

ภาวะ metabolic acidosis จากยาหรือสารพิษ

สุจิตรา วีณิน, ภ.บ.*

บทคัดย่อ

ภาวะ metabolic acidosis เป็นภาวะที่มี hydrogen ion (H^+) เพิ่มขึ้นและมี bicarbonate ion (HCO_3^-) ในร่างกายลดลง อาจเกิดได้จากพยาธิสภาพของโรค และยาหรือสารพิษ โดยยาหรือสารพิษ 1 ชนิดอาจมีกลไกการเกิดได้มากกว่า 1 กลไก ได้แก่ การรับประทานสารตั้งต้นที่เป็นกรด การสูญเสียความเป็นด่างจากไตและทางเดินอาหาร การเพิ่มการสร้างกรดแก่อินทรีย์ในร่างกาย การขับกรดออกทางไตบกพร่อง การวินิจฉัยจะอาศัยผลทางห้องปฏิบัติการเป็นหลัก เช่น electrolytes, anion gap, arterial blood gas เป็นต้น เนื่องจากอาการของโรคนั้นไม่จำเพาะเจาะจง เมื่อพิจารณาจาก anion gap ภาวะ metabolic acidosis สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ wide anion gap acidosis และ normal anion gap acidosis ปัจจัยสำคัญในการรักษาภาวะ metabolic acidosis คือ การหาสาเหตุให้พบ และแก้ไขที่สาเหตุ ควรหยุดยาหรือสารพิษที่เป็นสาเหตุ ให้การรักษาตามอาการ และให้การรักษาที่จำเพาะเจาะจงกับยาหรือสารพิษนั้น ภาวะ metabolic acidosis นอกจากจะเกิดได้จากการรับประทานยาเกินขนาดหรือสารพิษแล้ว ยังสามารถเกิดจากการได้รับยาที่ไม่เหมาะสมอีกด้วย เช่น การได้รับยาที่ไม่ได้ปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไต การได้รับยาร่วมกันกับยาอื่นที่อาจมีปฏิกริยาระหว่างกัน เป็นต้น ดังนั้นเภสัชกรจึงสามารถช่วยป้องกันภาวะดังกล่าวได้ ด้วยการดูแลและเฝ้าระวังการใช้ยาของผู้ป่วยให้เหมาะสม

คำสำคัญ: metabolic acidosis, renal tubular acidosis, lactic acidosis, drug-induced

บทนำ

ภาวะ metabolic acidosis เป็นความผิดปกติของสมดุลกรด-ด่างชนิดหนึ่งที่พบได้บ่อย ในผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ หรือได้รับยาเกินขนาด เนื่องจากร่างกายมีการสร้างกรดมากเกินไป การขับกรดออกจากร่างกายน้อยลง หรือมีการสูญเสียความเป็นด่างในร่างกาย โดยอาการและอาการแสดงของภาวะนี้มักไม่จำเพาะเจาะจง แต่ผล arterial blood gas มักมีค่าแสดงความเป็นกรด-ด่าง (pH) ที่น้อยกว่า 7.38 และ bicarbonate ions (HCO_3^-)

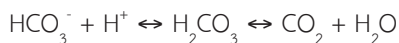
ในซีรัม น้อยกว่า 22 มิลลิโมล/ลิตร ภาวะ metabolic acidosis หากเป็นรุนแรง และได้รับการรักษาช้าอาจส่งผลกระทบต่อชีวิตของผู้ป่วยได้ ดังนั้นการวินิจฉัยผู้ป่วยมีภาวะ metabolic acidosis ได้รวดเร็ว รวมถึงสามารถหาสาเหตุ และให้การรักษาที่เหมาะสม จึงเป็นสิ่งสำคัญต่อการช่วยชีวิตผู้ป่วย

พยาธิสรีรวิทยา

ในสภาวะปกติร่างกายจะมีกระบวนการรักษาสมดุล

ความเป็นกรด-ด่าง ได้ 2 ทาง คือ ทางปอดและทางไต ดังนี้

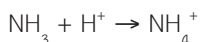
- กรดแก่จะแตกตัวให้ hydrogen ion (H^+) หลังจากนั้น bicarbonate ion (HCO_3^-) จะทำหน้าที่เป็น buffer เปลี่ยนเป็น carbon dioxide (CO_2) ขับออกทางปอด¹ ตามสมการ²



- ที่ไต hydrogen ion จะขับออกผ่านทาง proximal tubule จับกับ bicarbonate ion ได้เป็น carbonic acid (H_2CO_3) และใน brush borders ของ tubular cells จะเปลี่ยน H_2CO_3 เป็น CO_2 และ H_2O และถูกดูดกลับ เปลี่ยนเป็น bicarbonate ion ตามสมการ^{1,2}



นอกจากนี้ยังมี urinary buffers เช่น ammonia เปลี่ยนเป็น ammonium ion (NH_4^+) ขับออกทางปัสสาวะ ตามสมการ³



ส่วนกรดที่เป็น organic anions บางชนิด เช่น lactate, ketoanions สามารถถูก metabolize เพื่อสร้างใหม่เป็น bicarbonate ion แต่กรดบางชนิดที่ไม่สามารถถูก metabolize ได้ เช่น phosphate หรือ sulfate จะถูกขับออกผ่านทางปัสสาวะ¹

ภาวะที่เกิดการสะสม hydrogen ion ในร่างกายทำให้เกิดความเป็นกรดในเลือด (acidemia) นี้ เรียกว่าภาวะ acidosis ค่า pH ในซีรัมต่ำลง (pH น้อยกว่า 7.38) สามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ metabolic

acidosis และ respiratory acidosis โดย respiratory acidosis เกิดจากการขัดขวางที่ระเหยได้ (volatile acid) ทางหายใจมีความบกพร่อง เช่น carbonic acid ขับออกในรูป carbon dioxide ส่วนภาวะ metabolic acidosis เกิดจากการสะสมของกรดที่ไม่ระเหย (non-volatile acid) มีการสร้าง hydrogen ion มากเกินไป หรือขับ hydrogen ion ออกน้อยเกินไป หรือมีการสูญเสียความเป็นด่างในร่างกาย⁴ โดยในบทความนี้จะกล่าวถึงภาวะที่พบบ่อยและมีความเป็นอันตราย ที่เกิดจากยาและสารพิษ คือ ภาวะ metabolic acidosis

ยาหรือสารพิษที่ทำให้เกิดภาวะ metabolic acidosis

Metabolic acidosis ที่เกิดจากยาหรือสารพิษสามารถแบ่งได้เป็น normal anion gap และ wide anion gap โดย normal anion gap หรือ hyperchloremic metabolic acidosis เกิดจากมี hydrogen ion และ chloride ion (Cl^-) เพิ่มขึ้น หรือมีการสูญเสีย bicarbonate ion และมีการเพิ่มของ chloride ion เพื่อรักษาสสมดุล ส่วน wide anion gap เกิดจากมี anions ที่ไม่สามารถวัดค่าได้บางชนิดสะสมอยู่ในเลือด (unmeasured anion) เช่น lactic acid⁵ ซึ่งจำแนกตามสาเหตุการเกิดได้ ดังแสดงในตารางที่ 1

กลไกการเกิด metabolic acidosis จากยาหรือสารพิษ

การเกิด metabolic acidosis จากยาหรือสารพิษมีกลไกการเกิดที่หลากหลาย ได้แก่

- การรับประทานสารตั้งต้นที่เป็นกรด
- การสูญเสียความเป็นด่างจากไตและทางเดินอาหาร
- การเพิ่มการสร้างกรดแก่อินทรีย์ (strong organic acids) ในร่างกาย
- การขับกรดออกทางไตบกพร่อง เช่น จากการยับยั้ง renin-angiotensin-aldosterone system

