

พิษวิทยาของยา acyclovir

สุจิตรา วิณิน, ภ.บ.*

บทคัดย่อ

พิษของยา acyclovir มีอาการแสดงได้ตั้งแต่อาการที่ไม่รุนแรง (เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ เป็นต้น) และอาการที่รุนแรง (เช่น พิษต่อระบบประสาท พิษต่อระบบไต เป็นต้น) โดยกลไกการเกิดพิษต่อระบบประสาท นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด ส่วนพิษต่อระบบไตนั้นเกิดจากการตกตะกอนของผลึก acyclovir ในปัสสาวะ ทำให้เกิดการบาดเจ็บของไตตามมา ซึ่งสาเหตุของการเกิดพิษนั้นส่วนใหญ่มาจากขนาดของยาหรือการบริหารยาไม่เหมาะสม เช่น การรับประทานยาเกินขนาด การได้รับยาที่ไม่ได้ปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไต การบริหารยาทางหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็ว (interavenous bolus) การได้รับยา acyclovir ร่วมกับยาอื่นๆ ที่อาจเสริมฤทธิ์เพิ่มอาการข้างเคียงจากยา เป็นต้น การวินิจฉัยพิษวิทยาของยา acyclovir ต้องอาศัยประวัติยาที่ได้รับและระยะเวลาที่เกิดอาการ รวมทั้งต้องพิจารณาผลตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมด้วย เพื่อวินิจฉัยแยกกับโรคอื่นๆ ที่อาจมีอาการใกล้เคียงกัน วิธีการดูแลรักษาพิษวิทยาจาก acyclovir ที่สำคัญคือการหยุดยาที่เป็นสาเหตุ ในรายที่มีอาการรุนแรง เช่น ไตวายและเกิดพิษต่อระบบประสาท อาจพิจารณาเรื่องการทำ hemodialysis เป็นกรณีไป เพื่อเพิ่มการขจัดยาออกจากร่างกาย วิธีที่จะสามารถป้องกันการเกิดพิษจาก acyclovir ได้ คือ ควรมีการบริหารยาที่เหมาะสม มีการปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาอย่างใกล้ชิด แม้ว่าจะมีการปรับขนาดยาแล้วก็ตาม เนื่องจากยังพบรายงานการเกิดพิษจากยา acyclovir ได้ แม้ผู้ป่วยจะได้รับขนาดยาที่เหมาะสม

คำสำคัญ: acyclovir, nephrotoxicity, neurotoxicity, toxicology

บทนำ

ยา acyclovir เป็นยาด้านไวรัสที่ใช้กันอย่างแพร่หลายทั้งในโรงพยาบาลและร้านขายยา โดยมีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคเริม (herpes simplex) โรคงูสวัด (herpes zoster; shingles) โรคอีสุกอีใส (varicella; chicken-pox) กลไกการออกฤทธิ์ คือ acyclovir เป็น nucleoside analog ถูกเปลี่ยนเป็น acyclovir triphosphate ที่ไปยับยั้งการสังเคราะห์ DNA และการเพิ่มจำนวนของไวรัส มีทั้งรูปแบบยารับประทาน ยาทาภายนอก และยา

ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย ผื่นแพ้ สัมผัส (กรณียาทา) เป็นต้น ส่วนอาการข้างเคียงที่พบได้น้อย แต่มีความรุนแรง เช่น ไตวาย (renal failure) และ พิษต่อระบบประสาท (neurotoxicity)^{1, 2}

รูปแบบของยา acyclovir³

ยาเม็ด ขนาด 200 มิลลิกรัม 400 มิลลิกรัม และ 800 มิลลิกรัม

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ยาน้ำแขวนตะกอน (suspension) ความแรง 200 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร

ยาครีม (cream) ความแรง 5%w/w

ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous injection) ขนาด 250 มิลลิกรัม และ 500 มิลลิกรัม

ยาขี้ผึ้งป้ายตา (ophthalmic ointment) ความแรง 3%w/w

เภสัชจลนศาสตร์

ยา acyclovir ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้น้อย การดูดซึมของยาจะลดลง หากขนาดยาที่ใช้ในแต่ละครั้ง สูงขึ้น โดยยาจับกับพลาสมาโปรตีน (plasma protein) ได้น้อย ทำให้สามารถกระจายไปตามเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น สมอง ไต ปอด ตับ ม้าม กล้ามเนื้อ มดลูก ช่องคลอด และ น้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid; CSF) (ระดับความเข้มข้น acyclovir ใน CSF ประมาณร้อยละ 50 ของ ความเข้มข้นในพลาสมา) ซึ่งแสดงเภสัชจลนศาสตร์ของ ยา acyclovir ไว้ดังตารางที่ 1

ขนาดและวิธีบริหารยา^{1,2}

โรคเริม (herpes simplex)

กรณีผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติ

รับประทาน ครั้งละ 400 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง หรือ 200 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง เป็นเวลา 7 - 10 วัน

กรณีกลับมาเป็นซ้ำ รับประทาน ครั้งละ 400 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน หรือ 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน หรือ 800 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 2 วัน

กรณีผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง

รับประทานครั้งละ 400 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 5 - 10 วัน

กรณีเป็นรุนแรง ให้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งละ 5 - 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 2 - 7 วัน

กรณีติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system infection)

ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งละ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 14 - 21 วัน สำหรับ encephalitis และเป็นเวลา 10 - 14 วัน สำหรับ meningitis

โรคสุกใส (herpes zoster; shingles)

กรณีผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติ

รับประทาน ครั้งละ 800 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง เป็นเวลา 7 - 10 วัน

กรณีผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง

รับประทานครั้งละ 800 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง เป็นเวลา 7 - 10 วัน

กรณีเป็นรุนแรง และเกี่ยวข้องกับอวัยวะภายใน ให้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งละ 10 - 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง

กรณีติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system infection)

ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งละ 10 - 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 10 - 14 วัน สำหรับ encephalitis

โรคอีสุกอีใส (varicella; chickenpox)

กรณีผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติ

รับประทานครั้งละ 800 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง เป็นเวลา 5 - 7 วัน

กรณีผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง

รับประทานครั้งละ 800 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง เป็นเวลา 5 - 7 วัน

กรณีเป็นรุนแรง ให้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งละ 10 - 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 7 - 10 วัน

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลในการป้องกัน cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV) และ

