

เวชกรรมบันทึก

ภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับยาพาราเซตามอล เกินขนาดเฉียบพลัน

สมบัติ พนธรา พ.บ.*

Abstract **Complication of acute paracetamol overdose****Sombat Panathara M.D.***

* Khaosukim Hospital, Chantaburi Province, Thailand

J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center 2009;26:44-50

Liver toxicity is a common complication of paracetamol overdose. This case reports describe a patient, who ingests overdose of paracetamol for suicide. This report is composed of liver toxicity and complications of paracetamol overdose, and proper guideline for management of paracetamol overdose. The case report was observed at 1 month follow up.

บทนำ

Paracetamol หรือ Acetaminophen เป็นยาแก้ปวดและลดไข้ที่ได้รับการยอมรับและใช้กันอย่างแพร่หลาย ปัจจุบันเป็นยาแก้ปวดที่ใช้กันบ่อยมากเป็นอันดับหนึ่ง เนื่องจากเป็นยาที่แพทย์จ่ายให้ผู้ป่วยบ่อยที่สุด รวมถึงเป็นยาสามัญประจำบ้าน ที่ซื้อหาได้ง่ายในร้านขายยาหรือร้านค้าชุมชน ไม่มีการควบคุมจำกัดปริมาณการซื้อขาย จึงเป็นสาเหตุสำคัญในผู้ป่วยที่ตั้งใจรับประทานยาเกินขนาด โดยไม่รู้ถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น (จากสถิติการเกิดภาวะพิษในคนที่ครบถ้วนและทันสมัยที่สุดในประเทศไทย ปัจจุบันยาพาราเซตามอลเป็นยาที่มีรายงานการเกิดภาวะพิษมากที่สุด) นอกจากนี้แพทย์โดยทั่วไป

อาจจะยังให้การรักษาภาวะเกินขนาดจากยานี้ไม่เหมาะสม หรือให้ยาต้านพิษช้าเกินไป ถ้าแพทย์เข้าใจถึงปริมาณที่ทำให้เกิดพิษ กลไกการเกิดพิษ และให้การรักษาได้ทันท่วงทีจะสามารถป้องกันและลดความรุนแรงของอาการตับอักเสบจนถึงตับวายและเสียชีวิตได้

ผู้ป่วยหญิงอายุ 25 ปี สุขภาพแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัว ปฏิเสธการแพ้ยา ญาตินำส่งโรงพยาบาลด้วยเรื่องพบว่าผู้ป่วยซึม การตอบสนองลดลง หลังจากรับประทานยาพาราเซตามอลเกินขนาด เนื่องจากมีภาวะเครียดจากปัญหาทะเลาะกับบิดามารดาบุญธรรม

* โรงพยาบาลเขาสุกิมา จังหวัดจันทบุรี

ซักประวัติเพิ่มเติม พบว่าผู้ป่วยรับประทานยา พาราเซตามอล ก่อนมารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาล 1 วัน โดยรับประทานครั้งละประมาณ 20 เม็ด รวม 3 ครั้ง ระยะเวลาห่างกันประมาณ 6 - 8 ชั่วโมง รวมถึงรับประทานยาไดอะซีแพม 5 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด

การตรวจร่างกาย

สัญญาณชีพปกติ นอนซึม การตอบสนองลดลง ตาเหลือง ตับโตกดเจ็บ

การตรวจร่างกายระบบอื่นๆ - ผลปกติ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจเลือด (CBC)

4 ม.ค. 52 : Hb 13.3 mg/dl, Hct 40.2%,
WBC 7,800/mm³ (N 84.2%, L8.4%,
Mo 6.7%), Plt. 226,000/mm³

6 ม.ค. 52 : Hb 11.6 mg/dl, Hct 35.3%,
WBC 8,300/mm³ (N 84.8%, L6.9%,
Mo 8.1%), Plt. 213,000/mm³
12 ม.ค. 52: Hb 10.9mg/dl, Hct 32.9%,
WBC 6,600/mm³ (N 51.8%, L28.1%,
Mo 12.7%), Plt. 127,000/mm³

