แต่ยังไม่เป็นที่แนะนำให้ใช้ทั่วไป

8) การรักษาภาวะน้ำตาลต่ำ โดยให้สารละลาย dextrose ทางหลอดเลือดดำ ในกรณีรายที่ให้สารน้ำแล้วยังไม่สามารถแก้ไขได้ พิจารณาให้ octreotide โดยให้ 50 ug ใต้ชั้นผิวหนัง (SC) ทุก 6 ชั่วโมง

2. Chloroquine & Hydroxychloroquine

Chloroquine ใช้ในการรักษาและป้องกันมาลาเรีย การทดลองในสัตว์พบว่า chloroquine มีโอกาสเกิดพิษได้มากกว่า hydroxychloroquine 2-3 เท่า hydroxychloroquine นิยมใช้เป็น antiinflammatory agent ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และโรค SLE มีคุณสมบัติในการรักษาและคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา รวมถึงภาวะพิษเหมือนกันกับ chloroquine

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา :

-ดูดซึมได้ดีทางลำไส้

-กระจายตัวได้ในหลายอวัยวะ โดยเฉพาะตับ ไต ปอด และเม็ดเลือดแดง

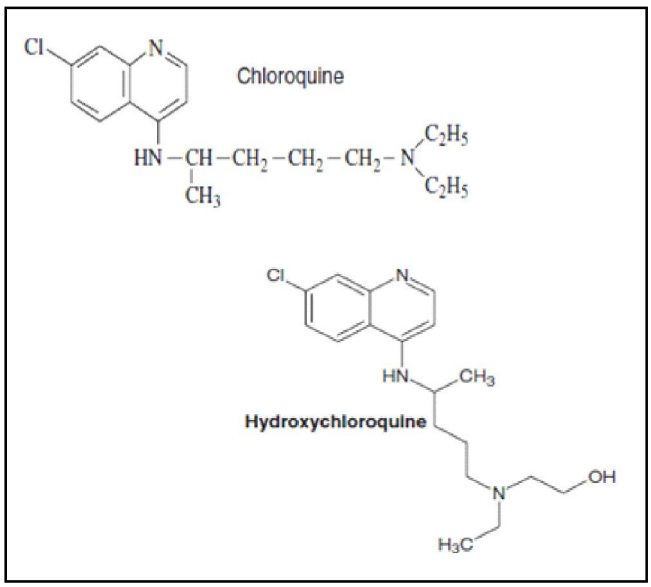
-มีการกระจายตัวจากเลือดไปสู่ส่วนต่างๆช้า จึงอาจทำให้มีระดับยาสูงในเลือดช่วงหลังจากกินเข้าไป

-มีการกระจายตัวสูง (high Vd) และสามารถจับกับโปรตีนได้ดี

-มีค่าครึ่งชีวิต 40-55 วัน

-ขับทางปัสสาวะ 55%

-ระดับยาในเลือดที่สูงมีความสัมพันธ์กับภาวะเป็นพิษต่อระบบหัวใจและการหายใจ



รูปที่ 5 แสดงโครงสร้างของ chloroquine และ hydroxychloroquine

ที่มา: Barry JD.Antimalarials.In:Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies.9th ed.New York;McGraw-Hill; 2011.p.849-55.

อาการและอาการแสดง

โดยส่วนใหญ่มักเกิดอาการทางตามากกว่า ภาวะเป็นพิษเฉียบพลัน เนื่องจากมี therapeutic range แคบ จึงอาจเกิดปัญหา toxicity ได้ มักเกิดอาการหลังกิน 1-3 ชั่วโมง มักไม่พบอาการ cinchonism แต่อาการที่เป็นลักษณะเฉพาะของ chlroquine คือ กดการหายใจอาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือดเหมือนกับผลของ quinine โดยเฉพาะพบภาวะความดันโลหิตต่ำได้บ่อย รวมถึงภาวะ hypokalemia ซึ่งเกิดจาก potassium shift เข้าสู่ intracellular