ตารางที่ 1 สาเหตุและตัวอย่างยาหรือสารพิษที่สามารถทำให้เกิด metabolic acidosis

สาเหตุ	รายการยา
Normal anion gap metabolic acidosis	
มีการสูญเสียน้ำที่ทางเดินอาหาร	ยาที่ทำให้ท้องเสีย ⁴ เช่น ยาระบาย (laxatives)
Renal tubular acidosis	
• Type 1 (distal) renal tubular acidosis	Amphotericin B, lithium ⁴ , toluene ²
• Type 2 (proximal) renal tubular acidosis	Acetazolamide, topiramate, zonisamide, ifosfamide, valproate, tenofovir ⁴
• Type 4 renal tubular acidosis (hypoaldosteronism)	Spironolactone, trimethoprim, cyclosporine, tacrolimus ⁴
สาเหตุอื่นๆ	Sodium chloride infusion ⁴ , ammonium chloride, calcium chloride ⁵ , sulfuric acid, hydrochloric acid ⁶ , cholestyramine ¹ ,
Wide anion gap metabolic acidosis	
Lactic acidosis	
• Type A (hypoxic)	Carbon monoxide ^{2,7} , cyanide ⁶
• Type B (non-hypoxic)	Salbutamol, stavudine, didanosine, linezolid, propofol, metformin ⁴ , iron, isoniazid, salicylates ⁷ , alcohols (ethylene glycol, propylene glycol, methanol), toluene ⁶
Ketoacidosis	Dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin ⁴ , alcoholic ketoacidosis ¹
Pyroglutamic acidosis	Paracetamol ⁴

(RAAS) ภาวะที่ proximal tubule หรือ distal tubule ไม่สามารถหลั่ง hydrogen ion ได้ตามปกติ

ยาหรือสารพิษที่เป็นสาเหตุการเกิด metabolic acidosis สามารถแบ่งออกได้เป็น 4 กลุ่มหลัก ดังนี้

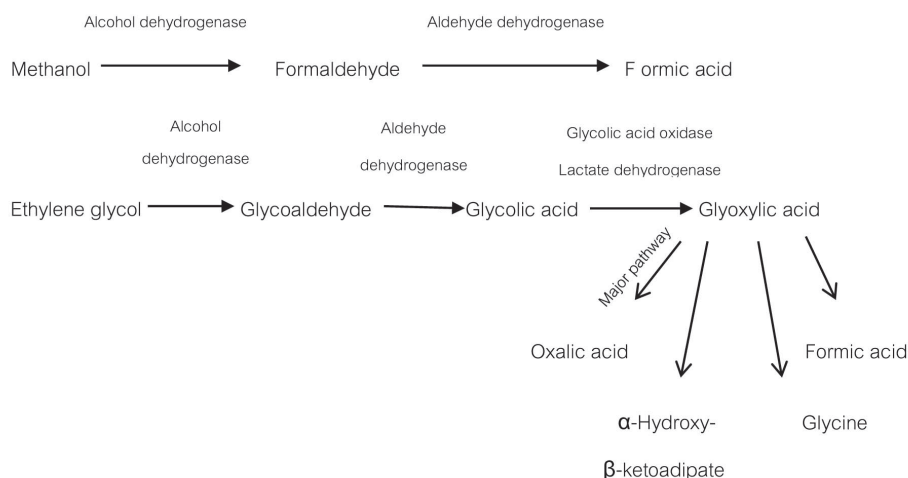
1. ยาหรือสารพิษที่เป็นกรดภายนอกร่างกาย (exogenous acid) เช่น

- แอลกอฮอล์ที่ระเหยได้ เช่น methanol และ ethylene glycol สามารถทำให้เกิด high plasma osmolal gap จากตัวสารและจาก metabolite ที่เป็น aldehyde และเกิด wide anion gap metabolic acidosis จาก metabolite ที่เป็นกรดแก่ (strong carboxylic acids) เช่น formic acid จาก methanol, oxalic, glyoxylic และ glycolic acid จาก ethylene

glycol¹ กระบวนการดังกล่าวแสดงในรูปที่ 1

- โทลูอีน (toluene) เป็นสารที่พบได้ในทินเนอร์ (thinner) มักนำมาใช้ในทางที่ผิด (abuse) โดยการสูดดม สามารถทำให้เกิด normal anion gap metabolic acidosis ร่วมกับ wide anion gap จาก hippuric acid และ benzoic acid ซึ่งเป็น metabolite อย่างไรก็ตาม โทลูอีนสามารถเกิด metabolic acidosis จากกลไกอื่น เช่น distal renal tubular acidosis ได้^{1, 9, 12}

- Ammonium chloride เป็นเกลือของกรดแก่และเบสอ่อน เพิ่มความเป็นกรดในร่างกาย และสามารถเปลี่ยนส่วนที่เป็น ammonium เป็น urea ปลดปล่อย chloride ion ทำให้เกิด hyperchloremic metabolic acidosis^{1, 12}



รูปที่ 1 แสดงกระบวนการ metabolism ของ methanol และ ethylene glycol⁸

- *Propylene glycol* เป็นสารดูดความชื้น และ emulsifying agent พบได้ในยาฉีด และมี lactate เป็น metabolite มักเกิดพิษเมื่อได้รับสารในปริมาณมากและรวดเร็ว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยไตบกพร่อง ปกติสารนี้ควรได้รับไม่เกิน 25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน¹

2. ยาที่อาจทำให้สูญเสียความเป็นด่างทางไตหรือทางเดินอาหาร โดยปกติเมื่อมีการสูญเสีย bicarbonate ion ร่างกายจะมีกลไกเพิ่ม chloride ion ทดแทน จึงมักทำให้เกิด normal anion gap metabolic acidosis

2.1 ยาที่ทำให้เกิดการสูญเสีย bicarbonate ion ทางไต เช่น

- *Acetazolamide* เป็น carbonic anhydrase inhibitors ซึ่ง carbonic anhydrase เป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการดูดซึมกลับของ bicarbonate ion ดังนั้นยาในกลุ่มนี้จึงทำให้เกิด bicarbonaturia และ mild hyperchloremic metabolic acidosis ส่วนใหญ่พบมีอาการทางพิษวิทยาในผู้สูงอายุ ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และผู้ป่วยเบาหวาน

- *Topiramate* ทำให้เกิด mild hyperchloremic metabolic acidosis เพิ่ม pH ในปัสสาวะและลดการขับออก citrate ทางปัสสาวะ

- ยาในกลุ่ม *sulfonamide* เนื่องจากมีฤทธิ์ carbonic anhydrase inhibitors

2.2 ยาที่ทำให้เกิดการสูญเสีย bicarbonate ion ในทางเดินอาหาร เช่น

- *Cholestyramine* สามารถจับกับ phosphate ion, sulfate ion และ bicarbonate ion ในทางเดินอาหาร ทำให้เกิดการสูญเสีย bicarbonate ion ออกจากร่างกาย โดยในภาวะปกติ ไตจะมีการสร้าง bicarbonate ion ขึ้นมาทดแทน แต่หากผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง อาจมีความเสี่ยงในการเกิด hyperchloremic metabolic acidosis ได้

- *Sevelamer hydrochloride* เป็น non-reabsorbable phosphate binder โดย chloride ion จะถูกปล่อยออกมาหลังจากที่มีการจับกับ phosphate กระตุ้นให้มีการหลั่ง bicarbonate ion จากทางเดินอาหาร ผ่าน chloride-bicarbonate exchange ถ้าไตไม่สามารถสร้าง bicarbonate ion มาทดแทน อาจเกิด hyperchloremic metabolic acidosis ได้ ปัจจุบันจึงมีการเปลี่ยนมาใช้ sevelamer carbonate ซึ่งเมื่อจับกับ phosphate ion จะปล่อย carbonate ออกมาแทน ทำให้ไม่เกิดการสูญเสีย bicarbonate ion ในทาง

