

พิษวิทยาของยาในกลุ่ม phenothiazines

อรรคพร ศรีจำพันธ์, ภ.บ. (บริบาลเภสัชกรรม)*

บทคัดย่อ

Phenothiazines เป็นยาในกลุ่ม typical antipsychotics ที่มีการใช้กันแพร่หลายในผู้ป่วยจิตเวช เนื่องจากมีประสิทธิภาพดี ใช้รักษาอาการทางจิตของโรคจิตเภทระยะเฉียบพลัน รวมถึงป้องกันการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยจิตเภท และเนื่องจากยามีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลากหลาย แต่ขาดความจำเพาะในตำแหน่งที่ต้องการออกฤทธิ์ จึงมีผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือพิษได้หลายประการ เช่น extrapyramidal symptom (EPS) ความคิดเฉื่อยชา ง่วงนอน ความดันโลหิตเปลี่ยนแปลงบ่อย หัวใจเต้นเร็ว หรืออาจเกิดอาการรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ เช่น คลื่นไฟฟ้าหัวใจพบ QT prolongation, Torsades de pointes และเกิดอาการทางระบบประสาทส่วนกลางรุนแรงจนหมดสติ (coma) ซึ่งพิษของยาต่อระบบหัวใจและประสาทส่วนกลางมีความสำคัญ ดังนั้นการรับประทานยาเกินขนาดในปริมาณมากจึงอาจทำให้เกิดการเสียชีวิตได้ การวินิจฉัยผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษจากยาในกลุ่ม phenothiazines อาศัยการซักประวัติ การตรวจร่างกาย และตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นหลัก ในส่วนการดูแลรักษาไม่มีมาตรฐานพิษเฉพาะสำหรับยาในกลุ่มนี้ ควรมีการตรวจติดตามวัดสัญญาณชีพ ระบบประสาทส่วนกลาง ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ เพื่อเลือกการรักษาที่เหมาะสม และรักษาแบบประคับประคองตามอาการที่เกิดขึ้น

คำสำคัญ: Phenothiazines, toxicity, antipsychotics, QT prolong, พิษวิทยา

บทนำ¹

Phenothiazines เป็นยาในกลุ่ม typical antipsychotics ที่ใช้บำบัดโรคหลายชนิด ได้แก่ โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว (bipolar disorder) โรคจิตเภท (schizophrenia) เป็นต้น ยาในกลุ่ม phenothiazines มีหลายชนิด ได้แก่ chlorpromazine, thioridazine, fluphenazine และ perphenazine เป็นต้น ซึ่งมีการใช้ในการรักษาโรคจิตเภทกันอย่างแพร่หลาย นอกจากนี้มีข้อบ่งชี้ในการรักษาอีกหลายโรค เช่น สะอึก (hiccups) คลื่นไส้ อาเจียน (nausea/vomiting) และการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อที่ผิดปกติ ได้แก่ ballismus, dyskinesia เป็นต้น

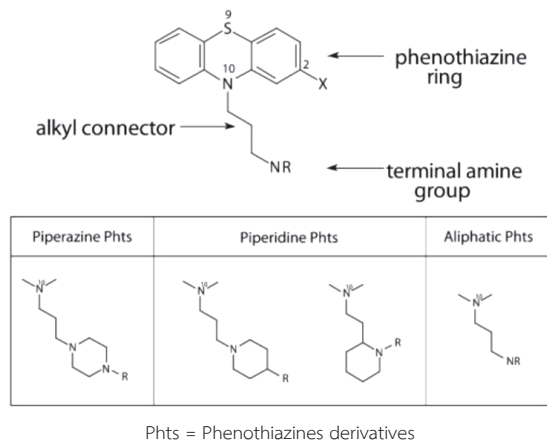
โครงสร้างและคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา¹⁻⁴

สามารถแบ่งยาในกลุ่ม phenothiazines ตามประเภทของ side chain ได้เป็น 3 กลุ่มคือ

- Aliphatics ได้แก่ chlorpromazine, levomepromazine, promazine, triflupromazine
- Piperidines ได้แก่ thioridazine, mesoridazine, pipotiazine, pericyazine
- Piperazines ได้แก่ fluphenazine, perphenazine, trifluoperazine

โดยในแต่ละกลุ่มมีความแตกต่างกันในแง่ของสูตรโครงสร้างของตำแหน่ง tertiary amine group (รูปที่ 1)

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: akaporns14@gmail.com



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างอนุพันธ์ของยาในกลุ่ม phenothiazines²

