อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยา Anaphylactoid จาก N-Acetylcysteine ในผู้ป่วยพิษเห็ด: การศึกษาย้อนหลังแบบเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วย

Incidence and Risk Factors Associated with N-Acetylcysteine-Induced Anaphylactoid Reactions in Mushroom Poisoning Patients: A Retrospective Case-Comparison Study

Parinya Noppakao, M.D.
Dip., Thai Board of Internal Medicine
Amnatchatreon Hospital
Amnatchatreon Province
parinyanoppakao@yahoo.com

ปริญญา นพเก้า, พ.บ.
ว.ว. สาขาอายุรกรรม
โรงพยาบาลอำนาจเจริญ
จังหวัดอำนาจเจริญ

Received: May 31, 2026 **Revised:** Sep 14, 2026 **Accepted:** Oct 20, 2026

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: ปฏิกิริยา Anaphylactoid จากการให้ N-acetylcysteine (NAC) ทางหลอดเลือดดำเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในการรักษาพิษเห็ด อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลอุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องในบริบทนี้ในประเทศไทย

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยา Anaphylactoid จาก IV NAC ในผู้ป่วยพิษเห็ด และเปรียบเทียบปัจจัยที่เกี่ยวข้องระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดปฏิกิริยาดังกล่าว

วิธีการศึกษา: การศึกษาย้อนหลังแบบเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วย (Retrospective Case-Comparison Study) โดยทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยพิษเห็ดอายุ 18 ปีขึ้นไปทุกรายที่ได้รับ IV NAC ณ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลอำนาจเจริญ ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2563 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2568 แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มตาม Outcome ที่บันทึกไว้ในเวชระเบียน ได้แก่ กลุ่มที่เกิดปฏิกิริยา Anaphylactoid (กลุ่ม A) และกลุ่มที่ไม่เกิด (กลุ่ม B) วินิจฉัยและจัดระดับความรุนแรงตามเกณฑ์ของ SG. Brown วิเคราะห์ทางสถิติด้วย Fisher's Exact Test สำหรับตัวแปร Categorical และ Mann-Whitney U test สำหรับตัวแปร Continuous รายงานอุบัติการณ์ Odds Ratio (OR) พร้อม 95% Confidence Interval (CI) ด้วย Wilson Score Method

ผลการศึกษา: มีเวชระเบียนผู้ป่วยผ่านเกณฑ์การคัดเลือกทั้งสิ้น 43 ราย เป็นเพศหญิง 29 ราย (ร้อยละ 67.4) อายุค่ามัธยฐาน 61 ปี (IQR 51–69 ปี) ส่วนใหญ่เข้ารับการรักษาในฤดูฝน (ร้อยละ 72.1) พบการเกิดปฏิกิริยา Anaphylactoid 4 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 9.3 (95% CI: 3.7–21.6) ผู้ป่วยทุกรายเกิดปฏิกิริยาระหว่างการให้ NAC โดย 3 ใน 4 รายเกิดระหว่างหรือเมื่อสิ้นสุด Bag แรก และ 1 รายเกิดช่วงต้น Bag ที่ 2 มี Time-To-Onset ค่ามัธยฐาน 75 นาที (ช่วง 40–120 นาที) ที่น่าสังเกตคือผู้ป่วย 3 ใน 4 ราย (ร้อยละ 75.0) มีความรุนแรงระดับ Severe ตาม Brown’s Grading Scale มีอาการทางระบบหายใจร่วมกับ Hypoxia หรือ Hypotension

และต้องได้รับ Adrenaline ส่วนอีก 1 รายมีความรุนแรงระดับ Mild ผู้ป่วยทั้ง 4 รายในกลุ่ม A และผู้ป่วยทั้ง 39 รายในกลุ่ม B ไม่มีรายใดได้รับ Premedication ก่อน NAC การรักษาด้วย Antihistamine ร่วมกับ Bronchodilator และ Adrenaline ตามความรุนแรง และการหยุดหรือชะลอ Infuse มีประสิทธิภาพ โดยผู้ป่วยทุกรายสามารถ Restart NAC ในอัตราที่ช้าลงได้สำเร็จ ไม่มีรายใดต้องเข้า ICU หรือเสียชีวิตจากปฏิกิริยาดังกล่าว ในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด พบ Acute Kidney Injury ร้อยละ 23.3 และ Acute Liver Failure ร้อยละ 20.9 โดยไม่มีผู้ป่วยกลุ่ม A รายใดเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว การเปรียบเทียบปัจจัยระหว่างกลุ่ม A และกลุ่ม B ตัวแปรที่สามารถเปรียบเทียบได้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$ ทุกตัวแปร) รวมถึงข้อมูลประชากร โรคประจำตัว ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่ม NAC และข้อมูล NAC Protocol ส่วน Premedication ไม่สามารถประเมินความสัมพันธ์ได้เนื่องจากไม่มีผู้ป่วยได้รับยาดังกล่าวในทั้งสองกลุ่ม

สรุป: ผู้ป่วยพิษเห็ดที่ได้รับ IV NAC เกิดปฏิกิริยา Anaphylactoid ประมาณ 1 ใน 11 ราย ส่วนใหญ่มีความรุนแรงระดับ Severe และต้องใช้ Adrenaline แม้ได้ยาช้ากว่ามาตรฐาน แต่ทุกรายจัดการได้อย่างปลอดภัยและกลับมารับ NAC ต่อได้ จึงควรเฝ้าระวังใกล้ชิดอย่างน้อย 2 ชั่วโมงแรกของการให้ยา พร้อมเตรียม Adrenaline ไว้ ตัวแปรที่เปรียบเทียบได้ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน Premedication ประเมินไม่ได้เพราะไม่มีผู้ป่วยรายใดได้รับ จึงควรมีการศึกษาแบบ Multi-Center ขนาดใหญ่เพื่อยืนยันอุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้อง โดยเฉพาะบทบาทของ Premedication

คำสำคัญ: พิษเห็ด, N-acetylcysteine, Anaphylactoid, อุบัติการณ์, ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง

Abstract

Background: Anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine (NAC) are recognized complications in mushroom poisoning treatment; however, data on incidence and associated factors in this context are lacking in Thailand.