ตารางที่ 1 เภสัชจลนศาสตร์ของยา acyclovir^{1, 2}

เภสัชจลนศาสตร์	
การดูดซึม	ยารับประทาน: ระดับยาในเลือดสูงสุด (Tmax) ภายใน 1.7 ชั่วโมง ค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ประมาณร้อยละ 10 - 20 (อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของตัวยา) ยาทาภายนอก: ดูดซึมได้น้อย
การกระจายยา	- จับกับพลาสมาโปรตีน (protein binding) ร้อยละ 9 - 33 - ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution) - ผู้ใหญ่ 48 ลิตร/1.73 ตารางเมตร (37 - 57 ลิตร/1.73 ตารางเมตร) - เด็กและวัยรุ่น 45 ลิตร/1.73 ตารางเมตร - เด็กแรกเกิด 28 ลิตร/1.73 ตารางเมตร (24 - 30 ลิตร/1.73 ตารางเมตร)
การเปลี่ยนแปลงยา	- เปลี่ยนจาก acyclovir เป็น acyclovir monophosphate โดย viral enzymes และถูกเปลี่ยนต่อไปเป็น acyclovir diphosphate และ acyclovir triphosphate (active form) ตามลำดับโดย cellular enzymes - มี inactive metabolite ได้แก่ 9-carboxymethoxymethylguanine (CMMG) และ 8-hydroxy-acyclovir
การขจัดยา	- ขับออกทางไตเป็นหลัก ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง ร้อยละ 60 - 90 และขับออกทางอุจจาระ ร้อยละ 2 - พบ CMMG ขับออกทางปัสสาวะ ร้อยละ 14.1 - การใช้เครื่องมือเพื่อเร่งขจัดยา (extracorporeal elimination) - การทำ hemodialysis: สามารถขจัดยาออกได้ ระดับยาในพลาสมาลดลงร้อยละ 60 หลังจากทำ hemodialysis นาน 6 ชั่วโมง - การทำ peritoneal dialysis: สามารถขจัดยาออกได้น้อยกว่าร้อยละ 10 - ค่าครึ่งชีวิต (elimination half-life) - ผู้ใหญ่: 2.5 - 3.3 ชั่วโมง - เด็กแรกเกิด 0 - 3 เดือน: 4 ชั่วโมง - เด็ก: 2.36 - 3.8 ชั่วโมง - หญิงตั้งครรภ์ 36 - 38 สัปดาห์: 2.2 - 3.2 ชั่วโมง - ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง CrCl 50 - 80 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร: 3 ชั่วโมง CrCl 15 - 50 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร: 3.5 ชั่วโมง - Anuria: 19.5 ชั่วโมง

varicella zoster virus (VZV) ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง ซึ่งเป็นแบบนอกข้อบ่งใช้ (off-label use) ดังนี้

- ป้องกันเชื้อ cytomegalovirus (CMV)

ใน low-risk allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT) recipients

ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งละ 500 มิลลิกรัม/

ตารางเมตร ทุก 8 ชั่วโมง

รับประทานครั้งละ 800 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง

- ป้องกันเชื้อ herpes simplex virus ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง

▪ Seropositive hematopoietic cell transplant (HCT) recipients

ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งละ 250 มิลลิกรัม/

ตารางเมตร ทุก 12 ชั่วโมง

รับประทานครั้งละ 400 - 800 มิลลิกรัม วัน

ละ 2 ครั้ง

▪ Solid organ transplant recipients (ผู้ป่วย HSV-seropositive)

รับประทานครั้งละ 400 - 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

- ป้องกันเชื้อ varicella zoster virus ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง

▪ Seropositive hematopoietic cell transplant (HCT) recipients

รับประทานครั้งละ 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

▪ Solid organ transplant recipients (ผู้ป่วย VZV-seropositive)

รับประทานครั้งละ 200 มิลลิกรัม วันละ 3 - 5 ครั้ง

ข้อมูลการปรับขนาดยาตามภาวะการทำงานของไตบกพร่องในระยะต่างๆ

เนื่องจาก acyclovir ขับออกทางไตเป็นหลัก จึง

ต้องมีการปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไต ดังแสดงในตารางที่ 2

กลไกการเกิดพิษ

• พิษต่อระบบประสาท^{4, 5} ยังไม่ทราบกลไกการเกิดแน่ชัด แต่พบ CMMG ซึ่งเป็น metabolite ของ acyclovir ใน serum และ CSF ของผู้ป่วย โดยระดับ CMMG ใน serum ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับอาการทางระบบประสาท โดยมีการรายงานว่า ผู้ป่วยที่มีอาการซึมเห็นภาพหลอน การเคลื่อนไหวผิดปกติ พูดไม่เป็นคำ มีระดับ CMMG ใน serum อยู่ที่ 5 มิลลิกรัม/ลิตร ในขณะที่มีระดับยา acyclovir ใน serum อยู่ที่ 1.6 มิลลิกรัม/ลิตร (therapeutic range: 0.12-10.8 มิลลิกรัม/ลิตร) และอาการกลับมาเป็นปกติ เมื่อไม่พบระดับ CMMG ใน serum

• พิษต่อไต^{2, 6} กลไกหลักในการเกิด คือ crystal

ตารางที่ 2 การปรับขนาดยา acyclovir ในผู้ใหญ่ที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง^{1, 2}

รูปแบบยา	ค่าการทำงานของไต	ขนาดยา
ยารับประทาน	- 800 มิลลิกรัม 5 ครั้งต่อวัน	- CrCl >25 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร - ไม่ต้องปรับขนาดยา
	- 800 มิลลิกรัม 5 ครั้งต่อวัน หรือ 400 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง	- CrCl 10 - 25 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร - 800 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง
		- CrCl <10 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร - 800 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง
	- 200 มิลลิกรัม 5 ครั้งต่อวัน หรือ 400 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง	- CrCl > 10 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร - ไม่ต้องปรับขนาดยา
ยาฉีด		- CrCl <10 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร - 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง
	- CrCl >50 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร	- ขนาดยาปกติ ทุก 8 ชั่วโมง
	- CrCl 25 - 50 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร	- ขนาดยาปกติ ทุก 12 ชั่วโมง
	- CrCl 10 - <25 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร	- ขนาดยาปกติ ทุก 24 ชั่วโมง
	- CrCl <10 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร	- ครึ่งหนึ่งของขนาดยาปกติ ทุก 24 ชั่วโมง

