

ภาวะเป็นพิษจากยาดิจิทาลิส

Digitalis intoxication

วงศ์ วสุชานน, พบ.*

ชวศักดิ์ กนกกันตพงษ์, พบ.**

ยาดิจิทาลิส (Digitalis) เป็น cardiac glycoside ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Na-K ATPase มีผลให้เพิ่มระดับโซเดียมและแคลเซียมและลดระดับของโปแตสเซียมในเซลล์ การเพิ่มระดับแคลเซียมในเซลล์จะทำให้เกิดการหดตัวของ actin และ myosin ระหว่างช่วงหัวใจบีบตัว digitalis มีผลทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อการนำกระแสไฟฟ้าของหัวใจ กระตุ้น cardiac muscle, pace maker และ conduction cell โดยตรงจากการลด resting membrane potential และ prolong refractory period นอกจากนี้ยังมีผลทางอ้อมผ่าน sympathetic และ vagotonic effect จึงมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มี poor left ventricular function และ หรือ congestive heart failure⁽¹⁾

ดิจิทาลิสถูกดูดซึมและกระจายตัวอย่างช้า ๆ ในกระแสเลือด โดยร้อยละ 25-30 จะไปรวมตัวกับโปรตีนในกระแสเลือด และถูกขับออกทางไต มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 36-45 ชั่วโมง แต่อาจนานกว่านี้ในภาวะตับหรือไตวายระดับของดิจิทาลิสในเลือดอยู่ในช่วง 0.6-2.5 nmol/L (0.5-2 ng/mL) ถ้าเกินกว่านี้มักเกิดภาวะเป็นพิษ²

ทางคลินิกพบปัญหาภาวะเป็นพิษจากยาดิจิทาลิสได้บ่อย พบได้มากถึงร้อยละ 4.1 ของผู้ป่วยที่ได้รับ cardiac glycosides ทั้งหมด⁽²⁾ เนื่องยานี้มีจาก therapeutic level และ toxic level ใกล้เคียงกันมาก ภาวะเป็นพิษอาจเกิดได้จากอุบัติเหตุใช้ยามากเกินขนาด, ใช้เพื่อฆ่าตัวตาย หรือใช้ในขนาดที่เหมาะสมแล้ว แต่มีปัจจัยอื่นมากระตุ้นให้ดิจิทาลิสมีความเป็นพิษมากขึ้น

ผลของดิจิทาลิสต่อระบบต่างๆ

ผลต่อระบบหัวใจ

ระดับดิจิทาลิสสูงในเลือดมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ โดยอาการแสดงจะแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับ อายุ และโรคหัวใจเดิมที่มีอยู่ในผู้ป่วยอายุน้อยและมีความผิดปกติทางหัวใจเดิมไม่มาก มักจะพบเป็น conduction disturbance (AV block) ส่วนผู้ป่วยสูงอายุ และมีความผิดปกติทางหัวใจเดิมอยู่มากจะพบ ectopic rhythm มากกว่า⁽³⁾

ภาวะเป็นพิษจากยาดิจิทาลิสพบความผิดปกติทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจได้เกือบทุกรูปแบบ พบได้ทั้ง

*แพทย์พี่เลี้ยง

**แพทย์ประจำกลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

tachycardia หรือ bradycardia เช่น premature atrial tachycardia, supraventricular tachycardia, bigeminy, trigeminy, PVC, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, prolong PR interval, shortening QT interval, depression ST segment and T wave amplitude⁽³⁾ ถ้าเป็น ventricular tachycardia แบบ bi-directional tachycardia (QRS complex สูงสลับต่ำ) จะเป็นลักษณะเฉพาะของภาวะเป็นพิษจากยาดิจิทาลิส⁽⁴⁾

ผลต่อระบบทางเดินอาหาร

พบได้ประมาณร้อยละ 45 ของผู้ป่วย จะมาด้วยอาการ คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งเป็นผลโดยตรงจากการที่ดิจิทาลิสกระตุ้นที่ chemoreceptor trigger zone (CTZ) ที่อยู่บริเวณ postrema of medulla มากกว่าที่เกิดจากการออกฤทธิ์ที่ระบบทางเดินอาหาร บางรายพบอาการปวดท้อง ท้องเสียร่วมด้วย และในคนสูงอายุจะพบอาการเบื่ออาหารได้มากกว่า คลื่นไส้ อาเจียน เมื่อหยุดใช้ยา อาการจะกลับเป็นปกติได้ในไม่กี่วัน⁽⁵⁾

ผลต่อระบบประสาท

ปวดศีรษะ ง่วงซึม อ่อนเพลีย เป็นอาการที่พบบ่อยและพบได้ในระยะแรก อย่างไรก็ตามอาการอ่อนเพลีย ง่วงซึมมากอาจเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวที่รุนแรงได้