ภาวะเป็นพิษจาก chloroquine รุนแรงมักพบในผู้ใหญ่กินยามากกว่า 5 g โดยจะพบความดันโลหิต systolic < 80 mmHg และ QRS duration มากกว่า 120 milliseconds ภาวะ ventricular fibrillation และ hypokalemia ในภาวะเป็นพิษรุนแรงนี้จะพบระดับความเข้มข้นยามากกว่า 25 umol/L (8 ug/mL)

อาการแสดงทางระบบประสาทมักพบอาการ ซึม เวียนศีรษะ ปวดหัวและชักได้ รวมถึงพบ myopathy, neuropathy และ cardio-myopathy ได้ด้วย

จากการทางผิวหนังและภาวะแพ้ (hypersensitivity reactions) คล้ายกับที่พบใน quinine toxicity จอประสาทตาเสื่อมเป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด โดยจะพบลักษณะเฉพาะจากการส่องตรวจ fundus คือ Bull's eye lesion มักเป็นรุนแรงและไม่สามารถหายกลับเป็นปกติได้ พบร่วมกับภาวะประสาทหูเสื่อม โดยมักพบในผู้ที่ได้รับยาเป็นเวลานาน

การรักษาภาวะเป็นพิษจาก quinine

1) การดูแลทั่วไปและการรักษาประคับประคอง ถือเป็นการรักษาที่จำเป็น พิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจและเครื่องช่วยหายใจแต่เนิ่นๆ

2) ไม่ควรใช้ barbiturates (thiopental)

3) Epinephrine เป็น vasopressor ที่แนะนำให้ใช้ (แต่ระวังถ้าให้ในปริมาณที่สูงเพราะเพิ่มการเกิด hypokalemia ได้)

4) การล้างท้อง พิจารณาทำในกรณีพึ่งกินเข้าไป หรือ กรณีที่มีภาวะเป็นพิษที่ทำให้อันตรายถึงชีวิต

5) การให้ activated charcoal แนะนำให้ทำเนื่องจากลดการดูดซึมได้

6) ยังไม่มีข้อมูลว่าการ enhanced elimination เช่น hemodialysis นั้นมีประโยชน์

7) การให้ high-dose diazepam therapy คือให้ 2 mg/kg IV ในเวลามากกว่า 30 นาที ตามด้วย 1 ถึง 2 mg/kg/day อีก 2- 4 วัน แนะนำให้ใช้ในภาวะเป็นพิษรุนแรง มีประโยชน์ในแง่ลดการชัก ลดการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ คุณสมบัติในการต้านฤทธิ์ของ chloroquine และลดการเกิด vasodilation

8) การใช้ sodium bicarbonate ในการแก้ไขภาวะ QRS prolongation ยังไม่ได้ข้อสรุปว่าสมควรใช้หรือไม่

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Barry JD. Antimalarials. In:Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9th ed. New York;McGraw-Hill; 2011.p.849-55.

2. Holstege CP, Eldridge DL, Rowden AK. ECG Manifestations : The Poisoned Patient. Emerg Med Clin N Am 2006;24:159–77.

เอกสารประกอบการเรียบเรียง (ภาวะมือเท้าขาดเลือดเฉียบพลัน)

1. Chu J.Antimigraine medication. In:Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9th ed. New York;McGraw-Hill; 2011.p.763-8.

2 .Bonowitz NL. Ergot derivatives. In:Olson KR.Poisoning and Drug Overdose. 4th ed. Singapore;McGraw-Hill; 2004.p.189-90.

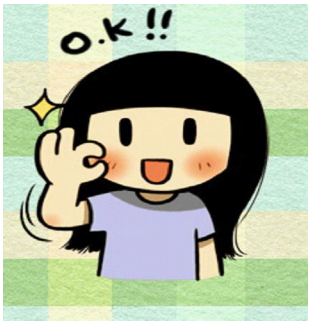
3. Murph NG, Benowitz NL, Goldshlager N. cardiovascular toxicity.In: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, editors. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose.4th ed.China;Saunders/Elsevier; 2007.p.161-2.

****ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดีได้เปิดช่องทางการติดต่อสื่อสารทาง line แล้ว****

Line ID : poisrequest

ปล. กรุณาโทรแจ้งก่อนทำการติดต่อทาง

Hotline 1367 ด้วย



ToxCase Conference

ภาวะมือเท้าขาดเลือดเฉียบพลัน

พญ.พลอยไพลิน รัตนสัญญา*
*แพทย์ประจำบ้านต่อยอดอนุสาขาเวชเภสัชวิทยาและพิษวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
ศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล

ผู้ป่วยหญิงอายุ 40 ปี อาชีพรับจ้าง ภูมิลำเนาจังหวัดกรุงเทพ

อาการสำคัญ: ปวดมือข้างซ้าย 3 วันก่อน มาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน: ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเป็น symptomatic HIV กินยา indinavir (800) ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง มานาน 10 ปี

1 อาทิตย์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะ จึงไปพบแพทย์ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นไมเกรน ได้รับยา Cafergot ® มากินครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง กินต่อเนื่องกันมา 5 วัน

3 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยเริ่มมีอาการปวดและรู้สึกชาที่นิ้วมือข้างซ้าย ต่อมาอาการปวดและชาเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ ลามมาถึงข้อมือร่วมกับมือเริ่มมีสีคล้ำ จึงได้มาโรงพยาบาล

ตรวจร่างกาย: A Thai woman, good consciousness, not pale, no jaundice

Vital Signs: T 37 °C, BP 120/80 mmHg, PR 80/min, RR 18/min

Heart: Regular, normal S1S2, no murmur

Lung: Clear

Abdomen: Soft, not tender, no organomegaly, normal bowel sound

Extremities: Pain and swelling with purplish at Lt hand, radial pulse can't palpable, capillary refill prolong > 3 sec

ในผู้ป่วยรายนี้มาโรงพยาบาลด้วยอาการปวดชานิ้วมือ ร่วมกับคลำชีพจรที่ radial pulse ไม่ได้ จึงนึกถึงภาวะ ergotism อีกทั้งยังมีประวัติในการใช้ยา indinavir ร่วมกับ ergotamine อธิบายกลไกการเกิดโรคได้

ภาวะ ergotism คืออะไร

Ergotism เป็นลักษณะของกลุ่มอาการที่เกิดจากภาวะที่มีปริมาณของสาร ergot alkaloid ในร่างกายที่มากเกินไป ซึ่งจะมีอาการของอวัยวะต่างๆเกิดการขาดเลือด เช่น แขนและขาเกิดภาวะขาดเลือด จะมีอาการ เช่น ปวดตามบริเวณแขนขา มีลักษณะสีแดงคล้ำบริเวณ ปลายมือปลายเท้า บางรายที่อาการรุนแรงอาจมีภาวะ gangrene ที่แขนและขาได้ นอกจากนี้ยังอาจพบว่ามีอาการทางระบบประสาท เช่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้อาเจียน มีภาวะ hallucination, delirium, ภาวะสมองขาดเลือด, ภาวะชัก ซึ่งจะเรียกภาวะนี้ว่า "convulsive ergotism" และอาจพบว่ามีภาวะขาดเลือดที่เส้นเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะสำคัญต่างๆในร่างกาย เช่น coronary, renal, cerebral, ophthalmic, mesenteric vasculature ในบางครั้งอาจพบภาวะ bradycardia ร่วมด้วย

ภาวะ ergotism ต้องวินิจฉัยแยกจากโรคใดบ้าง

โดยโรคที่ต้องวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยรายนี้ได้แก่ภาวะ acute arterial embolism

ยาที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการ ergotism

ยาที่ทำให้เกิดอาการของภาวะ ergotism ได้แก่ ยาในกลุ่มของ ergot alkaloid แบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ amino acid alkaloids (ergotamine, ergotoxine), dihydrogenated amino acid alkaloids, amine alkaloids

สำหรับยา ergotamine ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย มักเป็นสูตรผสมของยา ergotamine 1 mg และ caffeine 100 mg ซึ่งใช้รักษาภาวะไมเกรน ยาสูตรนี้มีหลายยี่ห้อ ได้แก่ Cafergot®, Avamigran®, Degran®, Migana®, Polygot®, Tofagot® และสูตร ergotamine ผสมกับยาอื่น เช่น Neuramizone® รวมทั้งยาเดี่ยว คือ Ergosia®