หมายเหตุ: ผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis กรณีเป็นยารับประทาน หากขนาดยาปกติเป็น 200 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง หรือ 400 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ให้ปรับเป็น ครั้งละ 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง โดยให้ยาหลังการทำ hemodialysis ในวันที่ล้างไต หากขนาดยาปกติเป็น 800 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง ให้ปรับเป็น ครั้งละ 800 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง โดยให้ยาหลังการทำ hemodialysis ในวันที่ล้างไต กรณีเป็นยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ อาจพิจารณาให้ครั้งละ 2.5 - 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง (ขนาดยาได้มาจากสมมติฐานการทำ hemodialysis 3 ครั้งต่อสัปดาห์) ส่วนกรณี peritoneal dialysis ปรับขนาดยาเหมือน CrCl <10 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร โดยไม่ต้องเพิ่มขนาดยา

nephropathy เนื่องจากยา acyclovir ขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก ผ่านกระบวนการกรองที่ glomerulus และขับออกผ่านทาง tubular โดย acyclovir มีสูตรทางเคมี คือ $C_8H_{11}N_5O_3$ เป็นผงผลึกสีขาว มีค่าการละลายสูงสุดในน้ำที่อุณหภูมิ 35°C อยู่ที่ 2.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ในผู้ป่วยที่มี urinary flow rate น้อย ที่บริเวณ distal tubular lumen อาจมีความเข้มข้นของยา acyclovir สูงขึ้น ทำให้ยาเกิดการตกตะกอน ทำให้เกิดการบาดเจ็บของไต หากรุนแรงมากอาจเกิดการบวม เลือดออก ทำให้การไหลเวียนของเลือดที่ไตลดลงได้ นอกจากนี้ยังมีกลไกอื่นๆ ของ acyclovir ที่อาจทำให้เกิดพิษต่อไต เช่น acute tubular necrosis

อาการและอาการแสดงความเป็นพิษ

อุบัติการณ์การได้รับ acyclovir เกินขนาดเกิดขึ้นน้อยมาก แต่ส่วนใหญ่จะพบรายงานการเกิดพิษจากการให้ยาที่อยู่ในช่วงขนาดการรักษา พบการเกิดพิษที่รุนแรงได้น้อย และไม่มีรายงานการเสียชีวิตจากการได้รับยาเกินขนาด อาการแสดงพบได้ตั้งแต่อาการรุนแรงน้อย ถึงปานกลาง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ อาการรุนแรงมาก เช่น ชีม สับสน เดินเซ ตากระตุก พูดลำบาก ประสาทหลอน กล้ามเนื้อกระตุก กระวนกระวาย และในรายที่รุนแรงมากอาจมีชัก โคม่า ไตวายเฉียบพลัน⁷ อาการและอาการแสดงตามระบบต่างๆ ของร่างกายที่อาจเกิดได้ มีดังนี้

• ระบบประสาท^{4, 7 - 12}

ส่วนใหญ่เกิดหลังจากเริ่มได้รับยาในรูปแบบรับประทานหรือรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 24 - 72 ชั่วโมง การวินิจฉัยต้องประเมินหาสาเหตุอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น metabolic encephalopathy, การติดเชื้อ (เช่น herpes encephalitis) อุบัติเหตุ การบาดเจ็บ หรือโรคทางหลอดเลือดสมองที่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของสติสัมปชัญญะ (altered mental status) เป็นต้น

ประวัติการได้รับยาและระยะเวลาที่เกิดอาการจึงมีความสำคัญในการวินิจฉัย ขนาดยารับประทานที่มีรายงานพิษทางระบบประสาท อยู่ระหว่าง 200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ถึง 800 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง (ค่าเฉลี่ย 1,858 มิลลิกรัม/วัน) ส่วนยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาดยาอยู่ระหว่าง 4 - 50.4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ค่าเฉลี่ย 20.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) ระดับของ acyclovir ใน serum ที่มีความสัมพันธ์กับพิษทางระบบประสาทอยู่ที่ 1.12 - 295 ไมโครโมล/ลิตร (ค่าเฉลี่ย 80.8 ไมโครโมล/ลิตร) ผู้ป่วยอาจมีอาการทางระบบประสาทได้แม้ว่าระดับยา acyclovir จะปกติก็ตาม และมีการศึกษาในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อระบบประสาทจาก acyclovir จำนวน 27 ราย มีระดับ acyclovir ใน plasma น้อยกว่า 100 ไมโครโมล/ลิตร อยู่ 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 74

อาการทางระบบประสาทจาก acyclovir มีดังต่อไปนี้

โคม่า ชีมมาก (stupor) พบได้ทั้ง acyclovir รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และรูปแบบรับประทาน ขนาดยาที่มีรายงาน ได้แก่ 600 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง และ 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไต

มีการเปลี่ยนแปลงทางสภาวะจิตใจ (altered mental status) เช่น ชีม สับสน ไม่มีแรง โดยมีรายงานเรื่องชีมสับสน ร้อยละ 30 ของผู้ที่มีอาการทางระบบประสาทจาก acyclovir ขนาดยาที่มีรายงาน ได้แก่ รับประทาน 200 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย (end-stage renal disease, ESRD)

ประสาทหลอน (hallucinations) มีรายงานร้อยละ 20 ของผู้ที่มีอาการทางระบบประสาทจาก acyclovir

กล้ามเนื้อกระตุก (myoclonus ได้แก่ muscle fasciculation และ myoclonus jerk) และ สั่น (tremor) ร้อยละ 30 ของผู้ที่มีอาการทางระบบประสาทจาก acyclovir ขนาดยาที่มีรายงาน ได้แก่ ฉีดเข้าหลอดเลือด

ดำทั้งหมด 6 กรัม ใน 2 วัน และวัดระดับ acyclovir ใน serum สูงสุดได้ 51.8 มิลลิกรัม/ลิตร

กระวนกระวาย มีรายงานร้อยละ 26.7 ของผู้ที่มีอาการทางระบบประสาทจาก acyclovir โดยมีรายงานเมื่อให้ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 750 - 3,000 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

ชัก กรณีที่ผู้ป่วยได้ยาเกินขนาด พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 จากรูปแบบฉีด โดยรูปแบบการชักที่มีรายงาน ได้แก่ status epilepticus เมื่อได้ acyclovir ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ในผู้ป่วย ESRD ที่ได้รับการทำ hemodialysis ซึ่งขนาดยาที่เหมาะสมควรจะเป็น 2.5 - 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 1 ครั้ง และให้หลังทำ hemodialysis ในวันที่ล้างไต