การตรวจเกลือแร่ในเลือด (Electrolyte) :

6 ม.ค. 52 : Na 141.6 mmol/L, K 2.42 mmol/L,
Cl 108 mmol/L, NaHCO₃ 27.7 mmol/L
7 ม.ค. 52 : Na 141.9 mmol/L , K 3.12 mmol/L,
Cl 106 mmol/L, NaHCO₃ 22.6 mmol/L
8 ม.ค. 52 : Na 142.3 mmol/L , K 3.20 mmol/L ,
Cl 106 mmol/L, NaHCO₃ 24.1 mmol/L
10 ม.ค. 52 : Na 136.6 mmol/L, K 2.82 mmol/L ,
Cl 101 mmol/L, NaHCO₃ 25.9 mmol/L

ตารางที่ 1 แสดงผลตรวจหน้าที่การทำงานของไต

	BUN (8-23)	Creatinine (0.9-1.5)	Urea (10-50)
5 ม.ค. 52	4	0.8	-
10 ม.ค. 52	5	0.8	-
23 ม.ค. 52	8.37	0.97	17.91

ตารางที่ 2 แสดงผลตรวจหน้าที่การทำงานของตับ

	จน.วัน หลังกินยา	AST (10-42)	ALT (10-40)	ALP (32-92)	TB (0.2-1.1)	DB (0-0.4)	Albumin (3.5-5.3)	Globulin (1.5-3.5)
4 ม.ค. 52	Day 2	383	414	66	3.6	1.2	4.0	3.2
5 ม.ค. 52	Day 3	653	938	74	4.1	1.3	3.3	3.2
8 ม.ค. 52	Day 5	522	3,271	75	3.2	1.2	3.0	3.2
10 ม.ค. 52	Day 7	104	1,680	70	1.7	0.6	2.9	3.3
12 ม.ค. 52	Day 9	52	1,087	68	1.2	0.4	3.0	3.6
13 ม.ค. 52	Day 10	50	834	68	0.8	0.4	3.2	3.5
15 ม.ค. 52	Day 12	35	505	57	1.1	0.3	3.3	3.7
23 ม.ค. 52	Day 20	22	92	66	0.69	0.23	4.15	3.68
5 ก.พ. 52	Day 33	19	15	64	0.90	0.18	4.28	3.84

ตารางที่ 3 แสดงผลตรวจหน้าที่ระบบการแข็งตัวของเลือด

	PT (50)	APTT (50)	INR	ratio
4 ม.ค. 52	19.5	25.3	1.67	1.67
5 ม.ค. 52	31.4	33	2.61	1.17
6 ม.ค. 52	60.2	47.6	4.82	1.69
7 ม.ค. 52	20.2	30.1	1.73	1.07
8 ม.ค. 52	15.4	29.1	1.34	1.03
10 ม.ค. 52	13.5	28.7	1.15	1.02
12 ม.ค. 52	12.9	29.5	1.13	1.05

การตรวจหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบี : anti-HBc IgM - ผลลบ

การรักษาที่ได้รับ

1. ลดการดูดซึม โดยการล้างกระเพาะ : Gastric lavage , Activated charcoal 50 gm via NG tube
2. การให้สารน้ำทดแทน : 5%Dextrose in NSS/2 intravenous replacement
3. ให้ยาต้านพิษจำเพาะ : N-acetylcysteine intravenous route (น้ำหนักตัวผู้ป่วย 50 กิโลกรัม)
N-acetylcysteine 7,500 mg in 5% DW 200 ml iv drip in 1 hr , then
N-acetylcysteine 2,500 mg in 5% DW 500 ml iv drip in 4 hr , then
N-acetylcysteine 5,000 mg in 5% DW 1,000 ml iv drip in 16 hr , then
N-acetylcysteine 7,500 mg in 5% DW 1,000 ml iv drip in 24 hr (6 วัน)
4. ลดการทำงานของกระเพาะอาหารและตับ : งดน้ำและอาหารทางปาก (NPO)
5. รักษาภาวะแทรกซ้อนจากการทำงานของตับล้มเหลว: ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (Coagulopathy)
a) vitamin K 10 mg iv
b) Fresh Frozen Plasma (FFP) 2 U iv drip

