

ภาวะเป็นพิษจากยาพาราเซตามอล

Paracetamol Intoxication

นพ.สมบูรณ์ ตันติธันวัดน์ *

บทคัดย่อ รายงานตัวอย่างผู้ป่วย 1 ราย ซึ่งรับไว้ในโรงพยาบาลปากช่องนานา ด้วยปัญหาโรคประทุพสนา พาราเซตามอล (paracetamol) เกินขนาด และมีภาวะไตวาย (acute renal failure) ตามมา เพื่อเป็นแนวทางการรักษาผู้ป่วยตามขอบเขตความสามารถ ของโรงพยาบาลอำเภอ และโรงพยาบาลจังหวัดต่อไป

ABSTRACT Report a case of paracetamol intoxication with complicated by acute renal failure admitted in Pakchongnana Hospital. Present the opinion of treatment and review the pathogenesis. Benefit is showing how to concern the patients in our rural hospital.

Case presentation

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 30 ปี บ้านอยู่ อ.ปากช่อง จ.นครราชสีมา

C.C รับประทุพสนา Paracetamol (500 mg.) 50 เม็ดก่อนมาโรงพยาบาล

P.I. 1 วันก่อนมา ร.พ. มีปัญหาท้องเสียจึงรับประทาน paracetamol 50 เม็ด โดยค่อยแบ่งรับประทาน 5 ชั่วโมงหลังรับประทาน มีอาการคลื่นไส้ อาเจียนเป็นน้ำเหลือง มีเศษยาปนออกมาเล็กน้อย ผู้ป่วยอาเจียนมากทนไม่ไหวจึงมาโรงพยาบาล

P.E. Good concious, mild sunken eyeball, mild dyspnea

BT 37°C

PR 100/min

RR 24/min

BP 90/60 mm.Hg.

การตรวจร่างกายอื่นๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ

* อายุรแพทย์ โรงพยาบาลปากช่องนานา

INVESTIGATIONS

C.B.C : HCT 40% WBC 10,000/cu.mm N 70% L 30% Platelet : ปกติ

BUN/Cr : 10 / 1.2

LFT : Bil t/d = 1.2 /0.3 SGOT/SGPT = 30/25

AP = 30 A/G = 3.5/3.0

Electrolytes Na 133 mEq/L

K 4.0 mEq/L

Cl 105 mEq/L

HCO₃ 15 mEq/L

ได้รับการรักษาโดย

- Gastric lavage
 - Fluid - electrolyte replacement
 - N - Acetylcy steine 140 mg/kg Load แล้วตามด้วย 70 mg/kg q 4 hrs x 3 Days
- วันที่ 4 หลังการรักษา เริ่มมีปัสสาวะออกน้อยลง ตาเหลืองเล็กน้อยตับโตขึ้นกดเจ็บ
- วันที่ 5 หลังการรักษา ผู้ป่วยไม่มีปัสสาวะ

สรุปปัญหาในผู้ป่วยรายนี้

1. Paracetamol intoxication
2. Anuria

ปัญหา Anuria

ผู้ป่วยที่มาด้วย anuria อาจมีสาเหตุจาก

1. Pre - renal causes เช่น volume depletion, renovascular disease
2. Renal causes เช่น chronic renal failure, acute tubular necrosis (ATN)

acute glomerulonephritis (AGN)

3. Post renal Causes เช่น bilateral ureteric obstruction

ผู้ป่วยรายนี้ประวัติของการได้รับยา paracetamol เกินขนาดชัดเจน ไม่มี severe volume depletion มาก่อน ประกอบกับการเพิ่มขึ้นของ BUN, Cr ซึ่งเข้าได้กับ acute renal failure จึงน่าจะเป็นไปได้มากที่สุดว่าเกิดจากพิษของ paracetamol