การวินิจฉัยแยกแยะระหว่างพิษจาก acyclovir กับ herpes encephalitis ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนของการติดเชื้อ herpes zoster หรือ herpes simplex นั้นอาจทำได้ยาก เนื่องจากมีอาการทางคลินิกที่คล้ายคลึงกัน ดังนั้นการวินิจฉัยจึงอาจต้องอาศัยการตรวจอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น การตรวจวิเคราะห์ cerebrospinal fluid (CSF) ซึ่งอาจพบความผิดปกติในผู้ป่วย encephalitis จากการติดเชื้อ แต่ไม่พบความผิดปกติในผู้ป่วยที่เกิด encephalitis จาก acyclovir การทำ polymerase chain reaction (PCR) ซึ่งให้ผลที่มีความไวและความจำเพาะสูง เพื่อหา herpes simplex virus และ varicella zoster virus ใน CSF ตลอดจนการทำ magnetic resonance imaging (MRI) หรือ computerized tomography scan (CT) เพื่อหาความผิดปกติอื่นๆ ของสมอง เป็นต้น

•ระบบทางเดินปัสสาวะ^{6-7, 14}

การให้ IV bolus ด้วย acyclovir ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร อาจทำให้เกิดการตกตะกอนของผลึก acyclovir ใน tubular lumen เป็นสาเหตุของการอุดตัน ส่วนใหญ่เกิดภายใน 24 - 48 ชั่วโมง หลังเริ่ม

การรักษาด้วยยา acyclovir โดย serum creatinine จะเริ่มขึ้นภายใน 48 ชั่วโมงหลังได้ยา อาจไม่มีอาการแสดง หรือมีอาการแสดง เช่น ปัสสาวะออกน้อย ปัสสาวะเป็นเลือด ปวดหลัง (flank pain) และทำให้ไตวายเฉียบพลัน

การรักษา^{5, 7, 11-12, 14}

•พิจารณาหยุดยาที่เป็นสาเหตุ

หากสงสัยว่าเกิดพิษทางระบบประสาทจากยา และไม่มีภาวะแทรกซ้อนอื่น ที่จำเป็นต้องใช้ยา ควรหยุดการให้ acyclovir ส่วนใหญ่ออาการทางระบบประสาทจะดีขึ้นหลังจากหยุดยาประมาณ 48 - 72 ชั่วโมง นอกจากนี้ควรพิจารณาหาสาเหตุอื่นๆ ที่ผู้ป่วยรับประทานร่วมด้วย (co-ingestion) ที่อาจเสริมให้เกิดพิษจาก acyclovir

•การลดปริมาณยาที่อาจดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย (decontamination)

กรณีรับประทานยาเกินขนาด อาจพิจารณาให้ activated charcoal ขนาดยา 50 กรัม หรือ 1 กรัม/กิโลกรัม 1 ครั้ง แก่ผู้ป่วยที่มาถึงโรงพยาบาลได้เร็วภายใน 4 ชั่วโมง เพื่อลดปริมาณการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือด หากผู้ป่วยตื่น รู้ตัวดี สามารถให้รับประทานเองได้ แต่ถ้าซึมมาก อาจต้องมีการใส่ท่อช่วยหายใจ (intubation) เพื่อป้องกันการสำลัก ก่อนให้ activated charcoal ผ่านทาง nasogastric (NG) tube ส่วนการล้างสารพิษด้วยการใส่สายสวนกระเพาะอาหาร (gastric lavage) หากมาถึงโรงพยาบาลได้เร็วภายใน 1 ชั่วโมง แพทย์อาจพิจารณาการทำให้เป็นกรณีไป

•การดูแลระบบทางเดินหายใจ (airway management)

ผู้ป่วยที่มีอาการของ CNS depression หรือ ชัก มีความเสี่ยงที่จะเกิดการสำลักได้ จึงควรได้รับการใส่ท่อ (endotracheal tube) เพื่อเป็นการปกป้องทางเดิน

หายใจ (airway protection)

- **ยาต้านพิษ (antidote)**

ไม่มียาต้านพิษเฉพาะเจาะจง

- **การเร่งการขจัดยา (enhanced elimination)**

การทำ hemodialysis มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันจาก acyclovir และเนื่องจาก acyclovir มีมวลโมเลกุลขนาดเล็ก ละลายน้ำได้ดี และมี protein binding ต่ำ จึงทำให้สามารถขจัดออกผ่านการทำ hemodialysis ได้มากกว่า peritoneal dialysis นอกจากนี้การเพิ่มระยะเวลา และการเพิ่มจำนวนครั้งของการทำ hemodialysis อาจช่วยลดระดับยา acyclovir ใน serum โดยพบว่าระยะเวลาการเกิดพิษทางระบบประสาทในผู้ที่ได้รับการทำ hemodialysis จะน้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้รับการทำ hemodialysis อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.006$) และมีรายงานผู้ป่วยที่ได้ acyclovir ขนาดสูงทางหลอดเลือดดำมีอาการ พูดไม่ชัด เดินเซ และตากระตุกดีขึ้นหลังจากทำ hemodialysis โดยมีระดับ acyclovir ใน serum ก่อนล้างไตอยู่ที่ 9.6 มิลลิกรัม/ลิตร และหลังล้างไตลดลงอยู่ที่ 5.6 มิลลิกรัม/ลิตร ในการตัดสินใจทำ hemodialysis ควรพิจารณาเป็นกรณีไป หากผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบประคับประคองที่ดีแล้ว อาจไม่จำเป็นต้องทำ

- **การรักษาแบบประคับประคอง (supportive care)**

กรณีอาการรุนแรงน้อย - ปานกลาง

รักษาตามอาการ หากได้รับ acyclovir ในอัตราเร็วที่ไม่เหมาะสม หรือได้ acyclovir สูงกว่าขนาดยาปกติ อาจต้องติดตามค่าการทำงานของไต และให้สารน้ำที่เพียงพอแก่ผู้ป่วย ซึ่งส่วนใหญ่การทำงานของไตสามารถกลับมาเป็นปกติได้

กรณีอาการรุนแรงมาก

หากมีอาการชัก แนะนำรักษาด้วยยาในกลุ่ม benzodiazepines เป็นทางเลือกแรก เช่น diazepam

ขนาด 5 - 10 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ถ้ายังชักอยู่อาจให้ซ้ำทุก 5 - 20 นาที และหาก benzodiazepines ไม่ได้ผล อาจพิจารณาใช้กลุ่ม barbiturates เป็นทางเลือกต่อมา เช่น phenobarbital ขนาด 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ถ้า 10 นาทีต่อมาไม่ดีขึ้น อาจพิจารณาให้เพิ่มอีก 5 - 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม นอกจากนี้ต้องให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยให้เพียงพอติดตามค่าการทำงานของไต และปริมาณปัสสาวะของผู้ป่วย หากมีภาวะไตวาย อาจพิจารณาปรึกษาแพทย์เฉพาะทางผู้เชี่ยวชาญด้านโรคไต