Objective: To determine the incidence of anaphylactoid reactions to IV NAC in mushroom poisoning patients and to compare associated factors between those who developed and those who did not develop anaphylactoid reactions.

Methods: A retrospective case-comparison study was conducted by reviewing the medical records of all patients aged ≥18 years with mushroom poisoning who received IV NAC at the Department of Internal Medicine, Amnat Charoen Hospital, between October 2020 and September 2025. Patients were classified into two groups based on documented outcomes: those who developed anaphylactoid reactions (Group A) and those who did not (Group B). Diagnosis and severity grading followed Brown's criteria. Categorical and continuous variables were compared using Fisher's exact

test and the Mann-Whitney U test, respectively, with incidence and odds ratios (ORs) reported with 95% confidence intervals (CIs) calculated using the Wilson score method.

Results: Forty-three patients met the inclusion criteria; 29 (67.4%) were female, with a median age of 61 years (IQR 51–69). Most presented during the rainy season (72.1%). Anaphylactoid reactions occurred in 4 patients, an incidence of 9.3% (95% CI: 3.7–21.6). All reactions occurred during NAC infusion: three of four during or at the end of the first bag, and one early in the second bag, with a median time-to-onset of 75 minutes (range 40–120). Notably, 3 of 4 patients (75.0%) had severe reactions by Brown's grading scale, involving wheezing with hypoxia or hypotension and requiring adrenaline; the remaining reaction was mild. None of the 4 patients in Group A or the 39 patients in Group B had received premedication before NAC. Treatment with antihistamines, plus bronchodilators and adrenaline as indicated by severity, along with infusion interruption or slowing, was effective; all patients were successfully restarted on NAC at a slower rate, none required ICU admission, and none died from the reaction. Among the entire cohort, acute kidney injury occurred in 23.3% and acute liver failure in 20.9%, with none of these complications occurring in Group A. For variables that could be compared, no statistically significant differences were found between Groups A and B ($p > 0.05$ for all), including demographic data, comorbidities, pre-treatment laboratory values, and NAC protocol data. The association of premedication could not be assessed because no patient in either group received it.

Conclusion: Approximately 1 in 11 mushroom poisoning patients receiving IV NAC developed anaphylactoid reactions. Most were severe and required adrenaline despite slower-than-standard infusion rates, yet all were managed safely and patients resumed NAC. Close monitoring during at least the first 2 hours of infusion, with adrenaline readily available, is recommended. No factor was significantly associated with the reaction among the comparable variables, and the role of premedication could not be assessed. Larger multi-center studies are needed to confirm the incidence and identify associated factors, particularly the role of premedication.

Keywords: Mushroom poisoning, N-acetylcysteine, anaphylactoid reaction, incidence, associated factors

บทนำ

พิษจากเห็ดเป็นปัญหาสาธารณสุขที่มีความสำคัญในระดับโลกโดยเฉพาะในประเทศที่มีวัฒนธรรมการเก็บและบริโภคเห็ดป่า จากรายงานขององค์การอนามัยโลก (WHO) พบว่า การเกิดพิษจากเห็ดส่งผลกระทบต่อประชากรหลายหมื่น รายต่อปีทั่วโลก โดยเฉพาะในทวีปเอเชีย ยุโรป และแอฟริกา[1] จากการทบทวนอย่างเป็นระบบโดย L. Santi และคณะ[2] พบว่าเห็ดในกลุ่ม *Amanita phalloides* เป็นสาเหตุที่พบบ่อยและก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิตมากที่สุดของพิษเห็ด เห็ดพิษที่ก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิตที่สำคัญที่สุด ได้แก่ เห็ดในกลุ่ม *Amanita* โดยเฉพาะ *Amanita phalloides, A. verna* และ *A. virosa* ซึ่งมีสาร amatoxin โดยเฉพาะ **α**-amanitin เป็นพิษหลัก กลไกการออกฤทธิ์คือ ยับยั้ง RNA Polymerase II ของเซลล์ตับและไต ส่งผลให้เกิด Hepatocellular Necrosis อย่างรุนแรง[3] อัตราตายจากพิษเห็ดกลุ่มนี้ในกรณีที่ไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมอาจสูงถึงร้อยละ 10–30[2-3] N-acetylcysteine (NAC) ทางหลอดเลือดดำเป็นยาที่ใช้ในการรักษาพิษเห็ดกลุ่ม amatoxin อย่างแพร่หลาย โดยออกฤทธิ์เป็น Precursor ของ Glutathione ซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระภายในเซลล์ตับ ช่วยลด Oxidative Stress และ Mitochondrial Dysfunction ที่เกิดจากสาร amatoxin[4] นอกจากนี้ NAC ยังมีฤทธิ์ต้านการอักเสบและปรับปรุงการไหลเวียนโลหิตในตับ จึงถูกบรรจุในแนวทางการรักษาพิษเห็ดกลุ่ม amatoxin ของหลายประเทศและองค์กรวิชาการระดับนานาชาติ[4-5] อย่างไรก็ตาม การให้ NAC ทางหลอดเลือดดำมีความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยา Anaphylactoid ซึ่งเกิดจากกลไก non-IgE mediated โดยเป็นการกระตุ้น Mast Cell โดยตรงให้หลั่ง Histamine และสาร Vasoactive อื่น ๆ[6] ปฏิกิริยาดังกล่าวมักเกิดขึ้นในช่วง Bag แรกของการ Infuse ซึ่งใช้ Dose และ Infusion Rate สูง ข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วยพิษ Paracetamol รายงานอุบัติการณ์การเกิด Anaphylactoid จาก IV NAC อยู่ในช่วงร้อยละ 10–20[7] จากการศึกษา Randomized Controlled Trial สำคัญโดย DN. Bateman และคณะ[7] ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยพิษ Paracetamol จำนวน 222 ราย พบว่า การลด Infusion Rate ของ Bag แรกจาก 15 นาที เป็น 60 นาที สามารถลดอุบัติการณ์ Anaphylactoid ได้อย่างมีนัยสำคัญ ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการเกิด Anaphylactoid จาก NAC ที่มีรายงานในวรรณกรรม ได้แก่ ประวัติ Atopy หรือ Asthma, Infusion Rate สูงของ Bag แรก และระดับ Paracetamol ในเลือดต่ำ[6-7] ในการจัดระดับความรุนแรง SG. Brown[8] ได้เสนอ Grading Scale แบ่งเป็น Mild (อาการเฉพาะผิวหนัง), Moderate (มีอาการทางระบบหายใจหรือไหลเวียนโลหิต) และ Severe (ต้องการ Epinephrine) ซึ่งปัจจุบันถือเป็นมาตรฐานในการประเมิน Anaphylactoid จาก NAC