ยาในกลุ่ม typical antipsychotics มีเภสัชจลนศาสตร์คล้ายคลึงกันทั้งกลุ่ม ส่วนใหญ่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี หลังเกิดการดูดซึม ยาไหลเวียนผ่านตับก่อนไปสู่ส่วนต่างๆ ของร่างกาย ซึ่งส่วนหนึ่งของยาถูกทำลายที่ตับ (first-pass metabolism) หลังการรับประทานทางปาก มีระดับยาสูงสุด (Cmax : maximum concentration) ภายใน 2-4 ชั่วโมง ยาในรูปแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อดูดซึมได้เร็ว เห็นผลภายใน 15-20 นาที มีระดับยาสูงสุดภายใน 30-60 นาที ระดับยาจากการฉีดจะสูงกว่าการรับประทานในขนาดเดียวกัน เพราะไม่มีการถูกทำลายที่ตับ ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 8-30 ชั่วโมง อยู่ในร่างกายนาน 2-7 วัน ยาถูกทำลายที่ตับผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 ชนิด 2D6 และ 3A4 เป็นหลัก และถูกกำจัดออกทางไต นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติในการจับกับโปรตีนได้มากกว่าร้อยละ 90-99 มีปริมาตรการกระจาย (Vd: volume of distribution) มากกว่า 7 ลิตร/กิโลกรัม เนื่องจากยาละลายในไขมันได้ดีจึงเข้าสู่สมองได้เร็ว และอาจสะสมในไขมันของร่างกายได้นานกว่าครึ่งชีวิตในเลือด ดังนั้นการทำการฟอกโลหิตด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) และการกำซาบโลหิตด้วยแกนผงถ่าน (hemoperfusion) จึงไม่

ช่วยกำจัดยาออกจากร่างกาย

กลไกการเกิดพิษและผลข้างเคียงของยา^{1,3-5}

Phenothiazines เป็น typical antipsychotics ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (pharmacologic effect) หลายประเภท กลไกหลักที่ใช้ในการรักษาโรคจิตคือ ฤทธิ์ต้าน dopamine-2 receptor ใน mesolimbic system แต่ยาขาดความจำเพาะในตำแหน่งที่ต้องการออกฤทธิ์ จึงมีผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือพิษที่สามารถอธิบายได้ตามกลไกการออกฤทธิ์ โดยที่พบมากที่สุดได้แก่

1. ฤทธิ์ต้าน dopamine-2 receptor ในสมองส่วนต่างๆ
 - ส่วน cortical ทำให้เกิดความง่วงนอน คิดเฉื่อยช้า (cognitive impairment)
 - ส่วน nigrostriatal ทำให้เกิด extrapyramidal symptoms (EPS)
 - ส่วน tuberoinfundibular เกิดการหลั่ง prolactin มากกว่าปกติ จนมีการขาดประจำเดือน น้ำนมไหล เต้านมขยายและปวด
2. ฤทธิ์ต้าน histamine มีผลกระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system: CNS) ซึ่งเกิดได้ตั้งแต่ซึมลง ไปจนถึง coma
3. ฤทธิ์ต้านตัวรับ alpha-1 adrenergic ทำให้เส้นเลือดขยาย ความดันโลหิตต่ำ ความดันโลหิตตกเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ (orthostatic hypotension)
4. ฤทธิ์ต้านตัวรับ muscarinic cholinergic เกิดอาการน้ำลายน้อย ปากคอแห้ง อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น ตาพร่าจากม่านตาขยาย เหงื่อไม่ออก ท้องผูกและปัสสาวะลำบาก ในกรณีด้านอาการโรคจิตตัวที่มีฤทธิ์กัน muscarinic receptor สูงมาก อาจทำให้เกิดอาการพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางได้ เช่น ทำให้สับสน (confusion) วุ่นวาย (agitation) และมีภาวะ

สมองเสื่อมเทียม (pseudodementia) ได้

Phenothiazines สามารถทำให้เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG: electrocardiogram) ผิดปกติ ได้แก่ QT prolongation และ Torsades de pointes ได้ โดยยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง inward potassium rectifier (IKr) channel ทำให้เกิด delayed repolarization ส่วน Torsades de pointes มักจะเกิดตามหลัง prolongation of QT interval และมักจะเกิดในช่วงภาวะหัวใจเต้นช้า โดยพบได้ในระดับยาในการรักษา (therapeutic level) เพราะในกรณีการเกิดพิษของยา มักมีภาวะหัวใจเต้นเร็วจากฤทธิ์ anticholinergic effect มากกว่า