- **การรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล**

หากมีอาการแสดงหรือได้รับยาเกินขนาดการรักษา ต้องสังเกตอาการผู้ป่วยอย่างน้อย 6 ชั่วโมง เพื่อติดตามอาการทางระบบประสาทส่วนกลาง และติดตามค่าการทำงานของไต หากมีความผิดปกติดังกล่าวควรรับผู้ป่วยไว้รักษาในโรงพยาบาล

การติดตามการรักษา⁷

- ติดตามอาการทางระบบประสาทส่วนกลาง เช่น กระวนกระวาย สั่น ชีမ် เป็นต้น

- ติดตามค่าการทำงานของไต ได้แก่ serum creatinine, BUN, urinalysis และปริมาณปัสสาวะที่ขับออกต่อวัน

- ติดตามปริมาณสารน้ำและสมดุลเกลือแร่ในร่างกาย เมื่อมีการให้สารน้ำเพื่อป้องกันภาวะน้ำเกิน (fluid overload) และการเสียสมดุลของเกลือแร่ในร่างกาย (electrolyte abnormalities)

สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดความเป็นพิษจากยา acyclovir

- **การได้รับขนาดยาที่สูงเกินไป^{7, 15} เช่น**

ผู้ป่วยที่รับประทานยา acyclovir เกินขนาด จะเกิดอาการพิษของยาที่ขึ้นกับขนาดของยา (dose-

dependent) มีรายงานการรับประทาน acyclovir ขนาดยาถึง 20 กรัม สัมพันธ์กับอาการง่วงซึม กระวนกระวาย ชัก โคม่า

ผู้ป่วยที่ไม่ได้ปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตที่เหมาะสม มีรายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 69 ปี มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) และ ESRD (ทำ hemodialysis) ได้ acyclovir ขนาด 750 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ วันละ 2 ครั้ง เนื่องจากเป็นเริ่มที่ปาก และมีอาการกรืนเจ็บ หลังจากเริ่มยาไป 36 ชั่วโมง ผู้ป่วยเริ่มมีการเคลื่อนไหว กระตุกแบบ myoclonic jerky movements สับสนมากขึ้น และต้องใส่ท่อช่วยหายใจ ผลการทำ CT และ MRI สมอง พบว่าปกติ ไม่มีความผิดปกติของ CSF และ white blood cells (WBC) ผลย้อมสีแกรมและผลเพาะเชื้อใน CSF ไม่พบเชื้อ herpes simplex virus ซึ่งปกติในผู้ป่วย ESRD ที่ได้รับการทำ hemodialysis ขนาดยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำควรอยู่ในช่วง 2.5 - 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง แต่ในผู้ป่วยรายนี้ได้ acyclovir ด้วยขนาดยาที่เกิน 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และได้ยาถึงวันละ 2 ครั้ง จึงคาดว่าน่าจะเกิดจากยา acyclovir ที่ไม่ได้มีการปรับขนาดยาให้ถูกต้อง เพราะการทำงานของไตบกพร่องส่งผลให้การขจัดออกของยาลดลง ทำให้มีการสะสมของยาและ metabolite มากขึ้น

• การทำงานของไตบกพร่อง^{12, 16}

ถึงแม้จะมีการปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตแล้วก็ตาม ยังคงมีรายงานเกิดพิษต่อระบบประสาทได้ในคนกลุ่มนี้ มีรายงานผู้ป่วยชายอายุ 75 ปี น้ำหนัก 60 กิโลกรัม มีโรคประจำตัวเดิมเป็น ESRD (ทำ hemodialysis) ได้รับการวินิจฉัยเป็น herpes zoster เริ่มมีอาการทางระบบประสาท หลังจากได้ acyclovir 125 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 24 ชั่วโมง

(2.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) ไป 2 วัน ซึ่งเป็นขนาดยาที่ต่ำกว่าขนาดยาที่แนะนำในผู้ที่ได้รับการทำ hemodialysis ดังนั้นถึงแม้ว่าจะมีการปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตแล้ว ก็ยังคงต้องมีการติดตามและเฝ้าระวังอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น โดยมี case series รายงานว่าผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทจากยา acyclovir 48 ราย มีผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 24 ราย ที่มีปัญหาเรื่องการทำงานของไต ซึ่งมี 13 รายที่ได้รับการทำ hemodialysis และ 9 รายที่ได้รับการทำ continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) และ 2 รายที่มีปัญหาการทำงานของไตเล็กน้อย

• การได้รับยาอื่นๆ ที่อาจเพิ่มโอกาสเกิดพิษจาก acyclovir¹¹

การได้รับยาที่ทำให้เกิดพิษต่อไต ทำให้การขจัดออกของยา acyclovir ลดลง มีรายงานผู้ป่วยอายุ 69 ปี มีภาวะไตวายเฉียบพลัน จากการได้ทั้ง ketorolac และ acyclovir ที่ใช้รักษาปวด ทำให้ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงของสถิติสมัชชุนและเห็นภาพหลอน ซึ่งเป็นพิษทางระบบประสาทของยา acyclovir ตามมา โดยได้แสดงตัวอย่างยาอื่นๆ ที่มีพิษต่อไตไว้ในตารางที่ 3

• การบริหารยาที่ไม่ถูกต้อง¹³

อัตราเร็วในการบริหารยาขนาดสูงทางหลอดเลือดดำที่เร็วเกินไป (IV bolus) อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไต เนื่องจากทำให้เกิดการตกผลึก (crystalluria) และเกิดความเสียหายกับ renal tubular โดยโอกาสเกิดพิษต่อไตจะลดลง หากอัตราเร็วในการบริหารยาน้อย 60 – 120 นาที่ขึ้นไป

แนวทางในการป้องกันปัญหาความเป็นพิษจากยา acyclovir สำหรับเภสัชกร^{6, 18}

• การใช้ยา acyclovir ควรระมัดระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องสารน้ำและเกลือแร่ที่ไม่สมดุล หรือมี