6. ทดแทนภาวะโปแตสเซียมต่ำ : K replacement

7. ฝ้าระวังภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (Hypoglycemia)

วิจารณ์

ผู้ป่วยที่รับประทานยาพาราเซตามอลเกินขนาดเฉียบพลัน หมายถึง กรณีที่ผู้ป่วยรับประทานยาพาราเซตามอลจำนวน 7.5 กรัม (15 เม็ด) หรือมากกว่าภายในช่วงเวลา 4 ชั่วโมง ยาพาราเซตามอลถูกดูดซึมได้ค่อนข้างเร็ว และสามารถดูดซึมได้เกือบ 100% ระดับของยาในเลือดจะสูงสุดประมาณ 1 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยา อาจก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อตับรุนแรง และภาวะแทรกซ้อนจากการทำงานของตับล้มเหลวเฉียบพลัน สิ่งที่น่ากังวลกว่าเกิดความเป็นพิษต่อตับเบื้องต้นคือ อาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วย

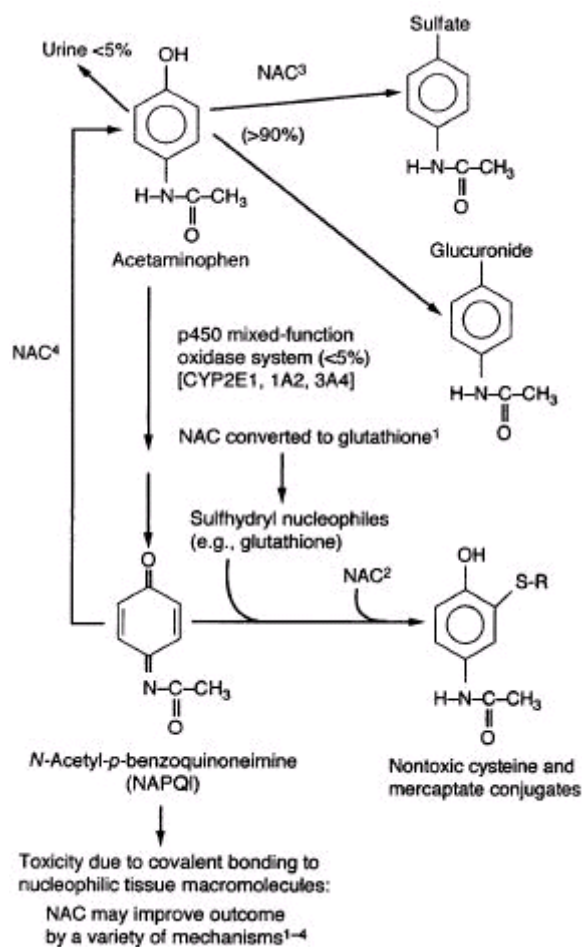
ตับเป็นอวัยวะที่สำคัญที่สุดในการกำจัดยาพาราเซตามอล โดยที่ยาส่วนใหญ่จะถูกเปลี่ยนแปลงโดย 2 ขบวนการ คือ glucuronidation (การ conjugate กับ glucuronide) และ sulfation (การ conjugate กับ sulfate) เป็นสาร nontoxic แล้วถูกขจัดออกจากร่างกาย