อาการแสดงของผลข้างเคียงจากยา และการสังเกตตรวจทางห้องปฏิบัติการ^{3,4,6,10-12}

ยาในกลุ่ม Phenothiazines ทั้งกลุ่มมีผลข้างเคียงที่สามารถอธิบายตามกลไกการออกฤทธิ์ ดังแสดงตามตารางที่ 1 ในผู้ป่วยที่ใช้ยามานานและในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้ยามาก่อนสามารถเกิดอาการได้เช่นกัน เนื่องจากพิษของยาสัมพันธ์กับความแรง (potency) และขนาดยา (dose dependent) การได้รับยาในขนาดการรักษา (therapeutic dose) อาจเกิดผลข้างเคียงได้ เช่น EPS ความดันตกเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ หรืออาการที่เกิดจากฤทธิ์ต้านตัวรับ muscarinic cholinergic เป็นต้น

ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดงที่พบในภาวะพิษจากยา antipsychotics⁶

Central nervous system	Endocrine
Extrapyramidal reactions	Amenorrhea
Acute dystonia	Galactorrhea
Akathisia	Hyperprolactinemia
Parkinsonism	Sexual dysfunction
Tardive dyskinesia	Weight gain
Drowsiness, oversedation	Dermatologic
Cognitive impairment	Cutaneous allergic reactions
Dysregulation of temperature	Discoloration of skin
Seizure	Photosensitivity
Toxic psychosis	Ophthalmic
Neuroleptic malignant syndrome	Increased intraocular pressure
Autonomic reactions	Opacities of cornea and lens
Blurred vision	Retinitis pigmentosa
Constipation	Gastrointestinal
Dry mouth	Cholestatic jaundice
Hypotension	Decreased bowel motility
Tachycardia	Respiratory
Urinary retention	Pharyngeal and laryngeal dysfunction
Cardiovascular	Respiratory dyskinesia and distress
Electrocardiographic changes	Hematologic
(prolonged QT interval, flattening of T wave)	Agranulocytosis
Torsade de pointes	Leukopenia

หากผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาดในครั้งเดียวอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ เนื่องจากยาในกลุ่ม phenothiazines เป็นยาที่มีการดูดซึมได้เร็ว ทำให้อาการของความเป็นพิษมักเกิดภายใน 2-4 ชั่วโมงหลังได้รับยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ซึ่งอาการข้างเคียงและความเป็นพิษของยาในกลุ่ม phenothiazines เกิดขึ้นได้ในหลายระบบ แต่ที่มีความรุนแรงมากที่สุด และทำให้ถึงแก่ชีวิตได้คืออาการทางหัวใจและระบบไหลเวียนโลหิต

อาการพิษของระบบหัวใจและระบบไหลเวียนโลหิตที่สำคัญและรุนแรง ได้แก่

1. ภาวะหัวใจเต้นเร็ว (sinus tachycardia) เป็นอาการที่พบได้บ่อย เกิดจาก anticholinergic effect ร่วมกับ reflex tachycardia จากภาวะไม่คงที่ของระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic decompensation)

2. ค่า EKG ที่บ่งชี้ถึงภาวะความเป็นพิษที่หัวใจ ทั้งนี้พบ EKG ที่มี QT prolongation หรือ QRS complex widening ได้ ซึ่งเกณฑ์ที่บ่งชี้คือ QRS interval ≤ 100 มิลลิวินาที

การตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการไม่มีการแนะนำให้ส่งตรวจระดับยาในกลุ่ม phenothiazines ในเลือดและในปัสสาวะ เนื่องจากยามี Vd สูง ทำให้ยาส่วนใหญ่อยู่ตามเนื้อเยื่อต่างๆ ดังนั้นระดับยาในเลือดจึงไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงที่เกิดขึ้น รวมถึงยาในกลุ่ม phenothiazines มีโครงสร้างแบบ tricyclic ring เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม tricyclic antidepressants (TCAs) การตรวจวัดระดับยาในปัสสาวะอาจทำให้เกิดผลบวกปลอม (false positive) ของยาในกลุ่ม TCAs ได้เมื่อทำการตรวจวัดด้วยวิธี immunoassay ส่วนการตรวจวัดด้วยวิธี gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) หรือ high-performance liquid chromatography (HPLC) มีความแม่นยำในการตรวจวัด แต่ใช้

ระยะเวลานานและมีค่าใช้จ่ายสูง จึงไม่เป็นที่นิยม

แนวทางการรักษา⁷⁻¹⁰

ผู้ป่วยทุกคนควรได้รับการประเมินในเบื้องต้นก่อนเสมอ หากผู้ป่วยมีอาการไม่รู้สึกตัวจนไม่สามารถหายใจได้เอง ควรพิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจ และหากมีความดันโลหิตต่ำต้องพิจารณาให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำก่อน โดยควรได้รับการสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด

บทบาทของเภสัชกรในการร่วมประเมินเบื้องต้นมีความสำคัญมาก การทบทวนประวัติยาของผู้ป่วย การตรวจสอบความถูกต้องของการใช้ยา การรวบรวมข้อมูลการได้รับยาจากแหล่งต่างๆ รวมถึงการให้ข้อมูลทางเภสัชวิทยาจะช่วยให้แพทย์สามารถวินิจฉัยภาวะพิษจากยา และเลือกวิธีการรักษาได้อย่างเหมาะสม

การลดการปนเปื้อน (decontamination)

การสวนล้างกระเพาะอาหาร (gastric lavage) มีประโยชน์เฉพาะผู้ป่วยที่มาภายใน 1 ชั่วโมงหลังกินยาเท่านั้น หากผู้ป่วยมีระดับความรู้สึกตัวไม่ดี ให้พิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจก่อนที่จะทำการล้างท้อง แต่ผู้ป่วยทุกคนควรได้รับผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) ในเด็กให้ขนาด 1 กรัม/กิโลกรัม ส่วนผู้ใหญ่ให้ 50-100 กรัม เนื่องจากฤทธิ์ anticholinergic ทำให้ระยะเวลาที่ยาผ่านจากกระเพาะอาหารไปสู่ลำไส้ (gastric emptying time) นานขึ้น ดังนั้นจึงทำให้มีการดูดซึมยาที่ช้าลงได้นานถึง 12 ชั่วโมง

การเร่งการขับออก (enhanced elimination)

การให้ผงถ่านกัมมันต์ซ้ำๆ (repeated dose of activated charcoal) นั้นไม่มีหลักฐานชัดเจนว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วย ส่วนการทำ hemodialysis และ hemoperfusion ไม่สามารถช่วยขับยาในกลุ่ม phe-

nothiazines ออกจากร่างกายได้ เนื่องจากยาจับกับโปรตีนในเลือดในอัตราที่สูงและมีปริมาตรการกระจายยาสูง ยาส่วนใหญ่จึงกระจายอยู่ในเนื้อเยื่อมากกว่าในเลือด

การรักษาแบบจำเพาะ (specific treatment)^{1,3,4,10,12}

ความเป็นพิษต่อหัวใจ (cardiovascular toxicity)

- ภาวะความดันโลหิตต่ำ (hypotension) การให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำมักจะได้ผลดี และหากยังไม่ดีขึ้นจริงๆ ที่ให้สารน้ำในปริมาณที่มากพอแล้ว ยากระตุ้นความดันโลหิต (vasopressor) ที่มีประโยชน์มากที่สุดคือ norepinephrine (NE) เนื่องจาก NE สามารถแย่งจับกับ alpha-adrenergic receptor ได้

- ถ้า EKG พบ QT prolongation ให้ตรวจวัดค่า electrolytes ร่วมด้วย ได้แก่ potassium, magnesium และ calcium ถ้าพบภาวะ electrolytes imbalance ให้รักษาระดับ electrolytes ให้เป็นปกติ และระวังการเกิด Torsade de points

- ถ้า EKG พบ QRS complex widening > 100-120 มิลลิวินาที, R in aVR > 3 มิลลิเมตร หรือ R/S in aVR > 0.7 ให้รักษาด้วยยาฉีด 7.5% NaHCO₃ 1-2 mEq/kg IV bolus ในเวลา 1-2 นาที แล้วติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ภาวะ QRS complex widening, wide QRS complex, tachycardia, hypotension) โดยภายใน 5 นาที หากยังมีความผิดปกติสามารถให้ยาฉีด 7.5% NaHCO₃ ซ้ำได้โดยรักษา serum pH 7.45-7.55 ไม่แนะนำให้ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องเพื่อแก้ไขภาวะนี้ เนื่องจากไม่มีการศึกษาว่าได้ผลเทียบเท่ากับการให้แบบ IV bolus นอกจากนี้ความเป็นพิษต่อหัวใจจากการยับยั้ง fast sodium channel เป็นภาวะฉุกเฉินที่ต้องรีบแก้ไข

ความเป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง (CNS toxicity)

- การเปลี่ยนแปลงภาวะทางจิต (mental status change) เป็นผลมาจาก anticholinergic และ anti-histamine effect หากรุนแรงอาจถึงขั้น delirium ได้ การรักษาเบื้องต้นแนะนำหยุดยาที่เป็นสาเหตุ และรักษาแบบประคับประคอง