สำหรับประเทศไทย พิษเห็ดเป็นปัญหาที่พบบ่อยโดยเฉพาะภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือ ซึ่งมีวัฒนธรรมการเก็บเห็ดป่าบริโภคมาช้านาน จากการศึกษาของ S. Somrithipol และคณะ[9] ซึ่งวิเคราะห์ข้อมูลพิษเห็ดในประเทศไทยระหว่างปี ค.ศ. 2003–2017 พบผู้ป่วยทั้งสิ้น 22,571 ราย และเสียชีวิต 106 ราย โดยภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือมีอัตราป่วยสูงกว่าภาคอื่นอย่างชัดเจน และพบผู้ป่วยสูงสุดในช่วงฤดูฝน (พฤษภาคม–กันยายน) ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 77 ของผู้ป่วยทั้งหมด[9] ในช่วงปี ค.ศ. 2008–2017 มีรายงานผู้ป่วยประมาณ 1,200–2,000 รายต่อปี คิดเป็นอัตราป่วย 1.86–3.34 ต่อประชากรแสนคน[10] เห็ดพิษที่พบบ่อยใน

ประเทศไทย ได้แก่ เห็ดระโงกหิน (*Amanita spp.*) เห็ดไข่ห่าน และเห็ดหิ้ง ซึ่งมีรายงานการเสียชีวิตจากการบริโภคอย่างต่อเนื่องในทุกปี จากการศึกษาลักษณะทางระบาดวิทยาของการระบาดพิษเห็ดในประเทศไทยระหว่างปี ค.ศ. 2013–2023 พบเหตุการณ์ระบาดรวม 214 ครั้ง มีผู้ป่วย 931 ราย และเสียชีวิต 81 ราย คิดเป็นอัตราตายร้อยละ 8.73 โดยอาการทางระบบทางเดินอาหารเป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด[11] แม้ว่า NAC จะถูกนำมาใช้ในการรักษาพิษเห็ดอย่างแพร่หลายในโรงพยาบาลไทย แต่ยังไม่มีแนวทางเวชปฏิบัติที่เป็นมาตรฐานในระดับประเทศสำหรับการให้ NAC ในบริบทพิษเห็ดโดยเฉพาะ

โรงพยาบาลอำนาจเจริญเป็นโรงพยาบาลทั่วไปขนาด 330 เตียง บริการจริง 444 เตียง ตั้งอยู่ในจังหวัดอำนาจเจริญ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนล่าง ซึ่งเป็นพื้นที่ที่มีอัตราการเกิดพิษเห็ดสูง เนื่องจากประชากรส่วนใหญ่ยังคงมีวิถีชีวิตพึ่งพาธรรมชาติและนิยมเก็บเห็ดป่ามาบริโภค จากการทบทวนข้อมูลเวชระเบียนย้อนหลัง 3 ปี (พ.ศ. 2565–2567) ของโรงพยาบาลอำนาจเจริญ พบผู้ป่วยพิษเห็ดที่ได้รับการวินิจฉัยและ admit รักษาในโรงพยาบาลรวมทั้งสิ้น 221 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่ได้รับ IV NAC เป็นส่วนหนึ่งของการรักษา จำนวน 42 ราย (ร้อยละ 19.0) โดยพบการเกิดปฏิกิริยา Anaphylactoid จาก NAC ในผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 9.5) ซึ่งถือเป็นอุบัติการณ์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาหรือรายงานอย่างเป็นระบบมาก่อน แม้ว่าจะมีการศึกษา Anaphylactoid จาก NAC ในบริบทพิษ Paracetamol อย่างกว้างขวาง แต่จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบบนฐานข้อมูล พบว่า ยังไม่มีการศึกษา ที่ศึกษาอุบัติการณ์ ลักษณะทางคลินิก และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด Anaphylactoid จาก NAC ในผู้ป่วยพิษเห็ดโดยเฉพาะ ซึ่งมีความแตกต่างจากพิษ Paracetamol ในด้าน Baseline Hepatotoxicity, ระดับการอักเสบของตับก่อนได้รับยา และระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาหลังจากได้รับสาร amatoxin ปัจจัยเหล่านี้อาจมีผลต่อความเสี่ยงในการเกิด Anaphylactoid ที่แตกต่างจากบริบทพิษ Paracetamol[4,6] การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อรายงานอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยา Anaphylactoid จาก IV NAC ในผู้ป่วยพิษเห็ดที่โรงพยาบาลอำนาจเจริญ พร้อมทั้งบรรยายลักษณะทางคลินิก และเปรียบเทียบปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิด Anaphylactoid ผลลัพธ์ที่ได้คาดว่าจะเป็นข้อมูลสำคัญสำหรับการพัฒนาแนวทางการติดตามและป้องกัน Anaphylactoid จาก NAC ในบริบทพิษเห็ดของประเทศไทยต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยา Anaphylactoid จากการให้ N-acetylcysteine ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยพิษเห็ดที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอำนาจเจริญ

2. เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกและเปรียบเทียบปัจจัยที่เกี่ยวข้องระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดปฏิกิริยา Anaphylactoid จาก N-acetylcysteine