เดินอาหาร¹

3. ยาที่ทำให้มีการสร้าง endogenous acid เพิ่มขึ้น

3.1 ยาที่ทำให้เกิดภาวะ lactic acidosis

สาเหตุของ lactic acidosis เกิดได้ทั้งจากการสร้าง lactic acid มากเกินไป หรือนำ lactic acid ไปใช้น้อยเกินไป สามารถแบ่งได้เป็น type A (มีภาวะ tissue hypoperfusion จาก hypovolemia, cardiac failure, sepsis หรือ cardiopulmonary arrest) และ type B (ยาหรือสารพิษทำให้เกิดความบกพร่องของ cellular metabolism) โดยการเกิด lactic acidosis มีกระบวนการสำคัญที่เกิดขึ้นร่วมกัน ดังนี้

- มีการสร้าง pyruvate เพิ่มขึ้น

- Pyruvate เข้าสู่ mitochondria ลดลง ทำให้ pyruvate ถูก oxidize เป็นน้ำและ CO₂ หรือเปลี่ยนเป็นสารตั้งต้นในการสร้างกลูโคส (gluconeogenesis) ได้ลดลง

- เกิดการ shift ของ cellular cytoplasmic redox state เช่น มีการสะสมของ NADH และการลดลงของ NAD⁺ ทำให้ pyruvate เปลี่ยนไปเป็น lactate¹⁰

ตัวอย่างยาที่ทำให้เกิดภาวะ lactic acidosis เช่น

- *Metformin* ยับยั้ง pyruvate carboxylase ทำให้เกิดการยับยั้งการสร้างกลูโคสที่ตับ (hepatic gluconeogenesis) ทำให้ lactate มีปริมาณมากขึ้น นอกจากนี้ metformin ยังยับยั้ง complex I ของ mitochondrial electron transport chain (ETC) เพิ่มอัตราส่วน NADH/NAD⁺ ratio ยับยั้งการเข้าสู่ tricarboxylic acid (TCA) cycle ของ pyruvate ทำให้เกิดการ shift ของ pyruvate เป็น lactate ผ่านเอนไซม์ lactate dehydrogenase กรณี metformin-associated lactic acidosis (MALA) ส่วนใหญ่มีรายงานในผู้ป่วยที่มีภาวะอื่นร่วมด้วย เช่น ไตวายเฉียบพลัน การ

ทำงานของตับบกพร่อง เป็นต้น และปัจจุบันอัตราการตายจาก MALA มีแนวโน้มลดลงจากในอดีต เนื่องจากการเฝ้าระวังที่เหมาะสมมากขึ้น

- *Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)* เช่น didanosine, stavudine, lamivudine, zidovudine และ abacavir การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า ยากลุ่มนี้ยับยั้งกระบวนการ β -oxidation, tricarboxylic acid (Krebs) cycle และ DNA γ -polymerase ทำให้การทำงานของ mitochondrial บกพร่อง และสูญเสียกระบวนการ transcription ของเอนไซม์ที่สำคัญ ทำให้เกิด hepatic steatosis (เพิ่ม triglycerides), myopathy, pancreatitis, nephrotoxicity และ lactic acidosis ตามมา

- *Linezolid* รบกวนกระบวนการ mitochondrial protein synthesis ที่เกี่ยวข้องกับ ETC การใช้ยานี้ร่วมกับ selective serotonin reuptake inhibitors เช่น citalopram และ sertraline อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด lactic acidosis ได้มากขึ้น และส่วนใหญ่มักเกิดในผู้ป่วยสูงอายุ ที่ได้รับยาเป็นระยะเวลานาน โดยสามารถหายได้เองเมื่อหยุดยา

- *Isoniazid* คาดว่าเกิดจากการยับยั้งกระบวนการ metabolism การเปลี่ยน lactate เป็น pyruvate และอาจเกิดจากการชักต่อเนื่องที่ควบคุมอาการไม่ได้ (refractory seizure) ทำให้มีการทำงานของกล้ามเนื้อที่มากเกินไป จนเกิดภาวะ acidosis โดยขนาดยาที่มีรายงานการเกิด lactic acidosis คือ ขนาดยาที่สูงกว่า 300 มิลลิกรัม/วัน

- *Propofol* ยับยั้ง coenzyme Q และ cytochrome C ที่ complex IV ใน ETC และยับยั้งกระบวนการ mitochondrial fatty acid metabolism มีรายงานผู้ป่วยจำนวน 2 ราย มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิด metabolic acidosis ที่รุนแรงจาก propofol ได้แก่ มีการบาดเจ็บที่ศีรษะอย่างรุนแรง เป็นผู้ป่วยวิกฤต ได้รับ

การรักษาในโรงพยาบาลนานกว่า 48 ชั่วโมง ได้รับยาขนาดสูงมากกว่า 4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง และมีภาวะ inborn errors ของกระบวนการ fatty acid oxidation¹

- *Methanol* และ *ethylene glycol* เกิดจาก formic acid ที่เป็น metabolite ไปยับยั้งกระบวนการ oxidative phosphorylation เกิด anaerobic metabolism ทำให้ lactate เพิ่มขึ้น¹¹

3.2 ยาที่ทำให้เกิดภาวะ ketoacidosis

เกิดจากกระบวนการ metabolism ของ fatty acid มีมากกว่ากระบวนการขจัดออกของ ketoacids (acetoacetic และ β -hydroxybutyric) ปกติเกิดเมื่อมีการขาด insulin หรือมีภาวะดื้อต่อ insulin ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของ glucagon และ catecholamine ทำให้ร่างกายไม่สามารถนำกลูโคสมาใช้ได้ตามปกติ จึงมีการสลายไขมัน (lipolysis) มากขึ้น และเพิ่มการขนส่ง glycerol, alanine และ fatty acids เพื่อนำไปสร้าง ketoacids ยาหรือสารที่ทำให้เกิดภาวะ ketoacidosis เช่น

- การได้รับยาในกลุ่ม *salicylates* เกินขนาด มักเกิด wide anion gap acidosis ในเด็ก และเกิดทั้ง respiratory alkalosis และ metabolic acidosis ในผู้ใหญ่ พิษจาก salicylate จะรบกวนกระบวนการ oxidative phosphorylation และ Krebs cycle ทำให้เกิดการสะสมของ lactic acid และ ketoacids¹

- ยาในกลุ่ม *sodium glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors* ได้แก่ dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin มีความสัมพันธ์กับการเกิด euglycaemic diabetic ketoacidosis⁴

- ภาวะ *alcoholic ketoacidosis* เกิดในผู้ป่วยที่ติดแอลกอฮอล์เรื้อรัง มีภาวะทุพโภชนาการ ขาดสารอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรต หรือมีการสูญเสียน้ำในร่างกาย¹

3.3 ยาที่ทำให้เกิดภาวะ pyroglutamic acidosis

เกิดจากมีการรบกวน γ -glutamyl cycle ซึ่งใช้ในการสร้าง glutathione เพื่อต้านอนุมูลอิสระ (free radical) ทำให้เกิด wide anion gap metabolic acidosis ยาที่ทำให้เกิดภาวะ pyroglutamic acidosis เช่น

- *Acetaminophen* จะลด glutathione เพิ่ม γ -glutamyl cysteine ที่จะเปลี่ยนไปเป็น pyroglutamic acid (5-oxoproline) ส่วนใหญ่จะไม่เกิดภาวะนี้ หากรับประทาน acetaminophen เพียงตัวเดียว แต่จะเกิดเมื่อมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการ มีภาวะ sepsis ติดแอลกอฮอล์ มีโรคตับหรือไตบกพร่อง

4. ยาที่ลดการขับกรดออกทางไต

4.1 ยาที่ทำให้เกิด type 1 renal tubular acidosis (distal renal tubular acidosis)¹

มักจะทำให้เกิด hypokalemia hyperchloremic metabolic acidosis เนื่องจากไม่สามารถทำให้ปัสสาวะเป็นกรด และขับออกในรูป ammonium ion NH_4^+ ได้ โดยเกิดกับยาที่สามารถเปลี่ยนการซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (membrane permeability) เช่น