- Seizures เป็นผลจาก antihistamine effect และการยับยั้ง GABA-A receptor โดยอาการชักที่เกิดขึ้นมักจะเป็นแบบ generalized tonic clonic seizure และมักจะเป็นช่วงสั้นๆ ประมาณ 1-2 นาที ยาที่ได้ผลในการรักษาคือ benzodiazepines (BZD) รองลงมาคือ phenobarbital ส่วน phenytoin มีหลักฐานว่าไม่สามารถรักษาภาวะชักที่เกิดจากการได้รับยาในกลุ่ม phenothiazines เกินขนาดได้

- EPS เป็นผลจากการออกฤทธิ์ด้าน dopamine-2 receptor ใน nigrostriatal ซึ่งเป็นผลข้างเคียงเด่นของยากลุ่มนี้ พบว่าในผู้ป่วยที่มีการได้รับยาเกินขนาด อาการ EPS ที่พบมากที่สุดคือ acute dystonia คือ การเกร็งบิดตัวของกล้ามเนื้อบริเวณใบหน้า กล้ามเนื้อตา (oculogyric crisis) ลำคอ (torticollis) ลำตัว (opisthotonos) มักเกิดในวันแรกๆ ของการได้รับยา โดยเฉพาะยาในขนาดสูง และพบบ่อยขึ้นในเด็กหรือคนชรา ซึ่งอาจทำให้เข้าใจว่าผู้ป่วยเป็นโรคลมชัก

การรักษา EPS แนะนำการใช้ anticholinergic drugs เช่น ยาฉีด benztropine 2 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือ ยาฉีด diphenhydramine 25-50 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หากอาการไม่รุนแรงและผู้ป่วยสามารถกลืนยาได้ อาจให้ยารูปแบบรับประทาน เช่น ยาเม็ด trihexyphenidyl 2-5 มิลลิกรัม วันละ 2-3 ครั้ง

- Neuroleptic malignant syndrome (NMS)

ผู้ป่วยมีอาการกล้ามเนื้อทั้งตัวแข็งเกร็งอย่างรุนแรง ไข้สูง ร่วมกับมีระดับการรับรู้ที่เลวลง ระบบประสาทอัตโนมัติล้มเหลว ความดันโลหิตขึ้นลงไปมา และมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 10-20

การรักษา NMS

1) แนะนำหยุดยาที่เป็นสาเหตุ

2) การรักษาแบบประคับประคอง เช่น การลดไข้ การป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) และภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) จากภาวะกล้ามเนื้อสลายตัว (rhabdomyolysis) และเฝ้าระวังภาวะการหายใจล้มเหลว

3) การรักษาแบบจำเพาะ

- Bromocriptine ขนาด 2.5 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2-3 ครั้ง เพิ่มขนาดยาตามอาการได้ไม่เกิน 45 มิลลิกรัมต่อวัน ช่วยลดอาการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ (muscle rigidity) และลดความดันโลหิต ควรให้ต่อเนื่องเป็นเวลา 10 วัน เมื่ออาการดีขึ้นจึงพิจารณาลดขนาดยา

- Dantrolene ขนาด 1-2.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ และให้ซ้ำได้ในขนาดไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ช่วยลดอาการไข้สูงและทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 49 ปี น้ำหนัก 60 กิโลกรัม ภูมิลาเนา กรุงเทพมหานคร

อาการสำคัญที่นำผู้ป่วยมาโรงพยาบาล: ซึมลง 12 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน: 11.5 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล (last well seen 20.00 น.) ญาติเห็นผู้ป่วยนำถุงยาโรคประจำตัวมาทั้งชยะ เปิดดูพบว่ามียาถูกแกะจากแผง

จำนวนมาก หลังจากนั้นนอนซึม ปลุกไม่ตื่น เข้านี้ยังปลุกไม่ตื่น ญาติจึงพามาโรงพยาบาล

ประวัติในอดีต: ผู้ป่วยเป็น schizophrenia ได้รับการรักษาต่อเนื่องอยู่เดิม และ old pulmonary tuberculosis ได้รับการวินิจฉัยปี พ.ศ. 2545

ยาที่ได้รับในปัจจุบัน:

Chlorpromazine (200 มิลลิกรัม) รับประทาน 1 เม็ดก่อนนอน

Perphenazine (16 มิลลิกรัม) รับประทาน 1 เม็ดหลังอาหารเช้าและ 2 เม็ดก่อนนอน

Clonazepam (2 มิลลิกรัม) รับประทาน 3 เม็ดก่อนนอน

Sertraline (50 มิลลิกรัม) รับประทาน 1 เม็ดก่อนนอน

Trazodone (50 มิลลิกรัม) รับประทาน 1 เม็ดก่อนนอน

Trazodone (100 มิลลิกรัม) รับประทาน 1 เม็ดก่อนนอน

Diazepam (5 มิลลิกรัม) รับประทาน 2 เม็ดก่อนนอน

Vitamin B1 (100 มิลลิกรัม) รับประทาน 1 เม็ดหลังอาหารเช้าและเย็น

ผลตรวจร่างกาย: ผู้ป่วยซึมไม่รู้สึกตัว มีค่า blood pressure (BP) 90/50 mmHg วัดซ้ำ 60/40 mmHg, body temperature (BT) 37.2 °C, respiratory rate (RR) 16 /min, pulse rate (PR) 120 bpm