ปัญหาการได้ Paracetamol เกินขนาด

Paracetamol intoxication จะเกิดเมื่อได้รับยาเกินกว่า 8 กรัม (paracetamol 500 mg. 16 เม็ด) ในผู้ใหญ่ หรือมากกว่า 150 mg./kg. ในเด็กยานี้จะถูกดูดซึมทางระบบทางเดินอาหาร และดูดซึมหมดภายใน 4 ชม. หลังรับประทานยา และระดับยาในเลือดจะสัมพันธ์กับโอกาสการเกิดพิษดังภาพที่ 1 กลไกการเกิดพิษจะเกี่ยวข้องกับเมตาบอลิสมของยา ดังภาพที่ 2

- 60 - 90% ของยาที่ถูกดูดซึมจะถูก metabolized โดย sulfation และ glucuronidation ของ para - hydroxyl group ได้ sulfate และ glucuronide conjugate ซึ่งไม่มีพิษ แล้วขับออกทางปัสสาวะ

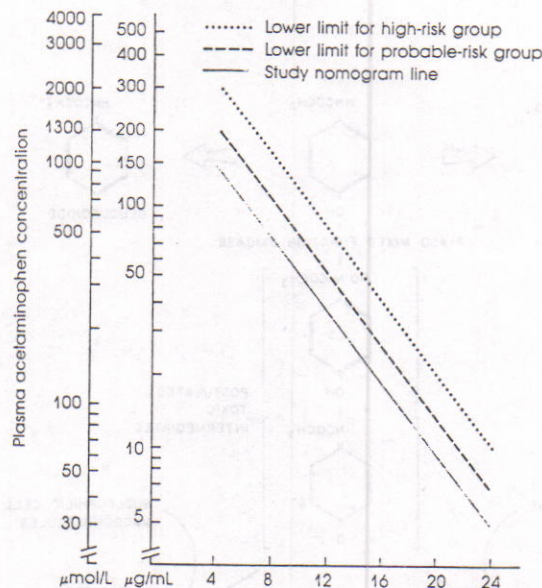
- 5 -10% จะถูกเปลี่ยนแปลงโดย hepatic cytochromes P 450 mixed function oxidase system ได้เป็น active short live electrophilic intermediate metabolite ซึ่งเป็นพิษต่อดตับ จากนั้นจึงถูก detoxify โดย conjugation ด้วยสาร glutathione แล้วขับออกทางน้ำดี

ดังนั้น ถ้าหากมี active intermediate metabolite มากๆ จะทำให้สาร glutathione หมดไปเป็นผลให้ active intermediate metabolite จับกับส่วนต่างๆ ของเซลล์ตับ เกิดการเสื่อมสลายของเซลล์ของขึ้น ซึ่งปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่า metabolite ตัวใด เป็นตัวทำให้เกิดพยาธิสภาพ แต่เชื่อว่าเป็น N - acetyl - P -benzoquinonimine

- 5 -10% จะเปลี่ยนเป็น catecholamine derivative

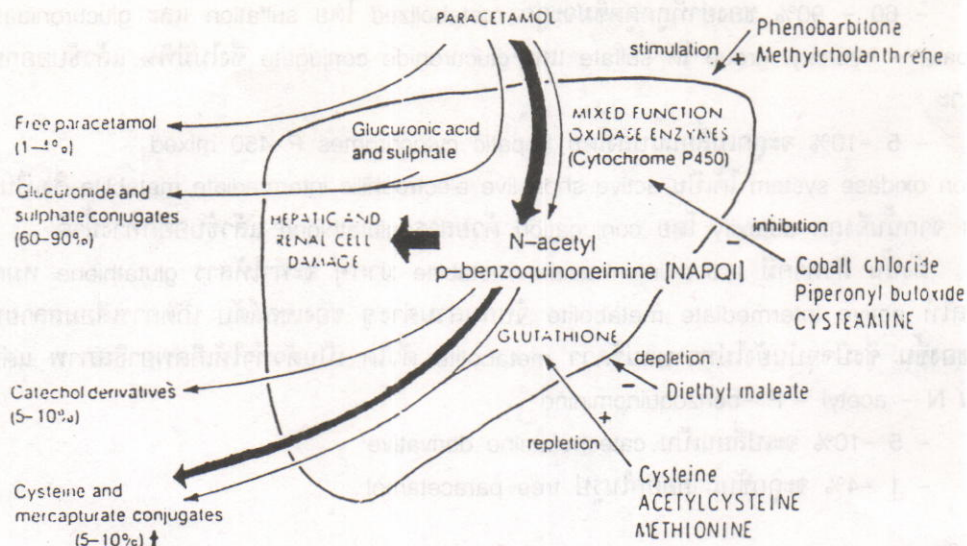
- 1 -4% จะถูกขับถ่ายออกในรูป free paracetamol