ระเบียบวิธีการศึกษา

การศึกษา: การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังแบบเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วย (Retrospective Case-Comparison Study) โดยทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยพิษเห็ดทุกรายที่เข้ารับการรักษาในแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลอำนาจเจริญ ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2563 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2568 โดยคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับ N-acetylcysteine ทางหลอดเลือดดำอย่างน้อย 1 Bag และมีเวชระเบียนสมบูรณ์เพียงพอในการประเมิน Clinical Response ระหว่างการ Infuse ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มตาม Outcome ที่บันทึกไว้ในเวชระเบียน ได้แก่ กลุ่มที่เกิดปฏิกิริยา Anaphylactoid จาก IV NAC (กลุ่ม A, n = 4) และกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยา (กลุ่ม B, n = 39) โดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยและการจัดระดับความรุนแรงของ SG. Brown[8] เป็นกรอบในการประเมินย้อนหลัง จากนั้นเปรียบเทียบปัจจัยที่เกี่ยวข้องระหว่าง 2 กลุ่มจากเวชระเบียน เพื่อระบุปัจจัยที่อาจสัมพันธ์กับการเกิดปฏิกิริยา Anaphylactoid และรายงานผลเป็น Odds Ratio (OR) พร้อม 95% Confidence Interval (CI) ทั้งกลุ่ม A และกลุ่ม B มาจากผู้ป่วยทุกรายที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกในช่วงเวลาที่ศึกษา (All Eligible Medical Records) โดยไม่มีการสุ่มหรือจับคู่ (Matching) จึงสามารถคำนวณอุบัติการณ์ของปฏิกิริยา Anaphylactoid ในผู้ป่วยพิษเห็ดที่ได้รับ IV NAC ได้ด้วย

<u>กลุ่มประชากรและลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง</u>

ประชากร: เวชระเบียนผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาภาวะพิษจากเห็ดในแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลอำนาจเจริญ ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2563 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2568

กลุ่มตัวอย่าง: เวชระเบียนผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นพิษจากเห็ดในแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลอำนาจเจริญ ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2563 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2568 โดยมีประวัติกินเห็ดร่วมกับอาการทางคลินิกที่สอดคล้อง และ/หรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแสดง Hepatotoxicity หรือ Nephrotoxicity และได้รับ N-acetylcysteine ทางหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเข้าและไม่มีลักษณะตามเกณฑ์คัดออกมีจำนวนทั้งสิ้น 43 ราย ทุกรายถูกนำเข้าศึกษาโดยไม่มีการสุ่มหรือจับคู่ และแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มตาม Outcome ที่บันทึกไว้ในเวชระเบียน ได้แก่ กลุ่มที่เกิดปฏิกิริยา Anaphylactoid (กลุ่ม A; จำนวน 4 ราย) และกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาดังกล่าว (กลุ่ม B; จำนวน 39 ราย)

การวินิจฉัย Anaphylactoid ทำโดยทบทวน Nurse Note, Doctor Note, Medication Administration Record (MAR) และ Vital Signs Chart ย้อนหลังตามเกณฑ์ของ SG. Brown[8] ซึ่งกำหนดว่าต้องมีบันทึกอาการอย่างน้อย 1 ระบบที่เกิดขึ้นระหว่างการให้ยา หรือภายใน 1 ชั่วโมงหลังสิ้นสุดการ Infuse ได้แก่ อาการทางผิวหนัง (Urticaria, Flushing, Angioedema) ระบบหายใจ (Wheeze, Bronchospasm) หรือระบบไหลเวียนโลหิต (SBP < 90 mmHg หรือลดลงมากกว่า 30 mmHg จาก Baseline) เวลาเกิดอาการ (Time-to-Onset) นับจากเวลาเริ่ม Infuse Bag แรก ความรุนแรงของปฏิกิริยาจัดระดับตาม Brown's Grading Scale แบ่งเป็น Mild, Moderate และ Severe เนื่องจากกลุ่ม A มีเพียง 4 ราย ซึ่งต่ำกว่าเกณฑ์ขั้นต่ำ 10 Events per Variable ตามข้อเสนอของ P. Peduzzi และคณะ[12]

การวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องจึงจำกัดเป็น Univariable Analysis และประเมิน Statistical Power ภายหลัง (Post-Hoc Power Analysis) ประกอบการแปลผล

การแบ่งกลุ่มและนิยาม ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มตาม Outcome ที่บันทึกไว้ในเวชระเบียน ได้แก่

กลุ่มที่เกิดปฏิกิริยา Anaphylactoid (กลุ่ม A)

กลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยา Anaphylactoid (กลุ่ม B)

การคำนวณขนาดตัวอย่าง เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังที่เก็บข้อมูลจากประชากรทั้งหมด ที่มีอยู่ในช่วงเวลาที่กำหนด จึงไม่มีการคำนวณขนาดตัวอย่าง โดยศึกษาเวชระเบียนผู้ป่วยพิษเห็ดที่ได้รับ N-acetylcysteine ทางหลอดเลือดดำทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นพิษจากเห็ดในแผนกอายุรกรรมโรงพยาบาลอำนาจเจริญ ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2563 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2568 รวมทั้งสิ้น 43 ราย

วิธีการเลือกตัวอย่าง: ใช้การเลือกตัวอย่างแบบเวชระเบียนทั้งหมดที่มีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์ (All Eligible Medical Records) โดยทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการรักษาภาวะพิษจากเห็ดในช่วงเวลาที่กำหนด และคัดเลือกเฉพาะรายที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเข้าและไม่มีลักษณะตามเกณฑ์คัดออก จากการสืบค้นระบบเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ด้วยรหัส ICD-10: T62.0X (Toxic effects of ingested mushrooms) ร่วมกับรหัสยา N-acetylcysteine พบผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบถ้วนจำนวน 43 ราย จึงนำเวชระเบียนทั้ง 43 ราย เข้าศึกษาทั้งหมด โดยมีลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง ดังนี้

เกณฑ์การคัดเข้า:

1. เวชระเบียนผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

2. เวชระเบียนผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นพิษจากเห็ด โดยมีประวัติกินเห็ดที่น่าสงสัยร่วมกับอาการทางคลินิกที่สอดคล้อง และ/หรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแสดง Hepatotoxicity (ALT หรือ AST สูงกว่าค่าปกติสูงสุด 3 เท่าขึ้นไป) และ/หรือ Nephrotoxicity (Creatinine สูงกว่าค่าปกติ)

3. เวชระเบียนผู้ป่วยได้รับ N-acetylcysteine ทางหลอดเลือดดำอย่างน้อย 1 bag

4. เวชระเบียนผู้ป่วยที่มีบันทึก ครบถ้วนและข้อมูลติดตามที่เพียงพอ

เกณฑ์การคัดออก:

1. เวชระเบียนผู้ป่วยมีประวัติแพ้ N-acetylcysteine ที่ทราบมาก่อน (Known Hypersensitivity to NAC)

2. เวชระเบียนผู้ป่วยได้รับ N-acetylcysteine ทางปากเท่านั้น โดยไม่มีการให้ทางหลอดเลือดดำ

3. เวชระเบียนผู้ป่วยที่มีภาวะ Septic Shock, Anaphylaxis หรือ Hemodynamic Instability จากสาเหตุอื่นที่ได้รับการวินิจฉัยก่อนเริ่ม NAC Infusion

4. เวชระเบียนไม่สมบูรณ์ ไม่สามารถประเมิน Clinical Response ระหว่างการ Infuse ได้

ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยในครั้งนี้เก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาภาวะพิษจากเห็ด (รหัสวินิจฉัย ICD-10: T62.0X) และได้รับ N-acetylcysteine ทางหลอดเลือดดำที่หอผู้ป่วยสามัญและหอผู้ป่วยวิกฤต แผนกอายุรกรรม ที่ได้รับการวินิจฉัยหลัก (Principal Diagnosis) เป็นพิษจากเห็ด ตามรหัส International Classification of Disease, Tenth Revision (ICD-10) T62.0X และมีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ของโรงพยาบาลอำนาจเจริญ โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2563 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2568 (ระยะเวลา 5 ปี) โดยบันทึกข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ประวัติโรคประจำตัว เช่น Atopy หรือ Asthma ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคไตเรื้อรัง ประวัติแพ้ยาหรืออาหาร ข้อมูลพิษเห็ด ได้แก่ ชนิดเห็ด ปริมาณที่บริโภค เวลาตั้งแต่กินเห็ดจนมาถึงโรงพยาบาล อาการแรกรับ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มยา เช่น ALT, AST, ALP, total bilirubin, INR, creatinine, BUN ข้อมูล NAC protocol ได้แก่ Dose, Infusion Rate ของ Bag แรก เวลาเริ่มยาหลังกินเห็ด และ Premedication และนำมาศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดปฏิกิริยา Anaphylactoid หลังได้รับ N-acetylcysteine

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสถิติสำเร็จรูป โดยวิเคราะห์ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลทางคลินิกนำเสนอเป็นจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานสำหรับตัวแปรต่อเนื่องที่มีการแจกแจงแบบปกติ ส่วนตัวแปรต่อเนื่องที่มีการแจกแจงไม่ปกตินำเสนอเป็น Median และ Interquartile Range (IQR) โดยประเมินการแจกแจงด้วย Shapiro-Wilk test วิเคราะห์เปรียบเทียบตัวแปรระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดปฏิกิริยา anaphylactoid ระหว่าง 2 กลุ่มด้วย Fisher's exact test เนื่องจาก expected cell count น้อยกว่า 5 และเปรียบเทียบตัวแปรต่อเนื่องด้วย Mann-Whitney U test นำเสนอด้วย Odds Ratio (OR) และ 95% confidence interval (CI) การคำนวณอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยา Anaphylactoid นำเสนอเป็นร้อยละพร้อม 95% CI ด้วย Wilson Score Method การคำนวณหาสัดส่วนทั้งหมด (%) และ p-value วิเคราะห์เฉพาะข้อมูลที่ไม่สูญหาย (Non-Missing Data) เนื่องจากจำนวน Event มีเพียง 4 ราย ต่ำกว่าเกณฑ์ขั้นต่ำสำหรับ Multivariable Logistic Regression จึงจำกัดการวิเคราะห์เป็น Univariable Analysis โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value < 0.05

จริยธรรมการวิจัย

ได้ขอจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลอำนาจเจริญ เลขโครงการ 10/2569 วันที่ได้รับอนุมัติ วันที่ 14 กรกฎาคม พ.ศ. 2569

นิยามศัพท์

พิษเห็ด (Mushroom Poisoning) หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยได้รับพิษจากการบริโภคเห็ดที่มีสารพิษ โดยมีประวัติการกินเห็ดที่น่าสงสัยร่วมกับอาการทางคลินิกที่สอดคล้อง และ/หรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแสดง Hepatotoxicity (ALT หรือ AST สูงกว่าค่าปกติสูงสุด 3 เท่าขึ้นไป) และ/หรือ Nephrotoxicity (Creatinine สูงกว่าค่าปกติ) โดยไม่มีสาเหตุอื่นอธิบายได้ดีกว่า ตามรหัส ICD-10: T62.0X

N-Acetylcysteine ทางหลอดเลือดดำ (Intravenous N-acetylcysteine; IV NAC) หมายถึง การให้ยา N-acetylcysteine ทางหลอดเลือดดำตาม 3-bag regimen ที่ดัดแปลงจาก Prescott protocol ประกอบด้วย bag ที่ 1 ขนาด 150 mg/kg ใน 5%D/W 200 mL bag ที่ 2 ขนาด 50 mg/kg ใน 5%D/W 500 mL และ bag ที่ 3 ขนาด 100 mg/kg ใน 5%D/W 1,000 mL