อาการปวดที่บริเวณส่วนล่างของใบหน้า (neuralgic pain) อาจเป็นอาการที่พบได้แรกสุด พบได้ไม่บ่อยแต่ค่อนข้างจำเพาะต่อภาวะเป็นพิษจากยาดิจิทาลิส อาการปวดและชาที่บริเวณอื่นอาจพบได้บ้าง

อาการผิดปกติทางจิตอาจมาได้ด้วยหลายรูปแบบ เช่น ซึม, aphasia, delirium, hallucination แต่มักไม่พบอาการชัก

การมองเห็นที่ผิดปกติ อาจเห็นเป็นลักษณะเป็นวงแหวนล้อมรอบวัตถุ (halo) โดยเฉพาะวัตถุสีเข้ม และการรับรู้ของสีผิดปกติ โดยเฉพาะสีเขียวและเหลือง โดยไม่ค่อยพบกับสีแดง น้ำเงิน และน้ำตาล ผู้ป่วยอาจมี amblyopia, diplopia และ scotoma ได้ชั่วคราว อาจพบ

retrobulbar neuritis เนื่องจากผลของดิจิทาลิสต่อ papillo-macular fiber ของ optic nerve⁽⁶⁾

อาการทางระบบประสาท สามารถเกิดขึ้นได้โดยไม่มีอาการระบบทางเดินอาหารหรือระบบไหลเวียนเลือดเลยก็ได้⁽⁶⁾

ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเป็นพิษจากยาดิจิทาลิส

ปัจจัยเสี่ยงได้แก่ การใช้ยาเกินขนาด, ภาวะโปแตสเซียมต่ำจากการใช้ยาขับปัสสาวะ, การทำงานของไตเสื่อมลง, การทำ dialysis, hypercalcemia, hypomagnesemia และ hypothyroidism ที่พบบ่อยที่สุดคือภาวะโปแตสเซียมต่ำจากการใช้ยาขับปัสสาวะ

ภาวะโปแตสเซียมต่ำจะเพิ่มการจับของดิจิทาลิสที่หัวใจ และลดการขับออกทางไต⁽³⁾ ภาวะ hypercalcemia และภาวะ hypomagnesemia มีกลไกเช่นเดียวกับภาวะโปแตสเซียมต่ำ ไตเสื่อมทำให้การขับออกของยาลดลง ภาวะ hypothyroidism จะลดการทำลายของดิจิทาลิสและเพิ่ม sensitivity ของหัวใจต่อ cardiac glycosides ตรงข้ามกับ ภาวะ hyperthyroid ที่มีการทำลายดิจิทาลิสมากขึ้นและต้องการขนาดดิจิทาลิสที่สูงขึ้น⁽¹⁾

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยต้องอาศัยประวัติการใช้ยาอาการและอาการแสดงร่วมกับตรวจยืนยัน โดยการตรวจระดับดิจิทาลิสในเลือด ซึ่งต้องอาศัยความสัมพันธ์กับระยะเวลาการกินยานี้ก่อนที่จะมีอาการ รวมทั้งต้องค้นหาปัจจัยเสี่ยงด้วยเสมอ

การตรวจระดับดิจิทาลิสควรจะต้องทำทุกครั้งที่ผู้ป่วยสูงอายุมาด้วยการเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัว แม้จะไม่มีอาการปรับยามาก่อนหน้านีก็ตาม

การรักษา

การวินิจฉัยให้ได้เป็นสิ่งสำคัญที่สุด จึงต้องนึกถึง

เสมอในผู้ป่วยที่ไข้ยาและมีอาการดังกล่าว การรักษาประกอบด้วย supportive care, symptomatic therapy และ specific therapy

Supportive care ได้แก่ การหยุดยาดิจิทาลิส, การย้ายผู้ป่วยเข้าหอผู้ป่วยวิกฤตเพื่อการดูแลอย่างใกล้ชิด, การติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจเพื่อเฝ้าระวังภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, การให้โปแตสเซียมในกรณีมีโปแตสเซียมในเลือดต่ำ, หลีกเลี่ยงการใช้ยาขับปัสสาวะที่ทำให้โปแตสเซียมในเลือดต่ำ, การแก้ไขภาวะผิดปกติของเกลือแร่, ลดการดูดซึมยาโดยใช้ repeated dose activated charcoal, ควรระวังการใส่ nasogastric tube เนื่องจากอาจกระตุ้นระบบ parasympathetic มีผลให้ conducting system ผิดปกติมากขึ้นเกิด heart block ได้