ภาพที่ 1,

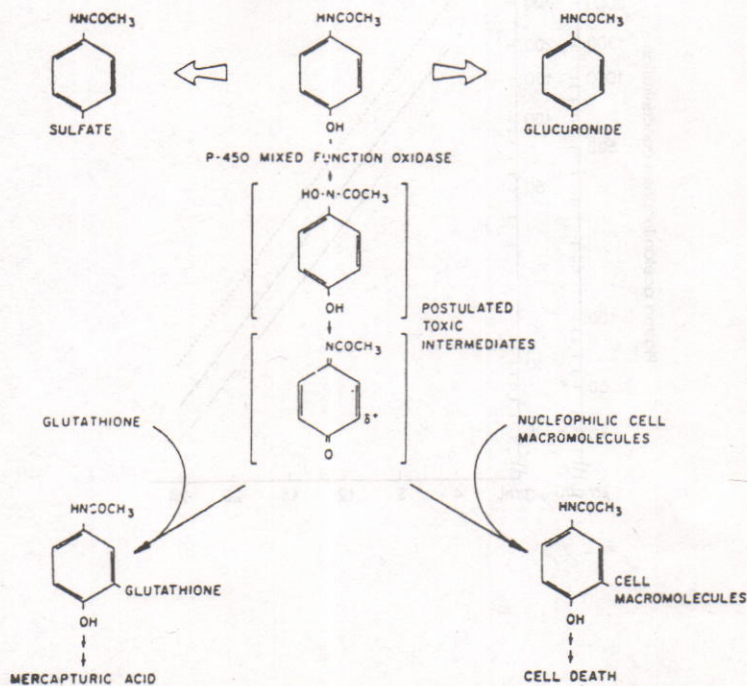


HOURS AFTER ACETAMINOPHEN INGESTION

ภาพที่ 1 Nomogram to define risk according to initial plasma acetaminophen concentration.
 (After BH Rumack, H Matthew; Pediatrics 55:871,1975.)



ภาพที่ 2 แสดงเมตาบอลิซึม และกลไกการเกิดพิษต่อตับของ paracetamol



ภาพที่ 3 แสดงสูตรโครงสร้างของ paracetamol ที่ทำให้พิษต่อตับ

กลไกการเกิดพิษของ paracetamol ต่อไต

กลไกการเกิดพิษของ paracetamol ซึ่งเกิดขึ้นที่เซลล์ตับ จะเกิดขึ้นที่เซลล์ไตเช่นเดียวกัน โดย toxic metabolites ของยาเกิดที่ไตเอง ไม่ได้มาจากตับแล้วกระจายเข้าสู่กระแสโลหิต โดยจะเกิดพิษต่อไตเมื่อ renal glutathione ทั้งหมดน้อยกว่า 50% 4 ภาวะ acute renal failure จะสัมพันธ์กับภาวะ hepatotoxic⁵ แต่อาจพบได้ว่าบางรายมี acute renal failure โดยไม่มี hepatotoxic ก็ได้

อุบัติการณ์ของไตวายพบประมาณ 10% ของผู้ป่วยที่ได้รับ paracetamol เกินขนาดมาก ๆ และพบ 1.6% ของผู้ป่วยที่ได้รับ paracetamol เกินขนาดทั้งหมด

ภาวะไตวายส่วนมากจะเกิดประมาณ 72 ชม. หลังกินยาแต่อาจนานถึง 7 วัน ได้ อาการมักเริ่มจากปัสสาวะออกน้อย (400 ml./day) บางรายตรวจพบไข่ขาว เม็ดเลือดแดง ในปัสสาวะ ความรุนแรงอาจเป็นเพียงเล็กน้อย จนถึงรุนแรงก็ได้