Neurological exam: E1V1M1, pupil 4 mm react to light both eyes (RTLBE), motor power grade III+ at all, hypertonia, deep tendon reflex (DTR) 3+, clonus negative

POCT glucose 137 mg%

CT brain non contrast: no hypodensity

lesion, no hyperdensity lesion

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

Creatinine phosphokinase (CPK) 1043 U/L (0-190 U/L)

EKG : Tall R in avR, QT prolong (QTc = 516 msec), Wide QRS 100 msec

Serum TCA 337 ng/mL (50-100 ng/mL)

Serum BZD 1750 ng/mL (50-250 ng/mL)

Urine amphetamine: Positive

Urine cannabinoid: Negative

Urine opiates: Negative

ผลการตรวจค่าการทำงานของตับ ไต อิเล็กโทรไลต์ ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดแดง อยู่ในเกณฑ์ปกติ

วินิจฉัยและการดูแลผู้ป่วยระหว่างอยู่โรงพยาบาล

ผู้ป่วยรายนี้เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลด้วยอาการซึมไม่รู้สึกตัว จากการซักประวัติจากญาติพบว่าผู้ป่วยได้รับประทานยา antipsychotics เป็นจำนวนมาก จึงได้ส่งปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางพิษวิทยาเพื่อวินิจฉัยภาวะพิษจากยาในกลุ่ม phenothiazines ผลการตรวจร่างกายพบ BP 90/50 mmHg วัดซ้ำ 60/40 mmHg BT 37.2 °C, RR 16 /min, P120 bpm, E₁V₁M₁, pupil 4 mm BRTL ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบระดับ serum TCA 337 ng/mL, serum BZD 1750 ng/mL ผล EKG : Tall R in avR, QT prolong (QTc = 516 msec), wide QRS 100 msec

ผู้ป่วยได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ เปิดเส้นเลือดให้ NSS loading รวมทั้งหมด 3,900 มิลลิลิตร ด้วยอัตรา 1,200 มิลลิลิตร/ชั่วโมงและ ให้ NE (4:250) IV เริ่มต้น 5 มิลลิลิตร/ชั่วโมง เพื่อรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำ และได้รับการรักษาด้วยยาฉีด 7.5% NaHCO₃ 100 mEq แล้วติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจ โดยให้ทุก 5-10 นาที จนกว่าค่า EKG จะกลับเป็นปกติ

ตรวจติดตามหลังการรักษาด้วยยาฉีด 7.5% NaHCO₃ และได้รับการดูแลรักษาตามอาการเป็นเวลา 3 วัน พบว่าผู้ป่วยตื่นรู้สึกตัว E3VTM5 BP 117/66 mmHg, P 80 bpm, BT 37.2 °C ค่า CBC, BUN, serum creatinine, liver enzyme, electrolytes, lactate และผลตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ หลังจากนั้น 1 สัปดาห์สามารถถอดเครื่องช่วยหายใจได้ แพทย์ติดตามอาการของผู้ป่วยต่อเนื่องจนกระทั่งอาการทางคลินิก ค่าทางห้องปฏิบัติการ และค่าคลื่นไฟฟ้าหัวใจกลับมาเป็นปกติ โดยผู้ป่วยสามารถสื่อสารได้ ระดับความรู้สึกตัวกลับมาเป็นปกติ และช่วยเหลือตัวเองได้ แพทย์จึงเริ่มปรับยา กลุ่ม antipsychotics ให้ผู้ป่วยใหม่อีกครั้งก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