- *Lithium* เป็นสาเหตุทำให้ voltage-dependent บกพร่องในการหลั่ง hydrogen ion และลด H^+ -ATPase activity

- *Amphotericin B* จับกับ sterol ใน mammalian cell membranes ทำให้เกิด intramembranous pores เพิ่มความสามารถในการแพร่กลับของ hydrogen ion โดย liposomal amphotericin B จะมีโอกาสเกิดน้อยกว่า conventional amphotericin B

4.2 ยาที่ทำให้เกิด Type 2 renal tubular acidosis (Fanconi syndrome หรือ proximal renal tubular acidosis)¹

การดูดซึมกลับของ bicarbonate ที่ proxi-

mal tubule จะเกิดขึ้นเมื่อมีการขับ hydrogen ion และดึง bicarbonate ion กลับสู่เลือดที่ basolateral membrane (เกิดปฏิกิริยา $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ โดยเอนไซม์ carbonic anhydrase) หาก proximal tubule ทำงานบกพร่อง จะทำให้มี bicarbonate ion จำนวนมากมาที่ distal tubule ซึ่งมี limited capacity ในการดูดซึมกลับของ bicarbonate ion ทำให้เกิด bicarbonaturia และทำให้การขับกรดน้อยลงตามมา จึงเกิด metabolic acidosis ยาที่ทำให้เกิดกลไกดังกล่าว เช่น

- *Carbonic anhydrase inhibitors* เช่น acetazolamide ทำให้เกิด bicarbonaturia และ hyperchloremic metabolic acidosis ในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยไตวาย และผู้ป่วยเบาหวาน

- *Antineoplastic platinum-containing agents* (เช่น cisplatin) และ DNA-alkylating agents (เช่น ifosfamide) ทำลาย proximal tubule cells ผ่านกระบวนการ apoptosis

- *Anti-viral/HIV drug* (เช่น lamivudine, stavudine, tenofovir), valproic acid (VPA) รบกวนการทำงานของ mitochondria ใน proximal tubule cells ทำให้การทำงานของ tubular ผิดปกติ

4.3 ยาที่ทำให้เกิด type 4 renal tubular acidosis (hypoaldosteronism)¹

ทั้ง angiotensin II และ aldosterone ต่างมีหน้าที่กระตุ้นการทำงานของ H^+ -ATPase α -intercalated cells ใน cortical collecting tubule ทำให้เพิ่มการนำ hydrogen ion เข้าสู่ urinary luminal เพื่อขับออก หากเกิดการยับยั้งการทำงานของ renin-angiotensin aldosterone system (RAAS) จะทำให้เกิดการยับยั้ง H^+ -ATPase ตามมา ทำให้ลดการหลั่ง hydrogen ion และเกิด metabolic acidosis ได้ นอกจากนี้การยับยั้ง RAAS ยังลดการดูดซึมกลับของ sodium ion

(Na^+) ที่ collecting tubules ลดการขับออกของ hydrogen ion และ potassium ion (K^+) อาจทำให้เกิดภาวะ hyperkalemia ลดการสร้างและการขับออกของ ammonium ion

ยาที่มีผลต่อ RAAS ที่มีความเสี่ยงในการเกิด metabolic acidosis ได้แก่

- ยาในกลุ่ม cyclooxygenase (COX) inhibitors และ β -adrenergic receptor blockers รบกวนการหลั่งของ renin ทำให้เกิดภาวะ hyperkalemia และ metabolic acidosis

- ยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), aldosterone receptor blockers (ARBs) และ renin inhibitors ไปรบกวน renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ทำให้เกิด hyperkalemia และ hyperchloremic metabolic acidosis

- Heparin และ ketoconazole รบกวนการสังเคราะห์ aldosterone

- Spironolactone และ eplerenone ยับยั้ง aldosterone receptors

- Na^+ channel blockers ลดประจุลบใน lumen ที่ cortical collecting ducts (CCD) ทำให้ลดการขับออกของ potassium ion และ hydrogen ion ทำให้เกิด hyperkalemia และ acidosis

- Calcineurin inhibitors (เช่น cyclosporine, tacrolimus) รบกวน Na^+ , K^+ -ATPase ใน principal cell ลดการหลั่ง transepithelial potassium ion และ hydrogen ion ทำให้เกิด vasoconstriction ที่ afferent glomerular arterioles และลด glomerular filtration rate¹

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงของภาวะ metabolic

acidosis เช่น อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร สับสน หัวใจเต้นเร็ว หายใจเร็ว มี Kussmaul breathing (หายใจหอบลึก) และสูญเสียน้ำ กรณี metabolic acidosis ที่รุนแรงอาจทำให้โคม่า และความดันโลหิตต่ำ (hypotension) ได้ ซึ่งอาการเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่จำเพาะเจาะจง และบางครั้งอาจไม่มีอาการแสดง ดังนั้นการวินิจฉัยจึงขึ้นอยู่กับผลทางห้องปฏิบัติการ^{2, 12}

การวินิจฉัย

การแปลผลของภาวะกรด-ด่าง จะแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ตาม primary process ได้เป็น metabolic disorder และ respiratory disorder โดยพิจารณาจากค่าทางห้องปฏิบัติการหรือกระบวนการต่างๆ ดังนี้^{2, 3, 5, 6}

1. ค่า pH ในเลือด (ค่าปกติ 7.4 ± 0.02), PaCO_2 (ค่าปกติ 40 ± 2 มิลลิเมตรปรอท) และ bicarbonate ion (ค่าปกติ 24 ± 2 มิลลิโมล/ลิตร)

- หาก pH มากกว่า 7.42 และ bicarbonate ion มากกว่า 26 มิลลิโมล/ลิตร แสดงว่าเป็น primary metabolic alkalosis

- หาก pH มากกว่า 7.42 และ PaCO_2 น้อยกว่า 38 มิลลิเมตรปรอท แสดงว่าเป็น primary respiratory alkalosis

- หาก pH น้อยกว่า 7.38 และ PaCO_2 มากกว่า 42 มิลลิเมตรปรอท แสดงว่าเป็น primary respiratory acidosis

- หาก pH น้อยกว่า 7.38 และ bicarbonate ion น้อยกว่า 22 มิลลิโมล/ลิตร แสดงว่าเป็น primary metabolic acidosis

2. พิจารณากระบวนการ compensatory response

ปกติเมื่อเกิด metabolic acidosis (primary) ที่ pH และระดับ bicarbonate ion ในซีรัมลดลงจะเกิดกระบวนการ compensatory response ทาง

respiratory (secondary) คือ มีการหายใจเร็วขึ้น (hyperventilation) เพื่อให้ PaCO_2 ต่ำลง โดยสามารถพิจารณาว่ากระบวนการ compensatory response นั้นเกิดขึ้นอย่างเหมาะสมหรือไม่ ได้จากสมการ ดังนี้

$$\text{Expected } \text{PaCO}_2 = 1.5 \times [\text{HCO}_3^-] + 8 \pm 2 \text{ mmHg}$$

- หาก PaCO_2 ที่ได้จากการวัดใกล้เคียงกับค่าที่คำนวณได้ จะเป็น pure metabolic acidosis

- หาก PaCO_2 ที่ได้จากการวัดน้อยกว่าค่าที่คำนวณได้ แสดงว่ามี respiratory alkalosis ร่วมด้วย

- หาก PaCO_2 ที่ได้จากการวัดมากกว่าค่าที่คำนวณได้ แสดงว่ามี respiratory acidosis ร่วมด้วย

3. พิจารณา anion gap จากสมการ (1) (รูปที่ 2)

ค่าปกติทั่วไปของ anion gap อยู่ในช่วง 8 – 12 มิลลิโมล/ลิตร แต่ในสภาวะ pH ในร่างกาย (ปกติ) albumin จะมีประจุเป็นลบ ดังนั้นภาวะ hypoalbumin ในเลือดอาจเป็นปัจจัยที่มีผลกับ anion gap² จึงต้องปรับค่าที่คำนวณได้ด้วยสมการ (2) (รูปที่ 2)