นอกจากนี้ยังพบว่า ไตที่เกิดพิษจาก paracetamol จะมีการสร้าง urea ลดลง ดังนั้นระดับ BUN/Cr มักจะน้อยกว่า 10/1

พยาธิสภาพในไตสามารถพบได้ต่างๆ กัน¹⁰

Light microscope: severe degree of coagulation necrosis of proximal convoluted tubule

: Tubular segment ทั้ง distal และ collecting duct จะมีการหลุดของเซลล์เข้าไปใน lumen และมีการทำลายของ integrity ของ tubular basement membrane

: Tubular cell จะพบ tubular cell and

Pigmented granular cast

Electron microscope : glomerular structure ปกติ

tubular damage มีความรุนแรงต่างๆ กัน

การรักษา paracetamol intoxication

ขึ้นอยู่กับจำนวนยาที่กิน เวลาที่มาโรงพยาบาล และระดับยาในเลือด

1) ทำให้อาเจียน พบว่ายาจะถูกดูดซึมเกือบหมดหลังกินยา 4 ชม. การล้างท้องหลังจากนี้จึงอาจเกิดประโยชน์น้อย²

2) ใช้ N - acetylcysteine ซึ่งจะถูกเปลี่ยนเป็น cysteine ที่เป็น glutathione precursor จึงมีฤทธิ์รักษา Paracetamol toxicity โดยเพิ่มการสะสม nontoxic sulfate conjugation^{11,12}

ยามีสองรูปแบบ

ยากิน เป็นผงรสส้ม หลังผสมน้ำต้องใช้ภายใน 1 ชม. โดยให้ยา 140 mg/kg dose แรก แล้วตามด้วย 70 mg/kg ทุก 4 ชม.ติดต่อกันเป็นเวลา 3 วัน หากผู้ป่วยอาเจียนออกภายใน 1 ชม. ต้องให้ยามีอนันซ้ำอีก และไม่ควรให้ activated charcoal ร่วมกับยานี้ เพราะจะลดการดูดซึม

ยาฉีด ให้ยา 300 mg/kg iv drip in 20 ชม.

การให้ N - acetylcysteine ต้องให้ภายใน 16 ชม. หลังจากผู้ป่วยกิน paracetamol มา เพราะพบว่าสามารถลดพิษลงได้อย่างมาก

เนื่องจากผลข้างเคียงของยานี้มีน้อยมาก จึงแนะนำให้ใช้กับผู้ป่วยทุกราย ที่ได้รับยาเกินขนาด โดยไม่จำเป็นต้องรอผลเลือด paracetamol level

3) Forced diuresis ไม่ได้ประโยชน์ แต่กลับมีอันตรายเพราะอาจทำให้เกิด Volume depletion

4) การทำ dialysis การทำ haemodiaysis สามารถขจัด paracetamol ออกได้แต่จากรายงานต่างๆ สรุปได้ว่า ไม่สามารถบอกได้ว่าการทำ haemodialysis ในระยะหลังๆ ของโรค จะมีผลดีต่อผู้ป่วยหรือไม่ เพราะว่า total body clearance ของ paracetamol ประมาณ 380 c.c./นาที และมีค่าเฉลี่ยประมาณ 125 c.c./นาที

5) Steroid และ antihistamine จะเพิ่มอัตราการตาย และพิษของ Paracetamol

ในผู้ป่วยรายนี้ได้ตัดสินใจในทำ peritoneal dialysis ในวันที่ 7 หลัง admitted รวม 72 cycles หลังทำ ผู้ป่วยปัสสาวะเริ่มออก ได้ทำงานดีขึ้นเป็นลำดับ

ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้ หลัง admitted 15 วัน

ตารางที่ 1 อัตราการตายและอัตราการเกิดความพิการ
จากการรายงานของ 2 ศูนย์การแพทย์

ผู้ป่วย	New Castle 1974 - 1975	Edinburgh 1969 - 1972
Severely Poison	180	360
Severe Liver Damage	29 [16%]	57 [16%]
Death due to Hepatic Failure	14 [7.8%]	28 [7.8%]
Renal Failure need Dialysis	7 [3.9%] 2 [1.2%]	3 [0.8%] 3 [0.8%]

การเปลี่ยนแปลงของสารเคมีในเลือดของผู้ป่วย

	D1	D3	D4	D5	D6	D7-D9	D10	D14
Intake	3000	3000	1500	500	500	Peritonealdialysis	1000	1500
Output	1500	450	100	20	0		500	750
BUN	10			35	40		30	20
Cr	1.2			6.5	8.0		3.5	2.0
SGOT	30			45				30
SGPT	25			420				135
PT					12/15			
Na	133				135			135
K	4.0				4.5			4.0
Cl	105				100			102
Hco ₃	15				18			20

วิจารณ์และสรุป

ปัญหา paracetamol poisoning เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในโรงพยาบาล ผู้ป่วยรายนี้เป็นตัวอย่างของรายที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน แม้ว่าจะได้รับการรักษาอย่างเต็มที่ตั้งแต่แรกก็เชื่อว่าเหตุที่เกิดภาวะแทรกซ้อนนี้จะเป็นเพราะผู้ป่วยกินยา paracetamol ในขนาดที่สูงมาก จนไม่สามารถแก้ไขได้ด้วยยา N - acetylcysteine

อย่างไรก็ตามการแก้ไขภาวะไตวายในผู้ป่วยรายนี้โดยการทำให้ peritoneal dialysis แม้ว่าจะไม่ทดเทียม haemodialysis ในแง่ของการกำจัด paracetamol ออกจากเลือด ยังพบว่าได้ประโยชน์ในผู้ป่วยรายนี้

REFERENCES

1. Ameer B, Greenblatt DJ. Acetaminophen Ann Intern Med 1977; 87(2) : 202 - 9
2. Prescott LF. Paracetamol overdosage. Drug 1983; 25 : 290 - 314
3. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics 1975; 55 : 871 - 6
4. Mitchell JR, McMurtry RJ, Statham PN, Nelson SD. Molecular basis for severe drug induced nephropathies. Am J Med 1977; 62 : 518 - 26
5. Wilkinson SP, Moodie H, Awoyo VA, Williams R. Frequency of renal impairment in paracetamol overdose compared with other causes of acute renal damage. J Clin Path 1977; 30 : 141 - 3
6. Cobden I, Record CO, Ward MK, Kerr DNS. Paracetamol - induced acute renal failure in the absence of fulminant liver damage. Br Med J 1982; 284 : 21 - 2
7. Keaton MR. Acute renal failure in an alcoholic during therapeutic acetaminophen ingestion. South Med J 1988; 81(9) : 1163 - 6
8. Kher K, Makker S. Acute renal failure due to acetaminophen ingestion without concurrent hepatotoxicity. Am J Med 1987; 85(6) : 1280 - 1
9. Kleinknecht A, Tandais P, Glodfarb B. Analgesic and non - steroid anti - inflammatory and associated acute renal failure : a prospective collaborative study. Clin Nephrol 1986; 25 : 275 - 81
10. Kleinman JG, Breitenfeld RV, Roth DA. Acute renal failure associated with acetaminophen ingestion : Report of a case and review of literature. Clin Nephrol 1980; 14 : 201 - 5
11. Rumack BH. Acetaminophen overdose. Am J Med 1983; 14: 75: 104- 12
12. Smikstein MJ, Knapp GL, Kuling KW, Rumack BH. Efficacy of oral N. acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. N Engl J Med 1988; 319(24): 1557 - 62

ด้วยความปรารถนาดี

จาก

บริษัท ดีทแฮล์ม จำกัด

แผนก Luitpold

ยา Hirudoid

Combizym

280 ถ.เจริญกรุง กรุงเทพฯ 10100

Tel. 221-4173 ต่อ 481-484