ยาส่วนน้อยอีกประมาณ 5% จะถูก metabolize โดย cytochrome P-450 โดยจะถูกเปลี่ยนเป็น toxic intermediate (N-acetyl-para-benzoquinone

imine : NAPQI) และถูก glutathione ทำหน้าที่ เป็น reducing agent เปลี่ยนให้เป็นสารประเภท mercapturic acid ซึ่งสามารถขับออกทางปัสสาวะได้ แต่ในสภาวะที่ได้รับยาเกินขนาด สาร N-acetyl-para-benzoquinone imine จะถูกสร้างขึ้นมาก จนกระทั่งถึงประมาณที่ glutathione ในตับไม่เพียงพอที่จะจัดการกับ toxic metabolite นี้ได้ สารพิษนี้จะไปมีผลต่อ macromolecules ต่างๆ ของเซลล์เช่น DNA และ essential amino acids ทำให้ molecules เหล่านี้ของตับไม่สามารถทำงานได้ เกิดภาวะ hepatic necrosis จึงเป็นเหตุให้การทำงานของตับล้มเหลวไปในที่สุด

การวินิจฉัยโรคและการพยากรณ์โรค ทำได้โดยตรวจดูทางคลินิก ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาระดับพาราเซตามอลในเลือดและหน้าที่การทำงานตับ การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยาพาราเซตามอลเกินขนาดอย่างเหมาะสม จะช่วยลดความเป็นพิษและอาการแทรกซ้อนลงได้ เพื่อให้เกิดความปลอดภัยแก่ผู้ป่วยมากที่สุด นอกจากนี้ผลการรักษามีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้อง อาทิเช่น ปริมาณยาหรือสารเคมีที่รับประทาน ระยะเวลาที่มาถึงโรงพยาบาล โรคประจำตัวหรือการใช้ยา รวมถึงพฤติกรรมสุขภาพของผู้ป่วย

แผนภาพที่ 1 แสดงกระบวนการ metabolism ของยาพาราเซตามอล



อาการพิษทางคลินิก

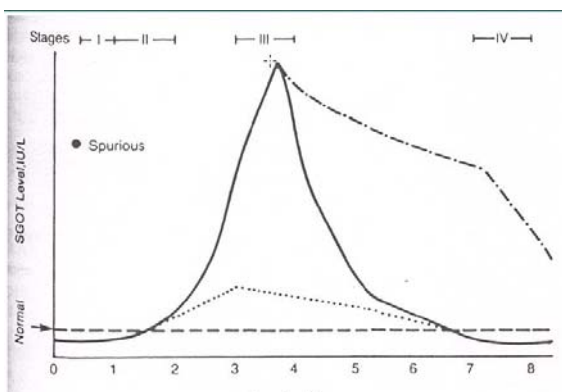
ระยะที่ 1: (1/2 ถึง 24 ชั่วโมงหลังกินยา) จะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน หรืออาจไม่มีอาการเลย

ระยะที่ 2: (24 ถึง 48 ชั่วโมงหลังกินยา) อาการคลื่นไส้ อาเจียนมักทุเลาขึ้น อาจมีอาการปวดท้องที่บริเวณด้านขวาบน และกดเจ็บ มีตับโต PT เริ่มยาวขึ้น และ AST, ALT เริ่มสูงขึ้น อาจมีพิษต่อไตได้ในระยะนี้