- ถ้า anion gap มีค่าสูงมากกว่าค่าปกติ (wide anion gap) อาจมีสาเหตุมาจากมี organic acid ที่เป็น anion เช่น keto acids, lactic acid, salicylate, metabolite ของ toxic alcohol เป็นต้น ควรติดตามระดับ lactate, ketone ในเลือด และพิจารณา osmolal gap จากสมการ (3) (รูปที่ 2)

ซึ่งค่าปกติ osmolal gap จะอยู่ที่ 10 ± 6 มิลลิออสโมล/กิโลกรัม หาก osmolal gap มีค่าสูงกว่าค่าปกติมาก (มากกว่า 25 มิลลิออสโมล/กิโลกรัม) อาจเกิดจาก ethylene glycol, methanol, propylene glycol, diethylene glycol อย่างไรก็ตามหาก osmolal gap มีค่าปกติก็ไม่สามารถตัดสาเหตุจาก toxic alcohol ได้ เนื่องจากเมื่อ toxic alcohol เหล่านี้ถูก metabolize ค่า osmolal gap จะลดลง และ anion gap จะเพิ่มขึ้น

- ถ้า anion gap ปกติ (normal anion gap) จะเป็น hyperchloremic acidosis อาจเกิดจากการ

สูญเสีย bicarbonate ion หรือมีการสะสมของ chloride ion พิจารณาจาก urinary anion gap ($[Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$) หากค่าเป็นลบ (น้อยกว่า 0) อาจมีสาเหตุ เช่น ท้องเสีย ได้รับ sodium ทางหลอดเลือด เกิด type 2 renal tubular acidosis หากได้ค่าเป็นบวก อาจเกิดจาก type 1 หรือ type 4 renal tubular acidosis

4. กรณี wide anion gap บางครั้งอาจเกิดร่วมกันกับ normal anion gap metabolic acidosis หรืออาจเกิดร่วมกันกับ metabolic alkalosis ได้ ควรพิจารณาจากสมการ (4) (รูปที่ 2)

แล้วแปลผลดังนี้

- หากคำนวณได้ 1 – 1.6 แสดงว่าเป็น pure wide gap metabolic acidosis (ปกติกรดเพิ่มขึ้น 1 หน่วย จะทำให้ bicarbonate ion ลดลงไป 1 หน่วย

และจะทำให้ anion gap เพิ่มขึ้น 1 หน่วย)

- หากคำนวณได้น้อยกว่า 1 แสดงว่าเป็น wide anion gap metabolic acidosis ร่วมกับ normal anion gap metabolic acidosis (นอกจากกรดเพิ่มขึ้น ทำให้ bicarbonate ion ลดลง ส่งผลให้ anion gap เพิ่มขึ้นแล้ว ยังมีการสูญเสีย bicarbonate ion ออกไปโดยตรง จากสาเหตุอื่น)

- หากคำนวณได้มากกว่า 1.6 แสดงว่าเป็น wide anion gap metabolic acidosis ร่วมกับ metabolic alkalosis (มีภาวะ metabolic alkalosis เกิดขึ้นอยู่ก่อนหรือเกิดขึ้นร่วมด้วย ทำให้มีระดับ bicarbonate ion สูงขึ้น จึงทำให้เมื่อเกิด metabolic acidosis ที่ทำให้ bicarbonate ion ลดลง ระดับ bicarbonate ion โดยรวมจึงต่างจากค่าปกติเพียงเล็กน้อย)

สมการ (1)

$$\text{Anion gap} = [\text{Sodium (Na}^+)] - [\text{Bicarbonate (HCO}_3^-)] - [\text{Chloride (Cl}^-)]$$

สมการ (2)

$$\text{Corrected anion gap} = \text{observed anion gap} + (0.25 \times ([\text{normal albumin}^*] - [\text{observed albumin}]))$$

*ค่าปกติของ albumin คือ 4 กรัม/เดซิลิตร

สมการ (3)

$$\text{Osmolal gap} = \text{measured osmolality} - \text{calculated osmolality}^*$$

*Calculated osmolality = $(2 \times [Na^+]) - ([\text{glucose}]/18) + ([\text{blood urea nitrogen}]/2.8)$

สมการ (4)

$$\Delta \text{anion gap} / \Delta \text{HCO}_3^- = (\text{anion gap} - 10) / (24 - \text{HCO}_3^-)$$

รูปที่ 2 สมการที่ใช้คำนวณ anion gap และ osmolal gap

การรักษา

ปัจจัยสำคัญของการรักษา metabolic acidosis คือ การหาสาเหตุ หยุดยาหรือสารพิษที่เป็นสาเหตุให้การรักษาที่จำเพาะกับยาหรือสารพิษแต่ละชนิด และให้การรักษาระดับประคอง (supportive care) ที่เหมาะสม⁵ ซึ่งการรักษาอาจแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับชนิดของสารและปัจจัยอื่นๆ ดังนี้^{12, 13}

• การลดปริมาณยาที่อาจดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย (decontamination)

- การสวนล้างกระเพาะ (gastric lavage) ทำในกรณีได้รับสารพิษหรือยาเกินขนาด และมาโรงพยาบาลได้เร็วภายใน 1 ชั่วโมงหลังรับประทาน แต่ห้ามทำในกรณีสารพิษหรือยานั้นมีฤทธิ์กัดกร่อน เช่น กรด hydrochloric acid หรือสารพิษกลุ่ม hydrocarbons เช่น toluene

- การให้ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) ทำในกรณีผู้ป่วยรับประทานสารพิษหรือยาเกินขนาด และมาถึงโรงพยาบาลเร็วภายใน 4 ชั่วโมงหลังรับประทาน อาจพิจารณาให้ activated charcoal 50 กรัม หรือ 1 กรัม/กิโลกรัม ระวังเรื่องคลื่นไส้อาเจียน และการสำลัก (aspiration) ห้ามทำในกรณีผู้ป่วยรับประทานสารที่มีฤทธิ์กัดกร่อน และสารพิษกลุ่ม hydrocarbons เนื่องจากอาจเสี่ยงเกิดการสำลัก และอาจไม่ได้ประโยชน์ในกรณีสารพิษที่ไม่สามารถดูดซับด้วยผงถ่านกัมมันต์ เช่น iron, lithium, alcohol

- การทำ whole bowel irrigation ทำในกรณียาเป็นรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น (sustained-release) หรือยาเม็ดเคลือบให้แตกตัวในลำไส้เล็ก (enteric-coated) หรือผู้ที่รับประทานยาหรือสารพิษที่ผงถ่านกัมมันต์ไม่สามารถดูดซับได้บางชนิด เช่น iron, lithium

• ให้การรักษาแบบประคับประคองตามอาการ

- ใส่ endotracheal tube ในกรณีผู้ป่วยที่มี CNS depression หรือ hemodynamic instability เพื่อป้องกัน underventilation เนื่องจากอาจทำให้ภาวะ

acidemia แย่ลง

- พิจารณาว่ามีสารใดที่ทำให้ผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำ และแก้ไข อาจทำให้เกิด wide anion gap acidosis จาก lactic acid ได้ ควรให้สารน้ำ isotonic fluid หรือให้ยากระตุ้นให้สารน้ำแล้วไม่ดีขึ้น เช่น dopamine (5 - 20 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที) หรือ norepinephrine (ในผู้ใหญ่เริ่มที่ 0.5 - 1 ไมโครกรัม/นาที ในเด็กเริ่มที่ 0.1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที) เพื่อประคับประคองความดันโลหิต ป้องกันไม่ให้ภาวะ acidosis แย่ลง