ตารางที่ 3 ตัวอย่างยาที่มีพิษต่อไต แบ่งตามสาเหตุของไตวายเฉียบพลัน¹⁷

กลไก	รายการยา
ยาที่ทำให้เกิด acute tubular necrosis	Acetaminophen, antibiotics (เช่น aminoglycosides, ciprofloxacin, levofloxacin, colistin), antifungals (เช่น amphotericin B, pentamidine), antivirals (เช่น acyclovir, ritonavir, tenofovir, cidofovir), chemotherapeutics (เช่น cisplatin, ifosfamide), deferoxamine, iodinated contrast media
ยาที่ทำให้เกิด acute interstitial nephritis	Allopurinol, antiepileptics (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin), antibiotics (cloxacillin fluoroquinolones, sulfonamides, vancomycin, rifampicin, nitrofurantoin, aminoglycosides, tetracyclines, colistin), azathioprine, diuretics (furosemide, thiazides), H1-antagonists (cimetidine, ranitidine), NSAIDs, proton pump inhibitors, zolendronate
ยาที่ทำให้เกิด postrenal acute kidney injury	Bladder dysfunction: anticholinergics (antihistamines, atropine, cyclic antidepressant, scopolamine), antipsychotics (butyrophenones, phenothiazines), bromocriptine Crystals: acyclovir, antiretroviral (indinavir, saquinavir, atazanavir), ciprofloxacin, methotrexate, sulfonamides, vitamin c Retroperitoneal fibrosis: bromocriptine, hydralazine, methyl dopa
ยาที่ทำให้เกิด nephrotic syndrome	Anabolic steroids, antibiotics (เช่น cefixime, rifampicin), captopril, chemotherapeutics (เช่น bevacizumab, sunitinib, sorafenib), interferon alpha, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pamidronate, penicillamine, probenecid, sirolimus
ยาที่ทำให้เกิด thrombotic microangiopathy	Calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus), cisplatin, clopidogrel, gemcitabine, mitomycin C, prasugrel, quinine, ticagrelor, ticlopidine
ยาที่ทำให้เกิด rhabdomyolysis	Antipsychotics, colchicine, doxylamine, HMG Co-A inhibitors, monoclonal antibodies (rituximab, adalimumab), selective serotonin reuptake inhibitors, zidovudine

การทำงานของไตผิดปกติอยู่เดิม และผู้ป่วยสูงอายุ เนื่องจากอาจมีความเสี่ยงในการเกิดพิษจาก acyclovir ที่รุนแรงขึ้นได้ ควรแนะนำให้มีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด แม้ว่าจะได้ขนาดยาที่เหมาะสมก็ตาม

- สิ่งที่สำคัญคือการปรับขนาดยา acyclovir ตามค่าการทำงานของไต (ตารางที่ 2) เป็นแนวทางที่ควรเริ่มก่อนการบริหารยาให้ผู้ป่วยเพราะจะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดความเป็นพิษจากยา

- ควรมีการตรวจสอบอัตราเร็วการให้ยาทางหลอดเลือดดำของยา acyclovir เพื่อป้องกันการได้รับยาที่เร็วจนเกินไปจนอาจทำให้เกิดพิษต่อไต หรืออาจป้องกันโดยการให้สารน้ำที่เพียงพอเพื่อรักษา urine flow rate ให้ได้ 100 - 150 มิลลิลิตร/ชั่วโมง

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 87 ปี น้ำหนัก 46 กิโลกรัม มีโรคประจำตัวเป็น paroxysmal atrial fibrillation, hypertension, ESRD (ทำ hemodialysis 4 ชั่วโมง) ทุกวันพุธและวันเสาร์ เดิมสามารถพูดคุยและช่วยเหลือตัวเองได้

- 3 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีตุ่มน้ำปวดแสบขึ้นที่ราวนมด้านซ้าย และด้านหลัง ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นงูสวัด แพทย์สั่ง acyclovir 800 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็น 5 วัน และเพิ่มอีก 1 เม็ดหลังทำ hemodialysis กับ gabapentin 100 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน เพื่อลดอาการปวดปลายประสาท

- 1 วันก่อนมาโรงพยาบาล ช่วงเช้านี้ก่อนได้รับการ

ทำ hemodialysis หลังได้ acyclovir ครั้งที่ 3 สังเกตอาการผู้ป่วยถามตอบช้าลง ง่วงมากขึ้น แต่ยังไม่ซึมมาก ไม่ได้สังเกตเรื่องอ่อนแรง แต่หลังล้างไตง่วงน้อยลง

- ครั้งนี้มาด้วยอาการซึม สับสน พูดไม่เป็นคำ ไม่ทำตามสั่ง ลื่นแข็งพูดไม่ได้ ไม่อาเจียน ไม่มีแขนขาอ่อนแรง ไม่ชัก เดินได้ด้วยอุปกรณ์ช่วย

ผลตรวจร่างกาย

Vital sign: body temperature 36.9°C, pulse 121 beats/min, respiratory rate 22 times/min, blood pressure 159/94 mmHg, oxygen saturation 90% room air

Physical examination: GA awake, not co-operated, mildly pale, no jaundice, no edema

Respiratory system: minimal fine crepitation both lower lung

Cardiovascular System: regular rhythm

Abdominal: soft not tender

Skin: dry erythematous papule along left T4 dermatome

Neurological sign: E3V2M5, pupil 3 mm RTLBE, motor power at least grade III, positive dysarthria, no stiff neck

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- Renal function test ก่อนเริ่มยา acyclovir: BUN 35.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร serum creatinine 6.36 มิลลิกรัม/เดซิลิตร eGFR 5.45 มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร

- Renal function test หลังเริ่มยา acyclovir 3 วัน: BUN 38.1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร serum creatinine 7.24 มิลลิกรัม/เดซิลิตร eGFR 4.64 มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร

- Electrolytes: sodium 142 มิลลิโมล/ลิตร potassium 4.3 มิลลิโมล/ลิตร chloride 100 มิล-

ลิโมล/ลิตร bicarbonate 24 มิลลิโมล/ลิตร

- Lumbar puncture: ปกติ
- CSF VZV DNA: negative
- CSF HSV DNA: negative
- CT brain: no hemorrhage

การดำเนินไปของโรค

หลังจากรับขึ้นไปที่หอผู้ป่วย ผู้ป่วยซึมเยาะขึ้น E₁V₁M₁ ต้องใส่ท่อช่วยหายใจ ได้ acyclovir 250 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำวันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน ยังคงมีอาการซึม แต่แพทย์สังเกตว่าผู้ป่วยจะอาการดีขึ้น หลังกลับจากล้างไต

การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ

หยุดยา acyclovir ที่อาจเป็นสาเหตุ และแนะนำทำ hemodialysis ต่อ

หากผู้ป่วยกระวนกระวายหรืออุนวายมาก อาจพิจารณาให้ยาฉีดกลุ่ม benzodiazepine

ผลการรักษา

หลังจากหยุดยา acyclovir และได้ทำการล้างไต ผู้ป่วยตื่นมากขึ้น เริ่มทำตามสั่งได้

อภิปรายกรณีศึกษา

ผู้ป่วยรายนี้มีอาการแสดงทางคลินิก ได้แก่ ซึม สับสน พูดไม่เป็นคำ ไม่ทำตามสั่ง ลื่นแข็งพูดไม่ได้ ซึ่งอาการเหล่านี้สามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ ดังนี้