อภิปรายกรณีศึกษา

ผู้ป่วยรับประทานยารักษา schizophrenia ซึ่งเป็นยา antipsychotics ในกลุ่ม phenothiazines และ serotonin reuptake inhibitors รวมทั้งรับประทานยาในกลุ่ม benzodiazepines ในปริมาณมาก (ไม่ทราบปริมาณการรับประทานที่ชัดเจน) หากพิจารณาจากอาการซึมไม่รู้สึกตัว ความดันโลหิตต่ำ และผลตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติของผู้ป่วยแสดงให้เห็นถึงความเป็นพิษที่มีความรุนแรงมาก (severe toxicity) จึงได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ เปิดเส้นเลือดเพื่อให้สารน้ำและ vasopressor เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตต่ำ แพทย์ไม่ได้สวนล้างกระเพาะอาหาร และไม่ได้ให้ผู้ป่วยรับประทานผงถ่านกัมมันต์ เนื่องจากผู้ป่วยรับประทานมานานเกิน 1 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ซึ่งยาดังกล่าวถูกดูดซึมผ่านระบบทางเดินอาหารได้อย่างสมบูรณ์แล้ว รวมถึงไม่ได้ทำ hemodialysis และ hemoperfusion เนื่องจากไม่สามารถช่วยช้ยาในกลุ่ม antipsychotics ออกจากร่างกายได้ เพราะยาส่วนใหญ่กระจายอยู่ในเนื้อเยื่อมากกว่าในเลือด และจับกับโปรตีนในเลือดสูง

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยรายนี้พบค่า serum TCA 337 ng/mL และ serum BZD 1,750 ng/mL ซึ่งมีค่าสูงกว่าค่าปกติ แต่จากการพิจารณาแผนยาเดิมที่ผู้ป่วยรับประทาน ประวัติการรักษาและประวัติยาที่ได้รับ พบว่าผู้ป่วยไม่มีประวัติการได้รับยาในกลุ่ม TCAs ค่า serum TCAs ที่สูงในผู้ป่วยรายนี้อาจเป็นผลบวกหลงจากยาในกลุ่ม phenothiazines ที่ผู้ป่วยได้รับ เนื่องจากยามีโครงสร้างแบบ tricyclic ring เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม TCAs การส่งตรวจระดับยาทางห้องปฏิบัติการใช้เพื่อยืนยันการวินิจฉัยเท่านั้น เพราะระดับยาในเลือดไม่สัมพันธ์กับอาการและความรุนแรง ดังนั้นจึงไม่ต้องการส่งตรวจเพื่อติดตามระดับยาอย่างต่อเนื่อง

ในผู้ป่วยรายนี้ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบ tall R in aVR, QT prolong (QTc = 516 มิลลิวินาที), wide QRS 100 มิลลิวินาที ซึ่งเป็นภาวะผิดปกติของหัวใจ โดยในผู้ป่วยรายนี้คาดว่าป็น cardiac toxicity จากยาในกลุ่ม chlorpromazine ที่ผู้ป่วยได้รับอยู่และคาดว่าได้รับมากเกินก่อนมาโรงพยาบาล (จากประวัติที่ญาติแจ้งว่าเห็นผู้ป่วยนำถุงยาโรคประจำตัวมาทิ้งขยะ เปิดดูพบว่ามียาแกะจากแผงจำนวนมาก) แพทย์จึงให้การรักษารูปแบบการรักษาภาวะพิษจาก phenothiazine ผู้ป่วยจึงได้รับการรักษาด้วยยาฉีด 7.5% NaHCO₃ และเนื่องจากไม่มียาด้านพิษจำเพาะสำหรับยาในกลุ่มนี้ การดูแลรักษาที่สำคัญที่สุดจึงเป็นการรักษาประคับประคอง ร่วมกับการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการอย่างเหมาะสม และติดตามอาการของผู้ป่วยต่อไป เนื่องจากยามีการกระจายตัวในเนื้อเยื่อสูงควรติดตามอาการมากกว่า 7 วัน ซึ่งเป็นระยะเวลาที่ยาถูกขับออกจากร่างกายจนหมด (ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ) โดยพิจารณาจาก 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยาที่ผู้ป่วยได้รับ อย่างไรก็ตามการประเมินว่าผู้ป่วยปลอดภัยจากภาวะพิษของยาในกลุ่ม phenothiazines แพทย์จะประเมินจากอาการของผู้ป่วยเป็นสำคัญ