ปฏิกิริยา Anaphylactoid (Anaphylactoid Reaction) หมายถึง ปฏิกิริยาที่เกิดจากกลไก non-IgE mediated ระหว่างการให้ NAC infusion หรือภายใน 1 ชั่วโมงหลังสิ้นสุดการ infuse โดยมีอาการอย่างน้อย 1 ระบบ ได้แก่ อาการทางผิวหนัง (erythematous rash, urticaria, flushing, อาการคัน, angioedema) ระบบหายใจ (wheeze, bronchospasm หรือ SpO_2 ≤ 92%) หรือระบบไหลเวียนโลหิต (SBP < 90 mmHg หรือลดลงมากกว่า 30 mmHg จาก baseline) โดยไม่มีสาเหตุอื่นอธิบายได้ดีกว่า ตามเกณฑ์ของ SG. Brown[8] เวลาเกิดอาการ (time-to-onset) นับจากเวลาเริ่ม infuse NAC bag แรก

ระดับความรุนแรงของ Anaphylactoid (Brown's grading scale) หมายถึง การจัดระดับความรุนแรงของปฏิกิริยา Anaphylactoid ตามเกณฑ์ของ SG. Brown[8] แบ่งเป็น 3 ระดับ ได้แก่ Mild คืออาการเฉพาะระบบผิวหนัง Moderate คือมีอาการทางระบบหายใจและ/หรือไหลเวียนโลหิตที่ไม่รุนแรง และ Severe คือมี Hypotension รุนแรงและ/หรือ Bronchospasm รุนแรง ต้องการการรักษาด้วย Epinephrine

Infusion rate ของ bag แรก หมายถึง อัตราการให้ยา NAC ใน bag แรก (150 mg/kg ใน 5%D/W 200 mL) รายงานเป็น 2 ลักษณะ ได้แก่ (1) ระยะเวลาการ infuse bag แรก (infusion duration) เป็นนาที และ (2) อัตราการให้ยาที่ใช้จริง (actual infusion rate) คำนวณเป็น mL/min และ mg/kg/min ข้อมูลทั้งสองสกัดจากเวลาเริ่มและเวลาสิ้นสุดการให้ยาที่บันทึกใน medication administration record (MAR) และ nurse note นอกจากนี้ ผู้ป่วยจะถูกจัดกลุ่มตามระยะเวลาการ infuse เป็น standard rate (≤ 30 นาที) และ reduced rate (≥ 60 นาที) ตามแนวทางของ DN. Bateman และคณะ[7] ตัวอย่างเช่น การ infuse 200 mL ใน 15 นาที เท่ากับ 13.3 mL/min และใน 60 นาที เท่ากับ 3.3 mL/min

Premedication หมายถึง การให้ยาก่อนเริ่ม NAC infusion เพื่อป้องกันหรือลดความเสี่ยงของการเกิดปฏิกิริยา ได้แก่ antihistamine (เช่น chlorpheniramine) และ/หรือ corticosteroid (เช่น dexamethasone หรือ hydrocortisone) ภายใน 1 ชั่วโมงก่อนเริ่ม bag แรก ข้อมูลพิจารณาจากบันทึกใน medication order และ MAR และจำแนกชนิดยาที่ได้รับเป็น antihistamine อย่างเดียว corticosteroid อย่างเดียว หรือทั้งสองชนิด

Hepatotoxicity หมายถึง ภาวะที่ ALT หรือ AST สูงกว่าค่าปกติสูงสุด 3 เท่าขึ้นไป (>3 × ULN) จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่ม NAC infusion

Nephrotoxicity หมายถึง ภาวะที่ค่า Creatinine สูงกว่าค่าปกติ โดยใช้ค่าปกติตามเกณฑ์ของห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลอำนาจเจริญ

ผลการศึกษา

ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ในช่วงระยะเวลาการศึกษา พบผู้ป่วยพิษเห็ดที่ได้รับ N-acetylcysteine ทางหลอดเลือดดำและผ่านเกณฑ์การคัดเลือกทั้งสิ้น 43 ราย เป็นเพศหญิง 29 ราย (ร้อยละ 67.4) และเพศชาย 14 ราย (ร้อยละ 32.6) อายุเฉลี่ย 61 ปี (IQR 51–69 ปี) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เข้ารับการรักษาในช่วงฤดูฝน 31 ราย (ร้อยละ 72.1) โรคประจำตัวที่พบบ่อย ได้แก่ ประวัติ atopy หรือแพ้ยา 24 ราย (ร้อยละ 55.8) ความดันโลหิตสูง 15 ราย (ร้อยละ 34.9) และเบาหวาน 12 ราย (ร้อยละ 27.9) เห็ดที่บริโภคแล้วเกิดพิษที่พบบ่อย ได้แก่ ไม่ทราบชนิด 6 ราย (ร้อยละ 14.0) รองลงมาคือเห็ดระโงก 4 ราย (ร้อยละ 9.3) เห็ดรวม 3 ราย (ร้อยละ 7.0) และเห็ดผึ้ง เห็ดถ่านเลือด และเห็ดปลวก ชนิดละ 2 ราย (ร้อยละ 4.7) ตามลำดับ

อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยา Anaphylactoid (Primary Outcome) พบการเกิดปฏิกิริยา Anaphylactoid จาก IV NAC จำนวน 4 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 43 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 9.3 (95% CI: 3.7–21.6) **ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่เกิด Anaphylactoid (กลุ่ม A)** ผู้ป่วยกลุ่ม A มีจำนวน 4 ราย เป็นเพศหญิง 3 ราย (ร้อยละ 75.0) อายุ 53, 34 และ 29 ปี และเพศชาย 1 ราย (ร้อยละ 25.0) อายุ 87 ปี อายุค่ามัธยฐาน 44 ปี (IQR 33–62 ปี) เห็ดที่บริโภคในกลุ่มนี้ ได้แก่ เห็ดปลวก เห็ดระโงก เห็ดระโงกร่วมกับเห็ดไคและเห็ดเผาะ และเห็ดเผาะร่วมกับเห็ดรวม ผู้ป่วยทุกรายเกิดปฏิกิริยาระหว่างถุงแรกของการ infuse NAC โดยมี time-to-onset median 75 นาที (IQR 55–97.5; ช่วง 40–120 นาที) หลังได้รับยาไปแล้ว median 200 mL (ช่วง 60–262.5 mL) คิดเป็นขนาดยา median 150 mg/kg (ช่วง 100–158 mg/kg) อาการที่พบทุกรายมีผื่นหรืออาการคันทางผิวหนัง ผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 75.0) มี wheezing ร่วมกับ hypoxia หรือ hypotension และ 1 รายมี angioedema ความรุนแรงเป็นระดับ Severe 3 ราย (ร้อยละ 75.0) ตามเกณฑ์ของ SG. Brown[8] และระดับ Mild 1 ราย (ร้อยละ 25.0) ผู้ป่วยทั้ง 4 รายไม่ได้รับ premedication ก่อน NAC การรักษาประกอบด้วยการให้ antihistamine ทุกรายร่วมกับ bronchodilator และ adrenaline ในผู้ป่วยระดับ Severe ทั้ง 3 ราย และการหยุดหรือชะลอการให้ยา ผู้ป่วยทุกรายสามารถเริ่มยาใหม่ในอัตราที่ช้าลงได้หลังอาการสงบ และไม่มีผู้ป่วยรายใดต้องเข้า ICU หรือเสียชีวิตจากปฏิกิริยาดังกล่าว