- การให้ sodium bicarbonate (NaHCO_3) หากเป็นภาวะ metabolic acidosis ที่รุนแรง เช่น arterial blood gas มี pH น้อยกว่า 7.2 ระดับ bicarbonate ion ในซีรัมน้อยกว่า 8 มิลลิโมล/ลิตร อาจพิจารณาให้ NaHCO_3 ทางหลอดเลือดดำแบบ infusion เช่น 7.5% NaHCO_3 150 มิลลิลิตร (7.5% NaHCO_3 50 มิลลิลิตร จะให้ bicarbonate ion 44.6 มิลลิอิกวาเลนซ์) เจือจางใน 5% dextrose in water (D5W) จนได้ปริมาตร 1,000 มิลลิลิตร เป้าหมายการรักษา คือ bicarbonate ion ในซีรัมมากกว่า 8 มิลลิโมล/ลิตร แต่กรณีรุนแรงมาก เช่น pH น้อยกว่า 7 ระดับ bicarbonate ion ในซีรัมน้อยกว่า 5 มิลลิโมล/ลิตร มีภาวะหัวใจหยุดเต้นเป็นเวลานาน อาจต้องให้ NaHCO_3 โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบ bolus 1 - 2 มิลลิอิกวาเลนซ์/กิโลกรัม การให้ NaHCO_3 ต้องมีการติดตาม pH และ bicarbonate ion ในซีรัมหลังให้ยาเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดเป็นต่างมากจนเกินไป (alkalosis) ติดตาม sodium ion ระวัง hypernatremia ระวังภาวะน้ำเกิน (fluid overload) และอาจทำให้เกิด hypokalemia รวมทั้ง hypocalcemia ได้ นอกจากนี้ ควรระมัดระวังการใช้ NaHCO_3 เป็นพิเศษในกลุ่มผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง ผู้ป่วยที่บวมจากการสะสม sodium

- กรณีผู้ป่วยชัก พิจารณาใช้ยาในกลุ่ม ben-

zodiazepines ควบคุมอาการชัก เช่น diazepam ในผู้ใหญ่ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 5 - 10 มิลลิกรัม อาจให้ซ้ำทุก 5 - 20 นาที ถ้าอาการไม่ดีขึ้น ในเด็กฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 0.1 - 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ขนาดยาสูงสุด 10 มิลลิกรัม/ครั้ง) อาจพิจารณาให้ซ้ำทุก 5 - 10 นาที ถ้าอาการไม่ดีขึ้น) หากยังชักอยู่หลังได้ diazepam 30 มิลลิกรัม ในผู้ใหญ่ หรือ 10 มิลลิกรัม ในเด็กที่อายุน้อยกว่า 5 ปี อาจพิจารณายาในกลุ่ม phenobarbital แทน เนื่องจากการชักติดต่อกันเป็นเวลานาน อาจทำให้ภาวะ metabolic acidosis แย่ลงได้

- ประเมินความเสี่ยงอื่นๆ ที่อาจทำให้ภาวะ metabolic acidosis แย่ลง และแก้ไข เช่น ภาวะน้ำตาลต่ำ (hypoglycemia) ภาวะไม่สมดุลของเกลือแร่ในร่างกาย (electrolyte disturbances) ภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (dysrhythmias) ภาวะกดการหายใจ (respiratory depression)

• ยาต้านพิษ (antidote)

ไม่มียาด้านพิษจำเพาะสำหรับภาวะ metabolic acidosis แต่อาจมียาด้านพิษที่จำเพาะเจาะจงกับยาหรือสารพิษบางชนิดที่ทำให้เกิด metabolic acidosis ได้ เช่น

- พิษจาก cyanide ที่รุนแรง พิจารณาให้ sodium nitrite และ sodium thiosulfate
- พิษจาก methanol พิจารณาให้ ethanol และ folic หรือ folinic acid
- พิษจาก ethylene glycol พิจารณาให้ ethanol, thiamine และ pyridoxine
- พิษจาก iron พิจารณาให้ deferoxamine
- พิษจาก isoniazid ในผู้ป่วยที่มีการชักซ้ำ (recurrent seizures) และ metabolic acidosis พิจารณาให้ pyridoxine

• การเร่งการขจัดยา (enhanced elimination)

- พิจารณาทำ hemodialysis กรณีที่ยาหรือสารสามารถถูกขจัดออกได้ และกรณี metabolic acidosis

ที่ไม่ตอบสนองต่อ NaHCO_3 โดยขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ เช่น methanol, ethylene glycol, salicylate

- การทำ urinary alkalinization สำหรับยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดบางชนิด เช่น salicylate เนื่องจากยามีฤทธิ์เป็นกรดอน ถ้าปัสสาวะมี pH เป็นด่าง การขจัดยาจะเพิ่มขึ้น โดยใช้ 7.5% NaHCO_3 150 มิลลิตร ผสมใน D5W 1,000 มิลลิลิตร ให้ทางหลอดเลือดดำ 2 - 3 มิลลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมง ติดตามค่า pH ในปัสสาวะทุก 1 - 2 ชั่วโมง ให้อยู่ที่ 7.5 - 8 และรักษา pH ในเลือดที่ 7.55 และควรเฝ้าระวังระดับ potassium ion ในซีรัมให้ปกติ เนื่องจากมีผลต่อการขจัด salicylate

การติดตามการรักษา¹²

- ติดตาม serum electrolytes ได้แก่ sodium, potassium, chloride และ bicarbonate ประเมินซ้ำอีกครั้งที่ 1 - 2 ชั่วโมง
- ติดตาม arterial blood gas และระดับ lactate
- ติดตาม anion gap หากมากกว่า 19 มิลลิโมล/ลิตร ประเมินซ้ำอีกครั้งที่ 1 - 2 ชั่วโมง ถ้า anion gap อยู่ระหว่าง 16 - 19 มิลลิโมล/ลิตร ควรประเมินซ้ำอีกครั้งที่ 2 ชั่วโมง
- ติดตาม osmolal gap โดยค่าที่เพิ่มขึ้นอาจเกิดจากสาร เช่น alcohols (ethanol, ethylene glycol, isopropanol, methanol, propylene glycol)
- หากเกิดพิษจาก ethylene glycol ผล urinalysis อาจพบลักษณะ envelope-shaped calcium oxalate และ hippurate crystals แต่ถึงแม้จะไม่พบผลดังกล่าวก็ไม่สามารถตัดสาเหตุจาก ethylene glycol ได้
- Abdominal x-ray เพื่อประเมินหาสารที่ทึบแสงได้ เช่น iron ในทางเดินอาหาร
- ติดตาม electrocardiogram (EKG), vital signs, complete blood count (CBC), serum glucose,

blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine, urine output, PT, PTT และ liver function test ในผู้ป่วย severe acidosis

ข้อเสนอแนะ

- หากผู้ป่วยมีภาวะ metabolic acidosis ที่หาสาเหตุจากโรคไม่ได้ อาจลองพิจารณาจากยาที่ผู้ป่วยรับประทานว่ามียาใดสามารถทำให้เกิดได้หรือไม่
- การปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตมีความสำคัญ เพราะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด metabolic acidosis จากยาบางชนิดได้ ตัวอย่างยาที่ทำให้เกิด metabolic acidosis และต้องปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไต เช่น metformin, acetazolamide เป็นต้น
- ปฏิกริยาระหว่างยากับยา บางครั้งอาจมีโอกาสมเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด metabolic acidosis เช่น linezolid และยากกลุ่ม SSRIs

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 72 ปี มีโรคประจำตัว เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับ โรคไตวายเรื้อรัง โรคไขมันในเลือดสูง และโรคหลอดเลือดหัวใจ

ประวัติความเจ็บป่วยก่อนมาโรงพยาบาล:

- 12 วันก่อนมาโรงพยาบาล ได้รับการฉีดยาเข้าวันตาข้างซ้าย เนื่องจากมีความดันตาสูง และมีภาวะต้อหิน หลังจากนั้นได้ acetazolamide 250 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 4 ครั้งก่อนอาหารเช้า กลางวัน เย็น และก่อนนอน ขณะนั้นไม่มีอาการอ่อนเพลีย ปัสสาวะออกปกติ
- 4 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน รับประทานอาหารไม่ได้ ปัสสาวะออกปกติ ถ่ายอุจจาระวันละ 3 - 4 ครั้ง เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคทางเดินอาหารอักเสบเฉียบพลัน (acute

gastroenteritis)