บทบทเภสัชกรในกรณีศึกษา

จากประวัติผู้ป่วยรายนี้เข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลด้วยอาการซึม ไม่รู้สึกตัว แพทย์ซักประวัติจากญาติ สงสัยว่าผู้ป่วยอาจได้รับยาเกินขนาด เนื่องจากญาติเห็นผู้ป่วยนำถุงยาโรคประจำตัวมาทิ้ง เมื่อเปิดดูพบว่ามียาแกะออกจากแผงจำนวนมาก ซึ่งไม่ทราบชนิดของยาและปริมาณที่ได้รับ ในเบื้องต้นเภสัชกรได้ทบทวนประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยจากโรงพยาบาลที่รักษาเป็นประจำ ร่วมกับตรวจสอบยาในถุงยาที่ผู้ป่วยนำมาทิ้ง และสอบถามญาติเกี่ยวกับการรับยาจากแหล่งอื่นนอกเหนือจากโรงพยาบาล รวบรวมข้อมูลยาที่ผู้ป่วยได้รับทั้งหมดก่อนเข้าโรงพยาบาลเพื่อเป็นข้อมูลเพิ่มเติมในการวินิจฉัยให้กับแพทย์ ในด้านการรักษา เภสัชกรได้มีบทบาทร่วมในการให้ข้อมูลด้านยาที่ใช้ในการรักษาแบบจำเพาะ ข้อมูลทางด้านพิษวิทยา และเภสัชจลนศาสตร์ของยาเพื่อใช้ในการประเมินและติดตามอาการของผู้ป่วย ก่อนจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล เภสัชกรประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ให้ความรู้เพิ่มเติมเกี่ยวกับยาและขนาดยาที่ได้รับ รวมถึงอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นให้แก่ผู้ป่วยและญาติ

บทสรุป

ยาในกลุ่ม phenothiazines เป็นยา typical antipsychotics ที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในผู้ป่วยจิตเวช เนื่องจากมีประสิทธิภาพดี แต่เนื่องจากยามีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลากหลาย และขาดความจำเพาะในตำแหน่งที่ต้องการให้ออกฤทธิ์ จึงมีผลทำให้เกิดภาวะไม่พึงประสงค์หรือพิษอีกหลายประการที่สำคัญและรุนแรงคือ cardiovascular toxicity และ CNS toxicity การรับประทานยาเกินขนาดในปริมาณมากจึงอาจทำให้เกิดการเสียชีวิตได้ การวินิจฉัยผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษจากยาในกลุ่ม phenothiazines อาศัยการซักประวัติ การตรวจร่างกายและตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ในส่วนการดูแล

รักษาผู้ป่วยนั้นไม่มียาต้านพิษเฉพาะสำหรับยาในกลุ่มนี้ ควรมีการตรวจติดตามวัดสัญญาณชีพ ระบบประสาทส่วนกลาง ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ เพื่อเลือกการรักษาที่

เหมาะสม และรักษาแบบประคับประคอง จะช่วยให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัยสูงสุดและมีภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ น้อยที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Lortrakul M, Sukanich P. Medication and ECT. In: Lortrakul M, Sukanich P, editors. Psychiatry Ramathibodi. 3 ed. Bangkok: Psychiatric Department Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University 2012. p. 408-19.
2. Jaszczyszyn A, Gasiorowski K, Swiatek P, Malinka W, Cieslik-Boczula K, Petrus J, et al. Chemical structure of phenothiazines and their biological activity. Pharmacol Rep. 2012; 64(1):16-23.
3. จุฑามณี สุทธิสีสังข์. ยาด้านอาการโรคจิต. ใน: จุฑามณี สุทธิสีสังข์, รัชนิ เมฆมณี, บรรณาธิการ. เภสัชวิทยา เล่ม 1. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: นิวไทยมิตรการพิมพ์; 2542. หน้า 134-159.
4. Lewis JC. Antipsychotic drugs, including phenothiazines. In: Olson KR, editor. Poisoning and drug overdose. 7th ed. NY: McGraw-Hill Education; 2018. p. 130-32.
5. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. Ther Adv Drug Saf. 2012;3(5):241-53.
6. Kane JM, Marder SR. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. Schizophr Bull. 1993;19(2):287-302.
7. พงศกร อธิกเศวทฤทธิ์, วินัย วนานุกูล. ภาวะเป็นพิษจากยาด้านซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic. P&D Information Bulletin. 2006;14(4):39-43.
8. Dargan PI, Colbridge MG, Jones AL. The management of tricyclic antidepressant poisoning: the role of gut decontamination, extracorporeal procedures and Fab antibody fragments. Toxicol Rev. 2005;24:187-93.
9. Kerr GW, McGuffie AC, Wilkie S. Tricyclic antidepressant overdose: A review. Emerg Med J. 2001; 18:236.
10. Harrigan RA, Brady WJ. ECG abnormalities in tricyclic antidepressant ingestion. Am J Emerg Med. 1999; 17:387.
11. Ball J, Schwebach A. Urine drug screening: Minimizing false-positive and false-negative to optimize patient care. US Pharm. 2016;41(8):26-30.
12. ัญจิรา จิรนนทกาญจน์. โซเดียมไบคาร์บอเนต. ใน: จารุวรรณ ศรีอาภา, บรรณาธิการ. ยาด้านพิษ 3. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: สแกน แอนด์ พรินท์; 2556. หน้า 49-51.