ภาวะ herpes encephalopathy

ได้แก่ การติดเชื้อ herpes zoster หรือ herpes simplex แต่จากผลทางห้องปฏิบัติการ lumbar puncture นั้นปกติ ผลการทำ PCR นั้นไม่พบ VZV DNA และ HSV DNA ใน CSF และไม่มีไข้ (body temperature 36.9°C)

ความผิดปกติอื่นๆ ในสมอง

พบว่าผลการ CT scan ที่สมองนั้นปกติ ไม่มีประวัติหกล้ม หรือศีรษะกระแทก ไม่พบรอยโรคของ

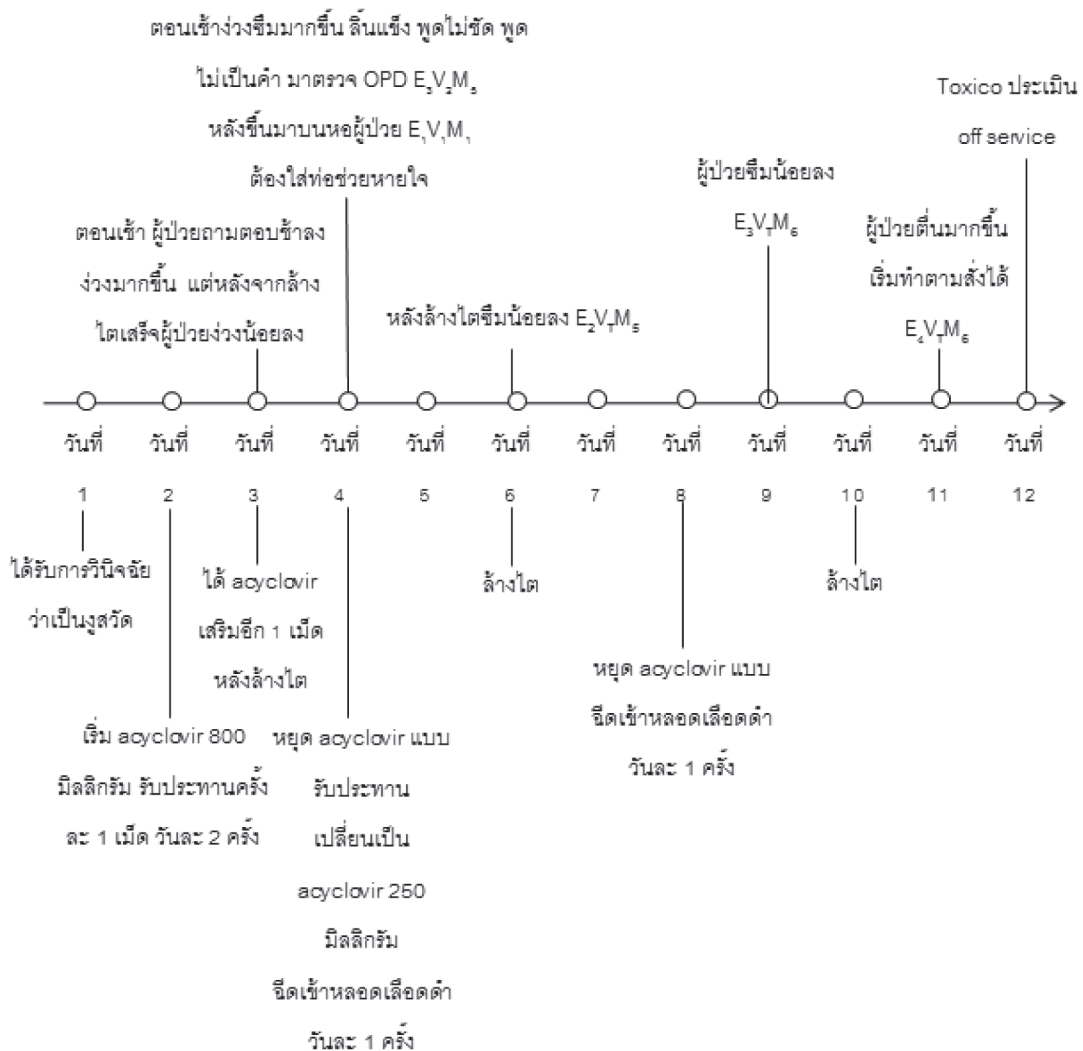
ภาวะหลอดเลือดสมอง (stroke)

พิษจากยา acyclovir

หลังจากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นงูสวัดจึงได้รับ acyclovir ในการรักษา โดยขนาดยาปกติที่ใช้ในการรักษา งูสวัดคือ รับประทาน ครั้งละ 800 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง แต่ผู้ป่วยมีค่าการทำงานของไตที่ผิดปกติ คือ มีโรคประจำตัวเป็น ESRD ได้รับการทำ hemodialysis 2 ครั้งต่อสัปดาห์ จึงได้รับการปรับขนาดยา acyclovir เป็นรับประทาน ครั้งละ 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เข้าและเย็น และมีการให้ยาเสริมอีก 800 มิลลิกรัม

หลังล้างไต

เนื่องจากที่โรงพยาบาลไม่สามารถตรวจวัดระดับยา acyclovir หรือ CMMG ได้ จึงไม่มีระดับยาที่จะยืนยันการเกิดพิษจากยา แต่จะสังเกตได้จากเวลาการให้ยา มีความสัมพันธ์กับอาการง่วงซึม สับสน พูดไม่เป็นคำ ไม่ทำตามสั่งของผู้ป่วย โดยเริ่มเกิดหลังจากได้รับยาไปแล้ว 1 วัน และอาการง่วงซึมที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับการทำ hemodialysis ซึ่งสามารถช่วยเร่งการกำจัดยาออกจากร่างกายได้ โดยผู้ป่วยมีการดำเนินไปของโรคดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 การดำเนินไปของโรคในผู้ป่วย

ในกรณีของผู้ป่วยรายนี้ ในตอนแรกยังไม่สามารถตัดสาเหตุอื่นๆ เช่น herpes encephalopathy ได้ เนื่องจากต้องรอผลทางห้องปฏิบัติการและการประเมินร่วมกันของทีมแพทย์ จึงได้มีการให้ยา acyclovir ต่อ โดยปรับยาจากรูปแบบรับประทานมาเป็นฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาด 250 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (คิดเป็น 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) ซึ่งเป็นการปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ hemodialysis และวางแผนที่จะให้ยาทั้งหมด 14 วัน แต่หลังจากที่เปลี่ยนมาเป็นยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำแล้วพบว่า ผู้ป่วยยังคงมีอาการซึมอยู่ แม้จะน้อยลงจากเดิมก็ตาม และแพทย์สังเกตว่าหลังกลับจากล้างไตอาการซึมของผู้ป่วยจะลดลง จึงเริ่มสงสัยพิษทางระบบประสาทจากยา acyclovir