- 1 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการหายใจเหนื่อยมากขึ้น ไม่มีถ่ายอุจจาระเหลว อ่อนเพลียมากขึ้น หอบมากขึ้น ไม่มีไข้ ไม่มีไอ ไม่มีเสมหะ นอนราบได้ปกติ ปัสสาวะออกปกติ ปฏิเสธประวัติซื้อยาอื่นๆ รับประทานเอง

ประวัติยาเดิม:

1. Aspirin 81 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
2. Rosuvastatin 20 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเย็น
3. Ezetimibe 10 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
4. Lercanidipine 20 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
5. Nebivolol 5 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
6. Isosorbide dinitrate 30 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง หลังอาหารเช้า กลางวัน เย็น
7. Isosorbide dinitrate 5 มิลลิกรัม อมใต้ลิ้น ครั้งละ 1 เม็ด เวลามีอาการแน่นหน้าอก
8. Ivabradine 5 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้า เย็น
9. Furosemide 40 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
10. Essential ketoacids 600 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้า เย็น
11. Sodium bicarbonate 300 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้า เย็น
12. Insulin isophane + insulin regular ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 18 ยูนิต ก่อนอาหารเช้า
13. Insulin aspart ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 14 ยูนิต ก่อนอาหารกลางวัน

ผลการตรวจร่างกาย:

Vital sign: อุณหภูมิร่างกาย 37 องศาเซลเซียส อัตราการเต้นหัวใจ 69 ครั้ง/นาที อัตราการหายใจ 32 ครั้ง/นาที ความดันโลหิต 178/82 มิลลิเมตรปรอท oxygen saturation 100% room air

Physical examination: not pale, no jaundice, no edema

Respiratory system: lung clear, Kussmaul breathing

Cardiovascular system: regular rhythm

Abdominal: soft, not tender

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (แรกรับ):

• Renal function test: serum creatinine 5.49 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (ค่าปกติ 0.67 - 1.17 มิลลิกรัม/เดซิลิตร), BUN 67.7 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (ค่าปกติ 6 - 20 มิลลิกรัม/เดซิลิตร), eGFR 9.55 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร, albumin 4 กรัม/เดซิลิตร (ค่าปกติ 3.5 - 5.2 กรัม/เดซิลิตร)

• Electrolytes: sodium 141 มิลลิโมล/ลิตร (ค่าปกติ 136 - 145 มิลลิโมล/ลิตร), potassium 3.6 มิลลิโมล/ลิตร (ค่าปกติ 3.4 - 4.5 มิลลิโมล/ลิตร), chloride 114 มิลลิโมล/ลิตร (ค่าปกติ 98 - 107 มิลลิโมล/ลิตร), bicarbonate 8 มิลลิโมล/ลิตร (ค่าปกติ 22 - 29 มิลลิโมล/ลิตร), anion gap 19 มิลลิโมล/ลิตร (ค่าปกติ 8 - 12 มิลลิโมล/ลิตร), total calcium 7.9 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (ค่าปกติ 8.6 - 10 มิลลิกรัม/เดซิลิตร), phosphorus 4.2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (ค่าปกติ 2.5 - 4.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร), magnesium 2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (ค่าปกติ 1.6 - 2.6 มิลลิกรัม/เดซิลิตร)

• Arterial blood gas: pH 7.246 (ค่าปกติ 7.4 ±0.02), PaCO₂ 17.9 มิลลิเมตรปรอท (ค่าปกติ 40 ±2 มิลลิเมตรปรอท), HCO₃⁻ 7.8 มิลลิโมล/ลิตร (ค่าปกติ 24±2 มิลลิโมล/ลิตร)

• อื่นๆ: lactate 1.2 มิลลิโมล/ลิตร (ค่าปกติ 0.5 - 2.2 มิลลิโมล/ลิตร), ketone 0.3 มิลลิโมล/ลิตร (ค่าปกติ 0 - 0.5 มิลลิโมล/ลิตร), glucose 178 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (ค่าปกติ 74 - 99 มิลลิกรัม/เดซิลิตร), serum osmolality 318 มิลลิออสโมล/กิโลกรัม (ค่าปกติ 275 - 295 มิลลิออสโมล/กิโลกรัม)

การดำเนินไปของโรค:

• ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยการหยุดยา acetazolamide ถาวร และหยุดยา aspirin ชั่วคราว (กลับมาได้ยาใหม่หลังจากภาวะ metabolic acidosis ดีขึ้น)

• ผู้ป่วยได้รับ 7.5% NaHCO₃ 150 มิลลิลิตร ใน D5W 1,000 มิลลิลิตร ให้ทางหลอดเลือดดำ ด้วยอัตราเร็ว 80 มิลลิลิตร/ชั่วโมง ร่วมกับสารน้ำทางหลอดเลือดดำ หลังจากนั้น 1 ชั่วโมง ต่อมาติดตาม arterial blood gas พบ pH 7.27 PaCO₂ 18.2 มิลลิเมตรปรอท PaO₂ 117 มิลลิเมตรปรอท HCO₃⁻ 8.4 มิลลิโมล/ลิตร หลังจากนั้นได้ 7.5% NaHCO₃ ทางหลอดเลือดดำอีก 1 วัน ด้วยอัตราเร็ว 100 มิลลิลิตร/ชั่วโมง

• หลังจากหยุดยาไป 2 วัน อาการหายใจหอบเหนื่อยดีขึ้น อ่อนเพลียลดลง และสามารถกลับบ้านได้ ในวันที่ 4 ของการรักษา ผลการตรวจ electrolytes และ anion gap ระหว่างอยู่ในโรงพยาบาล เป็นดังนี้

วันที่	1	2	3	4
Sodium (มิลลิโมล/ลิตร)	141	141	141	140
Potassium (มิลลิโมล/ลิตร)	3.6	2.7	2.7	3.1
Chloride (มิลลิโมล/ลิตร)	114	111	103	102
Bicarbonate (มิลลิโมล/ลิตร)	8	12	20	24
Anion gap (มิลลิโมล/ลิตร)	19	18	18	14

อภิปราย

ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยอาการอ่อนเพลีย และหายใจแบบหอบลึก (Kussmaul breathing) ซึ่งเป็นอาการ

แสดงอย่างหนึ่งของภาวะ metabolic acidosis เนื่องจากภาวะหายใจเกิน (hyperventilation) เป็นกระบวนการ compensate ของภาวะ metabolic acidosis ทำให้หายใจเร็ว (tachypnea) หายใจลึก (hyperpnea) การที่ alveolar ventilation เพิ่มขึ้น จะทำให้ PaCO_2 ลดลง อย่างไรก็ตามอาการแสดงของภาวะ metabolic acidosis ส่วนใหญ่ไม่จำเพาะเจาะจง ในการวินิจฉัยจึงต้องอาศัยผลทางห้องปฏิบัติการในการวิเคราะห์ ซึ่งผลจาก arterial blood gas ในผู้ป่วยรายนี้พบว่า

- pH ในผู้ป่วย คือ 7.246 ซึ่งน้อยกว่า 7.4 แสดงว่าผู้ป่วยมีภาวะ acidosis

- PaCO_2 ในผู้ป่วยคือ 17.9 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งน้อยกว่า 40 มิลลิเมตรปรอท และ bicarbonate ion ในซีรัมผู้ป่วยคือ 7.8 มิลลิโมล/ลิตร ซึ่งน้อยกว่า 24 มิลลิโมล/ลิตร แสดงว่าผู้ป่วยน่าจะมีภาวะ primary metabolic acidosis

- Expected $\text{PaCO}_2 = 1.5 \times [\text{HCO}_3^-] + 8 \pm 2 = 20 \pm 2$ มิลลิเมตรปรอท ซึ่งใกล้เคียง PaCO_2 ที่วัดได้ (17.9 มิลลิเมตรปรอท) แสดงว่าเป็น pure metabolic acidosis