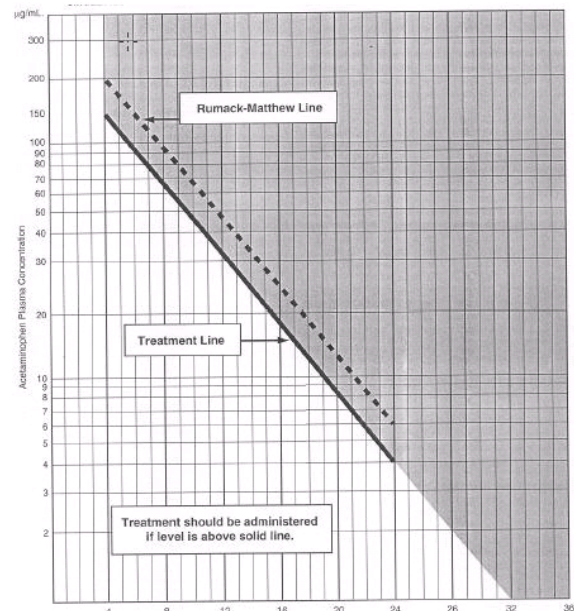
ระยะที่ 3: (72 ถึง 96 ชั่วโมงหลังกินยา) อาจมีคลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย ตัวเหลือง ตาเหลือง AST, ALT เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว อาจสูงมากกว่า 10,000 IU/ml. ในรายที่เป็นมากจะซึม มีอาการ coma หรือ hepatic encephalopathy อาจมีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ จากการทำหน้าที่ของตับผิดปกติ และพบความผิดปกติทาง metabolism ได้ ผู้ป่วยอาจเสียชีวิตได้ในระยะนี้

ระยะที่ 4: (4 วัน ถึง 1 สัปดาห์) ถ้าผู้ป่วยไม่เสียชีวิตในระยะที่ 3 อาการจะค่อยๆ ดีขึ้น การตรวจหน้าที่ตับกลับเป็นปกติ ในกรณีที่อาการอาจเลวลง มี fulminant hepatic failure, coagulopathy และ hypoglycemia

แผนภาพที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเพิ่มของเอนไซม์ตับกับระยะทางคลินิก



แผนภาพที่ 3 แสดง Rumack-Matthew Nomogram



Rumack-Matthew Nomogram เป็นเส้นกราฟระหว่างระดับพาราเซตามอลในซีรัมกับเวลาหลังการรับประทานยา

- เส้นกราฟที่มีระดับเท่ากับ 200 microgram/ml เป็นเส้นที่พบว่าช่วยแยกผู้ป่วยที่มีตับอักเสบรุนแรงจากกลุ่มที่ไม่มีตับอักเสบรุนแรง

- ส่วนเส้น Treatment Line เป็นการสร้างเส้นขนานจากเส้นกราฟที่มีระดับเท่ากับ 200 microgram/ml โดยลดระดับยาลง 25% เพื่อเพิ่มความไวในการวินิจฉัยและตัดสินใจให้การรักษาด้วย N-acetylcysteine โดยเส้น Treatment Line นี้ ถือว่าเป็นการแปลผลที่ให้ความไวสูงมาก

ภาวะแทรกซ้อนจากการทำงานของตับ

ผิดปกติ

1. Metabolic function (Anabolic function)

1.1 Carbohydrate metabolism : อาจเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (Hypoglycemia) เนื่องจากตับมีบทบาทสำคัญในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด โดยกระบวนการสร้างกลูโคส เปลี่ยนน้ำตาลชนิดอื่นเป็นกลูโคส เก็บสะสม และปล่อยกลูโคส โดยจะมี

ฮอร์โมนหลายชนิดมาควบคุมหน้าที่นี้เช่น glucagon, insulin, glucocorticoid, thyroid hormone, growth hormone และ catecholamine

1.2 Lipid metabolism : อาจเกิดการคั่งของสารคีโตน (ketone)

a) กรดไขมันที่มากเกินไป อาจถูก Re- esterified หรือเปลี่ยนเป็น ketone bodies โดยกระบวนการ b- Oxidation

b) ตับทำหน้าที่สร้างและควบคุม ระดับ cholesterol ในร่างกาย cell ตับจะเปลี่ยน cholesterol เป็น choric acid ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญในน้ำดี ระดับ Triglyceride ใน plasma จะถูกควบคุมโดยตับเช่นกัน