การเปรียบเทียบปัจจัยระหว่างกลุ่ม A และกลุ่ม B เมื่อเปรียบเทียบตัวแปรทางคลินิกระหว่างกลุ่ม A (n = 4) และกลุ่ม B (n = 39) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกตัวแปร ตัวแปรที่สามารถ เปรียบเทียบได้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน premedication ไม่สามารถประเมินความสัมพันธ์ได้เนื่องจากไม่มีผู้ป่วยได้รับยาดังกล่าวในทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกและข้อมูลประชากรของกลุ่มตัวอย่าง

ตัวแปร	กลุ่ม A Anaphylactoid (n = 4)	กลุ่ม B ไม่เกิด Anaphylactoid (n = 39)	OR (95% CI)	p-value
ข้อมูลประชากร				
อายุ ปี; Median (IQR)	44 (33–62)	62 (54–69)	0.64 (0.30–1.24)[a]	0.259
เพศ ; n (%)				
ชาย	1 (25.0%)	13 (33.3%)	1 (reference)	1.000
หญิง	3 (75.0)	26 (66.7)	1.50 (0.14–15.87)	1.000
โรคประจำตัว ; n (%)				
เบาหวาน (DM)	1 (25.0)	11 (28.2)	0.85 (0.08–9.06)	1.000
ความดันโลหิตสูง (HT)	0 (0.0)	15 (38.5)	0.18 (0.01–3.49)†	0.280
โรคไตเรื้อรัง (CKD3-5)	0 (0.0)	6 (15.4)	0.57 (0.03–11.97)†	1.000
Asthma	0 (0.0)	1 (2.6)	2.85 (0.10–80.99)†	1.000
Alcohol use	1 (25.0)	5 (12.8)	2.27 (0.20–26.27)	0.465
ประวัติ Atopy/แพ้ยา (U/D)	1 (25.0)	23 (59.0)	0.23 (0.02–2.43)	0.306
ข้อมูลพิษเห็ด ; Median (IQR)				
admit ในฤดูฝน; n (%)	3 (75.0)	28 (71.8)	1.18 (0.11–12.59)	1.000
Refer in จาก รพ. อื่น; n (%)	2 (50.0)	20 (51.3)	0.95 (0.12–7.44)	1.000
เวลาตั้งแต่กินเห็ด ⟶ มีอาการ(ชม.) ; Median (IQR)	12.0 (9.5–18.0)	6.0 (4.2–9.6)	1.66 (0.74–3.83)[b]	0.118
เวลาตั้งแต่กินเห็ด ⟶ รพ.(ชม.) ; Median (IQR)	15.0 (7.8–23.0)	13.0 (6.5–24.0)	1.01 (0.62–1.45)[b]	0.965
อาการแรกรับ ; n (%)				
ปวดท้อง	4 (100.0)	26 (66.7)	4.58 (0.23–91.58)†	0.297
คลื่นไส้/อาเจียน (N/V)	2 (50.0)	33 (84.6)	0.18 (0.02–1.55)	0.151
ถ่ายเหลว	2 (50.0)	14 (35.9)	1.79 (0.23–14.10)	0.621
วิงเวียน	0 (0.0)	3 (7.7)	1.16 (0.05–26.26)†	1.000

ตัวแปร	กลุ่ม A Anaphylactoid (n = 4)	กลุ่ม B ไม่เกิด Anaphylactoid (n = 39)	OR (95% CI)	p-value
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่ม NAC				
AST (U/L); Median (IQR)	106.0 (18.5–207.2)	84.0 (32.5–364.5)	0.87 (0.49–1.34)[c]	0.296
ALT (U/L); Median (IQR)	75.0 (11.5–175.2)	42.0 (18.5–219.5)	0.95 (0.56–1.48)[c]	0.587
ALP (U/L); Median (IQR)	96.0 (51.8–162.2)	83.5 (61.2–117.8)	1.12 (0.31–3.35)[c]	0.864
Total bilirubin (mg/dL) ;Median (IQR)	0.9 (0.6–1.2)	0.7 (0.5–1.5)	0.97 (0.37–2.26)[c]	0.933
INR; Median (IQR)	1.0 (1.0–1.1)	1.1 (1.0–1.2)	0.06 (<0.01–7.95)[c]	0.213
Creatinine (mg/dL); Median (IQR)	0.7 (0.7–0.8)	0.8 (0.6–1.2)	0.89 (0.19–2.18)[c]	0.786
BUN (mg/dL); Median (IQR)	11.0 (10.0–14.0)	15.0 (11.0–20.0)	0.60 (0.11–2.25)[c]	0.280
Albumin (g/dL); Median (IQR)	3.8 (3.7–4.1)	3.6 (3.3–4.2)	1.44 (0.35–4.74)[d]	0.606
WBC ($\times 10^3/\mu L$); Median (IQR)	12,935 (10,288–15,550)	11,050 (8,750–15,348)	1.83 (0.31–15.91)[c]	0.668
Potassium (mEq/L); Median (IQR)	4.0 (3.7–4.2)	3.6 (3.3–4.0)	1.62 (0.37–5.51)[d]	0.249