- คำนวณ anion gap ได้ $\text{anion gap} = \text{Na} - \text{Cl} - \text{HCO}_3^- = 141 - 114 - 8 = 19$ มิลลิโมล/ลิตร ซึ่งมากกว่า 12 มิลลิโมล/ลิตร แสดงว่าเป็น wide anion gap (ในผู้ป่วยรายนี้ค่า albumin ปกติ)

- พิจารณา anion gap/ HCO_3^- ($\text{anion gap} - 10 / 24 - \text{HCO}_3^-$) = $19 - 10 / 24 - 8 = 0.56$ ซึ่งน้อยกว่า 1 แสดงว่ามี wide anion gap metabolic acidosis ร่วมกับ normal anion gap metabolic acidosis

เมื่อพิจารณาจากประวัติยาที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่ามียาที่สามารถทำให้เกิด metabolic acidosis ได้ 2 ตัว คือ acetazolamide และ aspirin แต่เนื่องจากผู้ป่วยเคยได้ aspirin ต่อเนื่องมานาน และขนาดยาที่ได้ค่อนข้างต่ำ จึงคิดถึงจาก aspirin น้อย ส่วน acetazolamide

ขนาด 250 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 4 ครั้งก่อนอาหารเช้า กลางวัน เย็น และก่อนนอน เป็นขนาดยาปกติที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยต้อหิน (glaucoma) แต่เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีปัญหาเรื่องการทำงานของไตอยู่เดิม มีค่า eGFR เดิมอยู่ที่ประมาณ 10 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร ซึ่งต้องมีการปรับขนาดยา ดังนี้

- GFR มากกว่า 50 มิลลิตร/นาที่: รับประทานทุก 6 ชั่วโมง

- GFR 10 - 50 มิลลิตร/นาที่: รับประทานทุก 12 ชั่วโมง

- GFR น้อยกว่า 10 มิลลิตร/นาที่: ไม่แนะนำให้ใช้ยา acetazolamide เป็นยาในกลุ่ม carbonic anhydrase inhibitors ใช้ในการรักษา glaucoma ออกฤทธิ์ยับยั้ง carbonic anhydrase เพื่อลดการสร้าง aqueous humor ทำให้ลด intraocular pressure ได้ เอนไซม์ carbonic anhydrase ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมกลับของ bicarbonate โดยเป็น catalase ในการเปลี่ยน $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$ และยังมีฤทธิ์ขับปัสสาวะและทำให้ปัสสาวะเป็นด่างได้ เกสัชจลนศาสตร์ของยาระยะเวลาการออกฤทธิ์อยู่ที่ 8 - 12 ชั่วโมง protein binding ร้อยละ 70 - 90 ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง มีค่าครึ่งชีวิตอยู่ที่ 4 - 8 ชั่วโมง แต่ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ที่ได้รับการทำ hemodialysis ค่าครึ่งชีวิตอยู่ที่ 26 ชั่วโมง และนอกจากนี้ acetazolamide อาจมีปฏิกิริยากับ aspirin โดยสามารถเพิ่มระดับ acetazolamide ได้ เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด hyperchloremic metabolic acidosis (normal anion gap) โดยกลไกการเกิดยังไม่ชัดเจน แต่ aspirin อาจเพิ่มสัดส่วน และลดการขจัดออกของ unbound acetazolamide ทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดพิษจาก acetazolamide มากขึ้น¹⁴

สำหรับการรักษาที่ผู้ป่วยรายนี้ได้รับ คือ การหยุดยา acetazolamide และไม่กลับไปใช้นานี้อีก เนื่องจาก

GFR ของผู้ป่วยรายนี้ น้อยกว่า 10 มิลลิลิตร/นาที รวมทั้งหยุดยา aspirin ชั่วคราว จนกระทั่งภาวะ metabolic acidosis ดีขึ้นจึงกลับมาเริ่มยาใหม่อีกครั้ง และได้ 7.5% NaHCO_3 150 มิลลิลิตร ใน D5W 1,000 มิลลิลิตร ให้ทางหลอดเลือดดำต่อเนื่อง จน bicarbonate เริ่มกลับสู่ค่าปกติ โดยหลังจากหยุด acetazolamide ได้ 2 วัน อาการหายใจเหนื่อยหอบของผู้ป่วยดีขึ้น และระดับ bicarbonate ดีขึ้นจนกลับมาเป็นปกติ

บทสรุป

ภาวะ metabolic acidosis อาจเกิดได้ทั้งจาก

ยาหรือสารพิษ กรณีเกิดจากยาอาจเกิดได้ทั้งกรณีเป็นอาการข้างเคียงจากยา และกรณีได้รับยาเกินขนาด โดยมีกลไกการเกิดที่หลากหลายแตกต่างกันไป การวินิจฉัยต้องอาศัยผลทางห้องปฏิบัติการ เช่น electrolyte, anion gap, blood gas เป็นต้น เนื่องจากอาการของภาวะ metabolic acidosis มักไม่จำเพาะเจาะจง การรักษาที่สำคัญคือควรหาสาเหตุของการเกิดให้พบ หยุดยาหรือสารที่เป็นสาเหตุดังกล่าว และให้การรักษาดตามอาการ การรักษาที่จำเพาะเจาะจง ขึ้นอยู่กับชนิดของยาหรือสารที่ได้รับ เช่น การให้ยาด้านพิษ อาจพิจารณาให้กรณีเป็นสารหรือยาที่มียาด้านพิษจำเพาะเจาะจง

เอกสารอ้างอิง

- Pham AQ, Xu LH, Moe OW. Drug-induced metabolic acidosis. F1000Res. 2015;4:1-12.
- Charles JC, Heilman RL. Metabolic acidosis. Hosp Physician. 2005;41:37-42.
- Emmett M, Szerlip H. Approach to the adult with metabolic acidosis. Stem RH, Forman JP, ed. Uptodate [internet]. 2020 [cited 2020 May 29]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-metabolic-acidosis?search=metabolic%20acidosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Holt CT, Hitchings AW. Drug-induced metabolic acidosis. Adverse Drug React Bull. 2017; 304(1):1176-8.
- Judge BS. Differentiating the causes of metabolic acidosis in the poisoned patient. Clin Lab Med. 2006;26(1):31.
- Berend K, de Vries AP, Gans RO. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. N Engl J Med. 2014;371(15):1434-45.
- Jung B, Martinez M, Claessens YE, Darmon M, Klouche K, Lautrette A, et al. Diagnosis and management of metabolic acidosis: guidelines from a French expert panel. Ann Intensive Care. 2019;9(1):92.
- Cohen JP, Quan D. Alcohols. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Cline DM, editors. Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide. 8th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016. p. 1243-51.
- วินัย วานานุกูล. Toluene และ Xylene. ใน: ธีระศิษฐ์ เฉินบำรุง, อมรัตน์ สุขปั้น, บรรณาธิการ. การรักษาภาวะพิษสารเคมี 1. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: บริษัท วี พลัส กรุ๊ป (ไทยแลนด์) จำกัด; 2559. หน้า 116-21.
- Emmett M, Szerlip H. Causes of lactic acidosis. Stem RH, Forman JP, editors. Uptodate [internet]. 2020 [cited 2020 May 29]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/causes-of-lactic-acidosis/print?search=lactic%20acidosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Wiener SW, Goldfarb DS. Toxic alcohols. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, Flomenbaum N, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 2304-22.
- IBM Micromedex® POISINDEX®: POISINDEX® System (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/>
- ธัญจิรา จิรนนทกาญจน์. Sodium bicarbonate. ใน: จารุวรรณ ศรีอาภา, บรรณาธิการ. ยาด้านพิษ 3. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: ศรีเมืองการพิมพ์; 2556. หน้า 49-51.
- IBM Micromedex® DRUGDEX®: IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/>