การรักษาในผู้ป่วยรายนี้ คือ ตัดสินใจหยุดยา acyclovir ที่น่าจะเป็นสาเหตุ หลังได้รับยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำไปทั้งหมด 5 วัน เนื่องจากมีข้อมูลว่าหลังจากหยุดยาไปแล้วอาการจะกลับมาดีขึ้นเองได้ ซึ่งในขณะนั้นตุ่มน้ำที่ราวนมด้านซ้าย และด้านหลังของผู้ป่วยดีขึ้นแล้ว และผลทางห้องปฏิบัติการไม่เข้ากันกับ herpes encephalopathy และพิจารณาทำ hemodialysis ต่อ ซึ่งสามารถช่วยเร่งการขจัดยาและ metabolite ให้ออกจากร่างกายของผู้ป่วยได้เร็วขึ้น โดยพบว่าอาการทางระบบประสาทในผู้ป่วยรายนี้กลับมามีขึ้นหลังจากหยุดยาไป 3 วัน แต่ยังมีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ได้แก่ pneumonia จึงทำให้ยังต้องได้รับการรักษาต่อในโรงพยาบาล

เอกสารอ้างอิง

1. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL, editors. Drug information handbook: a comprehensive resource for all clinicians and healthcare professionals. 26th ed. Hudson (Ohio): Lexi-Comp; 2017-2018. Aciclovir. p. 34-7.
2. IBM Micromedex® DRUGDEX®: IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited 2019 May 28]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/>.

สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยรายนี้ น่าจะเกิดจากภาวะการทำงานของไตที่บกพร่อง ที่อาจเพิ่มการสะสมของยา acyclovir และ metabolite ถึงแม้ว่าจะมีการปรับขนาดยาตามการทำงานของไต แต่การเสริมยา acyclovir 1 เม็ดหลังล้างไต ทำให้ระดับยาในเลือดเพิ่มสูงขึ้น เนื่องจากมีข้อมูลว่าหลังได้รับการทำ hemodialysis เป็นระยะเวลา 6 ชั่วโมง ระดับยาในพลาสมาจะลดลงไปเพียงร้อยละ 60 ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ ได้รับการทำ hemodialysis เป็นระยะเวลาเพียง 4 ชั่วโมง ระดับยาที่ลดลงจึงน่าจะน้อยกว่านั้น ขนาดยาที่เหมาะสมจึงควรจะเป็นรับประทาน ครั้งละ 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เข้าและเย็น โดยไม่เสริมยาหลังการทำ hemodialysis แต่เลื่อนเวลาการให้ยา มารับประทานหลังล้างไตแทน และควรแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการข้างเคียงอย่างใกล้ชิด

บทสรุป

Acyclovir เป็นยารักษาการติดเชื้อไวรัส ที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย ซึ่งหากได้รับยาเกินขนาด หรือมีการบริหารยาที่ไม่ถูกต้อง อาจทำให้เกิดพิษจากยาที่รุนแรงได้แก่ พิษต่อระบบประสาทและพิษต่อไต ดังนั้นการใช้ยาควรมีการระมัดระวัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุ และผู้ป่วยโรคไต ซึ่งอาจมีการขจัดออกของยาที่ไม่ดี ควรมีการปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไต และต้องมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด ถึงแม้ว่าจะมีการปรับขนาดยาที่ถูกต้องแล้วก็ตาม

3. MIMS. 151th ed. Bangkok (Thailand): TIMS (Thailand); 2018.
4. Brady M, Main J. Aciclovir neurotoxicity is an important side effect of therapy in patients with renal impairment. Clin Med. 2009;9(6):630.
5. Yang HH, Hsiao YP, Shih HC, Yang JH. Acyclovir-induced neuropsychosis successfully recovered after immediate hemodialysis in an end-stage renal disease patient. Int J Dermatol. 2007;46(8):883-4.

6. Yildiz C, Ozsurekci Y, Gucer S, Cengiz AB, Topaloglu R. Acute kidney injury due to acyclovir. CEN case reports. 2013;2(1):38-40.
7. IBM Micromedex® POISINDEX® :POISINDEX® System (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited 2019 May 28]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/>
8. Umoru GO, Shah PJ, Tariq F. A Case report of neurotoxicity after prolonged doses of acyclovir in a patient with renal dysfunction. J Pharm Pract. 2020;33(2):217-21.
9. Martinez-Diaz GJ, Hsia R. Altered mental status from acyclovir. J Emerg Med. 2011;41(1):55-8.
10. Hoskote SS, Annapureddy N, Ramesh AK, Rose K, Jones JP. Valacyclovir and acyclovir neurotoxicity with status epilepticus. Am J Ther. 2016;23(1):304-6.
11. Sacchetti D, Alawadhi A, Albakour M, Rapose A. Herpes zoster encephalopathy or acyclovir neurotoxicity: a management dilemma. BMJ case reports, 2014, bcr2013201941. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-201941>.
12. Thind GS, Roach R. A case of acyclovir neurotoxicity presenting with atypical cerebrospinal fluid findings. BMJ case reports, 2017, bcr2017220372. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220372>.
13. Fleischer R, Johnson M. Acyclovir nephrotoxicity: A case report highlighting the importance of prevention, detection, and treatment of acyclovir-induced nephropathy. Case reports in medicine, 2010, 602783. <https://doi.org/10.1155/2010/602783>.
14. Yarlagaadda SG, Perazella MA. Drug-induced crystal nephropathy: an update. Expert Opin Drug Saf. 2008;7(2):147-58.
15. Chowdhury MA, Derar N, Hasan S, Hinch B, Ratnam S, Assaly RL. Acyclovir-induced neurotoxicity: a case report and review of literature. Am J Ther. 2016;23(3):e941-3.
16. Kageyama R, Hashizume H. Neurotoxicity induced by the recommended acyclovir dosing in a dialysis patient with herpes zoster: A case letter. J Dermatol. 2016;43(3):339-40.
17. Ghannoum M, Goldfarb DS. Renal principles. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 389-98.
18. Patel J, Hayes B, Bauler L, Mastenbrook J. Neurologic acyclovir toxicity in the absence of kidney injury. J Emerg Med. 2019;57(2):35-9.