การให้โปแตสเซียมจะสามารถลดการจับของดิจิทาลิส ที่หัวใจและสามารถลดพิษจากดิจิทาลิส (cardiotoxic effect) ได้ แต่การให้ต้องระวังในผู้ป่วยที่มีโปแตสเซียมในเลือดสูงอยู่แล้ว, ในผู้ป่วยที่ไตวาย, ผู้ป่วยที่มี severe AV block ซึ่งการให้โปแตสเซียมอาจทำให้เกิด complete heart block และ cardiac arrest ได้⁽⁷⁾

Symptomatic therapy ในกรณีที่หัวใจเต้นช้าเช่น sinus bradycardia, second and third degree heart block มีผลให้ความดันโลหิตตกได้ อาจแก้ไขโดยใช้ atropine, dopamine หรือ epinephrine ถ้าไม่ได้ผลอาจต้องใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิดชั่วคราว ในกรณีที่หัวใจเต้นเร็วจาก ventricular tachyarrhythmia ก็อาจให้ magnesium sulfate, phenytoin, lidocaine, bretylium หรือ amiodarone เพื่อลดอัตราการเต้นของหัวใจ⁽⁷⁾

การใช้ electrical counter shock เพื่อรักษา arrhythmia ก็ต้องระวังว่าอาจทำให้เกิดการนำกระแสประสาทในหัวใจห้องล่างที่ผิดปกติรุนแรงได้ ดังนั้นควรใช้พลังงานที่น้อยที่สุดที่ทำได้ อาจเริ่มให้ที่ 50 จูลก่อนแล้วค่อย ๆ เพิ่มขึ้น⁽⁷⁾

Specific therapy การให้ digoxin specific Fab-

fragment antibody ซึ่งเป็น antidote มีข้อบ่งชี้คือ severe ventricular arrhythmia หรือ progressive bradycardia โดยให้เข้าเส้นเลือดดำอย่างช้า ๆ ภายใน 15-30 นาที ยาจะออกฤทธิ์ภายในเวลาประมาณ 1 ชั่วโมง และถูกขับออกทางปัสสาวะในอีก 16-20 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่มีภาวะคั่งหรือไตวาย ซึ่งยาอาจจะอยู่ในร่างกายได้นานหลายวันถึงเป็นสัปดาห์ มีการศึกษาภาวะเป็นพิษจากยาดิจิทาลิสในผู้ป่วย 26 รายที่มีอาการรุนแรงชนิด life threatening พบว่าการให้ digoxin immune Fab (ovine)-Fab fragment (Digibind[®]) สามารถลดอัตราการตายได้อย่างมีนัยสำคัญ⁽⁸⁾

ปัจจุบันมาตรฐานของการรักษาภาวะเป็นพิษจากยาดิจิทาลิสยังคงเป็นการรักษาตามอาการ ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตปกติค่าครึ่งชีวิตของดิจิทาลิส ที่ถูกกำจัดในเวลา 36-48 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่มีไตเสื่อมจะมีค่าครึ่งชีวิตของดิจิทาลิส เพิ่มขึ้นอาจถึง 4-6 วัน ดังนั้นแม้จะให้การรักษาอย่างเต็มที่ อัตราการตายก็ยังคงสูงอยู่ในช่วงร้อยละ 3-31 ในผู้ป่วยที่ใช้ digitalis เพื่อรักษาโรคและอยู่ในช่วงร้อยละ 13-25 ในรายที่กินยาเกินขนาดจากอุบัติเหตุหรือต้องการฆ่าตัวตาย⁽⁸⁾

References

1. Smith TW. Digitalis. Mechanisms of action and clinical use. N Engl J Med 1988; 318: 358-65.
2. Williamson KM, Thrasher KA, Fulton KB, LaPointe NM, Dunham GD, Cooper AA, et al. Digoxin toxicity: an evaluation in current clinical practice. Arch Intern Med 1998; 158: 2444-9.
3. Kelly RA, Smith TW. Recognition and management of digitalis toxicity. Am J Cardiol 1992; 118G-119G.
4. Mahdyoon H, Battilana G, Rosman H, Goldstein S, Gheorghiadu M. The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large urban hospital from 1980 to 1988. Am Heart J 1990; 120: 1189-94.

5. Liden CH, Burns MJ. Poisoning and Drug overdose. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper DL, Hanser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's Principle of Internal Medicine 15 ed. New York: McGraw-Hill 1998; p 2595-616.
6. Camm AJ. Cardiovascular disease. In: Kumar P, Clark M, editors. Clinical Medicine 4 ed. Edinburgh: WB. Saunders 1998; p 625-744.
7. Thomas FB. Clinical pharmacology and toxicology. In: Prakash UBS, Habermann TM, editors. Mayo Clinical Internal Medicine Board review 2002-2003. Minnesota: Lippincott Williams & Wilkins 2000; p 137-52.
8. Antman EM, Wenger TL, Butler VP Jr, Haber E, Smith TW. Treatment of 15 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. Circulation 1990; 81: 1744-52.