ในผู้ป่วยรายนี้สาเหตุเกิดจากยา ergotamine ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มของ ergot alkaloid คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ergotamine นั้นจะดูดซึมได้ไม่ดี หากให้ยาทางการกินและมี first pass hepatic metabolism ทำให้มีค่า bioavalability ที่ลดลง จากนั้นจะไป metabolism ที่ตับโดย CYP450 3A4 และขับออกทางน้ำดี

การออกฤทธิ์จะมีผลต่อ central และ peripheral effect ดังตารางที่ 1

สาร ergotamine ในสมองจะไปกระตุ้น serotonergic receptor ยับยั้ง serotonin reuptake และทำให้เกิด central sympatholytic action การออกฤทธิ์ในส่วนของ peripheral ของ ergotamine นั้น จะทำให้เกิด peripheral vasoconstriction เนื่องจากเป็นฤทธิ์ของ alpha adrenergic antagonists

ตารางที่ 1 อาการแสดงของภาวะ ergotism

Central effect	Peripheral effect
Agitation	Angina
Cerebrovascular ischemia	Bradycardia
Hallucination	Gangrene
Headaches	Hemorrhagic vesiculations
Miosis (fixed)	and skin bullae
Nausea	Mesenteric infarction
Seizures	Myocardial infarction
Twitching (facial)	Renal infarction
Vomiting	

ที่มา: Barry JD.Antimalarials.In:Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies.9th ed.New York;McGraw-Hill; 2011.p.849-55.

กลไกการเกิดพิษของภาวะนี้เป็นอย่างไร

ในผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้กินยา ergotamine เกินขนาด แล้วเพราะเหตุใดจึงทำให้เกิดภาวะ ergotism ในผู้ป่วยรายนี้ได้ เนื่องจากในผู้ป่วยรายนี้เกิดปัญหาจาก drug interaction ระหว่าง ergotamine และ indinavir ซึ่งแม้กิน ergotamine ในระดับการรักษาปกติก็ทำให้เกิดการเป็นพิษจากภาวะนี้ได้ เนื่องจาก metabolism ของ ergotamine ผ่านตับ โดยอาศัย CYP450 3A4 ส่วน indinavir นั้น เป็นยา antiretroviral ชนิด protease inhibitor ซึ่งจะไปยับยั้งการทำงานของ CYP450 3A4 (CYP3A4 inhibitor) ดังนั้นจึงทำให้ ergotamine ไม่สามารถที่จะ metabolism ได้ ทำให้มี ergotamine สะสมในร่างกายจนเกิดความเป็นพิษได้ แม้จะไม่ได้กินยาเกินขนาด โดยสรุปภาวะ ergotism ที่เกิดขึ้นไม่จำเป็นจะต้องเกิดจากการกินยา ergot alkaloid เกินขนาดแต่เพียงอย่างเดียวยังสามารถเกิดความเป็นพิษได้ถึงแม้จะใช้ยาในขนาดที่ใช้ในการรักษาปกติ ดังนั้นหากใช้ยาในกลุ่ม ergot alkaloid ร่วมกับยาในกลุ่มที่เป็น CYP3A4 inhibitor ตัวใดก็ได้ จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ ergotism ซึ่งได้แก่ยาดังตารางที่ 2

การรักษาผู้ป่วยภาวะ ergotism

สิ่งที่สำคัญเป็นอันดับแรกในผู้ป่วยรายนี้ คือ การหยุดยาที่เป็นสาเหตุทั้ง 2 ตัว ได้แก่ ergotamine และ indinavir หลังจากนั้นจะให้การรักษาตามลำดับดังนี้

1. Stabilize และ resuscitation ผู้ป่วย: ให้การดูแล airway, breathing, circulation ให้เหมาะสม ในผู้ป่วยรายนี้ได้ให้ IV fluid supplementation ตามเหมาะสม