1.3 Protein metabolism : อาจเกิดการคั่งของสารยูเรีย ตับ metabolize ควบคุมโดยป้องกันไม่ให้กรดอะมิโนและ NH₃ ซึ่งเป็นของเสียจาก Catabolism มีมากเกินไป

2. Protein production

อาจเกิดภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ เนื่องจากตับทำหน้าที่สร้างโปรตีนที่สำคัญ คือ Albumin, Fibrinogen, alpha- globulin และ beta- globulin และโปรตีน factor ที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด ceruloplasmin และ ferritin

3. Secretory and Excretory function :

เกี่ยวกับการสร้างและขับหลั่งน้ำดี อาจเกิดการคั่งของน้ำดีได้

แนวทางการดูแลรักษา

1. การรักษาตามอาการ และหลีกเลี่ยงยาที่มีผลต่อการทำงานของตับ

2. ลดการดูดซึมยาพาราเซตามอล

2.1 ควรทำ Nasogastric lavage หากผู้ป่วยรับประทานยามาภายใน 2 ชั่วโมง

2.2 ถ้าผู้ป่วยมาภายใน 2-4 ชั่วโมงหลังการรับประทานพาราเซตามอล ควรได้รับ activated charcoal

2.3 ถ้าผู้ป่วยมาถึงภายหลัง 4 ชั่วโมงหลังกินยา ไม่ต้องล้างกระเพาะอาหาร และไม่ต้องให้ activated charcoal แต่เริ่มให้ N-acetylcysteine ได้เลย

2.4 ถ้าผู้ป่วยมาถึงภายหลัง 24 ชั่วโมงหลังกินยา และพบความผิดปกติ คือ มีเอนไซม์ตับขึ้นเร็ว (มากกว่า 2 เท่า) ใน 24 ชั่วโมง หรือ PT มากกว่า 2 เท่า หรือในระยะที่ 3 มี bilirubin สูงกว่า 4 มก./ดล. ให้เริ่มการรักษาด้วย N-acetylcysteine

3. การรักษาจำเพาะด้วยยาต้านพิษ ได้แก่ N-acetylcysteine

ยาต้านพิษของ paracetamol คือ N-acetylcysteine (Fluimucil) เนื่องจาก ในสูตรโครงสร้างของ Acetylcysteine มีหมู่ -SH (Thiol group) เหมือนกันกับ glutathione ซึ่งหมู่ฟังก์ชันนี้เป็นส่วนของโมเลกุลที่เกิดปฏิกิริยากับ N-acetyl-para-benzequinone imine รวมถึงกระตุ้นการสร้าง glutathione ในตับและ กระตุ้นกระบวนการ sulfation การบริหาร N-acetylcysteine มี 2 วิธี คือ

3.1 การบริหารทางการรับประทานหรือทางสายให้อาหาร (Nasogastric tube) ทำโดยการให้ N-acetylcysteine ครั้งแรก 140 มก./กก. ตามด้วยครั้งต่อไปครั้งละ 70 มก./กก. ทุก 4 ชม. รวมทั้งหมด 18 ครั้ง วิธีบริหารยาวิธีนี้มีข้อเสีย ได้แก่ การที่ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้อาเจียนมากและอาจได้ยาลำช้าหรือไม่ครบจำนวน ดังนั้น หากผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้อาเจียนมากอาจพิจารณาให้ยาทางหลอดเลือดดำแทน

3.2 การบริหารทางหลอดเลือดดำ ได้แก่ การรักษาในขนาด 150 มก./กก. ผสมกับสารละลายน้ำตาลเด็กซ์โตรส (5%D/W) 200 มล. ภายใน 15-60 นาที ตามด้วย 50 มก./กก. ผสมในสารละลายน้ำตาลเด็กซ์โตรส 500 มล. ใน 4 ชม. และ 100 มก./กก. ผสมในสารละลายน้ำตาลเด็กซ์โตรส 1,000 มล. ใน 16 ชม. การ รักษาด้วยวิธีนี้มีข้อเสีย ได้แก่ การเกิด anaphylactoid reaction ในผู้ป่วยบางราย โดยเฉพาะมีประวัติเป็นโรคหอบหืด ซึ่งแก้ไขโดยให้ยาในอัตราที่ช้าลง