2. GI decontamination: การทำ NG lavage และ activated charcoal ในผู้ป่วยรายนี้ไม่มีข้อบ่งชี้ เนื่องจากไม่ได้กินยามาเกินขนาดและระยะเวลาในการได้รับยามานานเกิน 1 ชั่วโมง

3. Specific management: อาการที่เกิดจาก peripheral effect จากภาวะ vasospasm หากไม่ให้การรักษาจะเกิดภาวะ ischemia เกิด gangrene และอาจทำให้ผู้ป่วยสูญเสียอวัยวะเกิดความพิการได้ ในกรณีนี้ถือว่ามีภาวะ ergotism ที่รุนแรง คือ ไม่สามารถคลำชีพจรได้ และมือมีสีแดงคล้ำ ดังนั้น จึงต้องการรักษาโดยให้ยากลุ่ม vasodilator ระหว่างให้ควรระมัดระวังภาวะ hypotension ที่จะเกิดขึ้นด้วย (*ยกเว้นในกรณีบางรายที่มีปัญหา pseudohypotension เกิด peripheral vasoconstriction ไม่สามารถคลำชีพจรที่ brachial และ radial artery ได้ ร่วมกับไม่มีภาวะอาการรู้สติเปลี่ยนแปลงและปัสสาวะออกดี ในกรณีนี้ถึงแม้จะวัดความดันโลหิตต่ำก็ยังสามารถให้ vasodilator ได้ เนื่องจากไม่ใช่ภาวะ hypotension ที่แท้จริง)

Sodium nitroprusside เป็นยาตัวแรกที่แนะนำให้ใช้ โดยจะเริ่มให้ขนาด 1-2 mcg/kg/minute หากอาการของอวัยวะขาดเลือดไม่ดีขึ้น เช่น อาการปวด ชา สีผิวหรือชีพจรที่อวัยวะส่วนปลายไม่สามารถคลำได้ สามารถปรับระดับยาเพิ่มขึ้นได้โดยให้ไม่เกิน 10 mcg/kg/minute เพื่อลดความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ cyanide toxicity หากอาการดีขึ้นสามารถปรับลดขนาดยาลงได้ ในระหว่างการให้ยาต้องห่อขวดยาและสายที่ให้ยาด้วยถุงหรือกระดาษทึบเพื่อป้องกันไม่ให้โดนแสง หากอาการอวัยวะขาดเลือดดีขึ้นสามารถปรับลดขนาดยาลงมาได้ หากอาการยังไม่ดีขึ้นสามารถใช้ยา nitroglycerine หรือ calcium channel blocker เช่น nifedipine ร่วมด้วยได้

นอกจากนี้ยังพิจารณาให้ thrombolytic agent เช่น heparin เพื่อป้องกันการเกิด clot formation โดยจะให้ขนาด 5,000 units IV หลังจากนั้นให้ต่อด้วยขนาด 1,000 units/hr จนกระทั่งค่า APTT 2 เท่า ของค่าปกติ

ผู้ป่วยรายนี้หลังจากรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล ได้ทำการหยุดยา ergotamine และ indinavir ให้ยา sodium nitroprusside ร่วมกับให้ heparin อาการปวด และมือที่คล้ำค่อยๆดีขึ้น จนหายเป็นปกติ

(เอกสารประกอบการเรียบเรียงอยู่ที่หน้า10)

ตารางที่ 2 แสดงรายชื่อยาที่มีผล CYP3A4 inhibitor

Allopurinol	Clarithromycin	Fluconazole	Itraconazole	Ritonavir
Amiodarone	Cyclosporine	Fluoxetine	Ketoconazole	Saquinavir
Amprenavir	Darunavir	Fosamprenavir	Lapatinib	Tamoxifen
Aprepitant	Dasatinib	Grapefruit juice	Nefezodone	Verapamil
Atrazanavir	Delavirdine	Imatinib	Nelfinavir	Voriconazole
Chloramphenicol	Diltiazem	Indinavir	Nifedipine	
Cimitidine	Erythromycin	Isoniazid	Posaconazole	