4. เฝ้าระวังติดตามและรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น

กรณีผู้ป่วยรายนี้ มีอาการและอาการแสดงทางคลินิกจากการได้รับยาพาราเซตามอลเกินขนาด เกิดภาวะเป็นพิษต่อตับจาก toxic metabolite ทำให้เกิดตับวายรุนแรงและอาการแทรกซ้อนด้านระบบการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (Fulminant Hepatic failure and Coagulopathy) โดยแพทย์เลือกให้การรักษาโดยลดการดูดซึม ให้สารต้านพิษจำเพาะ N-acetylcysteine ทางหลอดเลือดดำ และรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น (Electrolyte imbalance) จนผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้นเป็นลำดับ จึงอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้าน

เมื่อกลับมาตรวจติดตามการรักษา ผู้ป่วยไม่มีอาการแสดง ผลการตรวจหน้าที่การทำงานตับเป็นปกติ อาการทางคลินิกดีขึ้นเป็นลำดับ น่าจะทำให้ผลการรักษาได้ผลดี เป็นที่น่าพอใจของทีมรักษา การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรคในอนาคตควรได้รับการตรวจติดตามต่อเนื่องเป็นระยะและให้ความรู้ความเข้าใจเรื่องการใช้ยาหรือสารเคมีที่มีผลต่อดับ

สรุป

การรักษาผู้ป่วยที่กินยาพาราเซตามอลเกินขนาด ควรได้รับดูแลจากทีมสหวิชาชีพ การเข้าใจกลไกการเกิดพิษ อาการพิษทางคลินิก ให้ความสำคัญต่อการซักประวัติ ตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม และให้การรักษามาตามแนวทางเวชปฏิบัติที่เหมาะสมอย่างถูกต้องและทันทั่วทั้งที่รวมถึงต้องตระหนักถึงความเป็นพิษและภาวะแทรกซ้อนต่อระบบต่างๆของร่างกายที่อาจเกิดขึ้น เฝ้าระวังและสามารถให้การรักษาได้อย่างเหมาะสม โดยเน้น

ความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นสำคัญ จะช่วยลดภาวะทุพพลภาพและอัตราการตายของผู้ป่วยได้

การดูแลด้านจิตใจโดยการประเมินความเครียด การให้คำปรึกษาทางจิตวิทยาที่เหมาะสม จะช่วยหาทางออกของปัญหาผู้ป่วย ลดความเครียด และลดอัตราการเกิดซ้ำของการทำร้ายร่างกายลงได้

เอกสารอ้างอิง

1. สมิง เก่าเจริญ. สารพิษ. กรุงเทพฯ: หมอชาวบ้าน, 2541; 298-302
2. สัมมน โฉมฉาย. Common Poisoning in Thailand : An Update : เวชปฏิบัติปริทรรศน์ 3.งานการศึกษาต่อเนื่อง คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล.โรงพิมพ์พิมพ์ดี.พิมพ์ครั้งที่ 1, 2547.
3. Haddad LM, Winchester JF. Clinical management of poisoning and drug overdose, 2nd ed. WB Saunders company, Philadelphia, 1990.
4. Presscott LF. Paracetamol overdose: pharmacological considerations and clinical management. Drugs 1983; 25:290-314.
5. Bizovi KE, Smilkstein MJ. Acetaminophen. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7 ed. New York: McGraw-Hill, 2002: 480-501.
6. ข้อมูลจากศูนย์ข้อมูลพิษวิทยา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ DMSC Toxicology Centers
7. ข้อมูลจากศูนย์พิษวิทยาโรงพยาบาลรามธิบดี (Ramathibodi Poison Center)