หมายเหตุ: *ตัวแปร categorical รายงานเป็น n (%) วิเคราะห์ด้วย Fisher's exact test และ crude OR (95% CI) ด้วย Woolf method; † ใช้ Haldane–Anscombe correction เนื่องจากมีเซลล์เป็นศูนย์; ตัวแปร continuous รายงานเป็น Median (IQR) วิเคราะห์ด้วย Mann-Whitney U test และ OR จาก univariable Firth penalized logistic regression พร้อม 95% CI แบบ profile penalized likelihood:* [a] *ต่อ 10 ปี;* [b] *ต่อ 6 ชั่วโมง;* [c] *ต่อการเพิ่มขึ้น 2 เท่า (log$_2$-transformed เนื่องจากการแจกแจงเบ้ขวา);* [d] *ต่อ 1 หน่วย; OR > 1 หมายถึงปัจจัยนั้นสัมพันธ์กับโอกาสเกิด anaphylactoid มากขึ้น; OR ที่มี 95% CI กว้างและคร่อม 1 สะท้อนว่าการศึกษามี power ไม่เพียงพอ ไม่ได้หมายความว่าไม่มีความสัมพันธ์; p < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ*

ด้าน NAC protocol พบว่าผู้ป่วยทั้งกลุ่ม A และกลุ่ม B ไม่มีรายใดได้รับ premedication ก่อนเริ่ม NAC infusion เลย (ร้อยละ 0.0 ทั้งสองกลุ่ม) เนื่องจากตัวแปรนี้ไม่มีความแปรปรวนระหว่างกลุ่ม จึงไม่สามารถคำนวณ OR หรือทดสอบความสัมพันธ์ทางสถิติได้ ข้อสังเกตนี้สะท้อนว่าโรงพยาบาลอำนาจเจริญยังไม่มีแนวปฏิบัติที่กำหนดให้ premedication ก่อนเริ่ม NAC ในบริบทพิษเห็ดตลอดช่วงเวลาที่ศึกษา ส่วนจำนวนวันที่ได้รับ NAC ไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม (median 1.5 วัน เทียบกับ 1.0 วัน; OR 1.02, 95% CI 0.52–1.45, p = 0.762) **ด้านผลลัพธ์การรักษา** พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม A ไม่มีรายใดเกิด AKI หรือ acute liver failure เลย ในขณะที่กลุ่ม B พบ AKI 10 ราย (ร้อยละ 25.6; OR 0.31, 95% CI 0.02–6.30) และ acute liver failure 9 ราย (ร้อยละ 23.1; OR 0.36, 95% CI 0.02–7.25) อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.558 และ p = 0.564 ตามลำดับ) ระยะเวลานอนโรงพยาบาลไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม (median 3.0 วันทั้ง 2 กลุ่ม; OR 0.97, 95% CI 0.57–1.12, p = 0.915) และไม่มีผู้ป่วยในกลุ่ม A เสียชีวิต เทียบกับกลุ่ม B ที่มีผู้เสียชีวิต 4 ราย

(ร้อยละ 10.3; OR 0.88, 95% CI 0.04–19.11, p = 1.000) **สำหรับ Primary Outcome** พบการเกิดปฏิกิริยา anaphylactoid จาก IV NAC จำนวน 4 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 43 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 9.3 (95% CI: 3.7–21.6) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ข้อมูล NAC Protocol และผลลัพธ์การรักษา

ตัวแปร	กลุ่ม A Anaphylactoid (n = 4)	กลุ่ม B ไม่เกิด Anaphylactoid (n = 39)	OR (95% CI)	p-value
NAC Protocol				
Premedication ก่อน NAC; n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
จำนวนวัน NAC; Median (IQR)	1.5 (1.0–2.2)	1.0 (1.0–2.0)	1.02 (0.52–1.45)[d]	0.762
ผลลัพธ์การรักษา				
Acute kidney injury (AKI); n (%)	0 (0.0)	10 (25.6)	0.31 (0.02–6.30)†	0.558
Acute liver failure; n (%)	0 (0.0)	9 (23.1)	0.36 (0.02–7.25)†	0.564
ระยะเวลานอนโรงพยาบาล วัน; Median (IQR)	3.0 (2.5–3.2)	3.0 (2.0–4.0)	0.97 (0.57–1.12)[d]	0.915
เสียชีวิต; n (%)	0 (0.0)	4 (10.3)	0.88 (0.04–19.11)†	1.000
Primary Outcome: อุบัติการณ์การเกิด ปฏิกิริยา Anaphylactoid จาก IV NAC				
จำนวนผู้ป่วยที่เกิด Anaphylactoid	4 จาก 43 ราย (9.3%)		—	—
อุบัติการณ์ (%; 95% CI)	9.3% (3.7–21.6)		—	—

หมายเหตุ: *ตัวแปร categorical รายงานเป็น n (%) วิเคราะห์ด้วย Fisher's exact test และรายงาน crude OR (95% CI) ด้วย Woolf method; † ใช้ Haldane–Anscombe correction เนื่องจากมีเซลล์เป็นศูนย์;* [e] *ผู้ป่วยทั้ง 43 ราย ไม่มีรายใดได้รับ premedication ก่อนเริ่ม NAC (0/4 ในกลุ่ม A และ 0/39 ในกลุ่ม B) เนื่องจากไม่มีความแปรปรวนของตัวแปรนี้ระหว่างกลุ่ม (no variability) จึงไม่สามารถคำนวณ OR หรือทดสอบความสัมพันธ์ทางสถิติได้อย่างมีความหมาย; ตัวแปร continuous รายงานเป็น Median (IQR) วิเคราะห์ด้วย Mann-Whitney U test และรายงาน OR จาก univariable Firth penalized logistic regression พร้อม 95% CI แบบ profile penalized likelihood;* [d] *OR ต่อ 1 วัน; สำหรับผลลัพธ์การรักษา OR หมายถึงโอกาสเกิดผลลัพธ์นั้นในกลุ่ม A เทียบกับกลุ่ม B; อุบัติการณ์คำนวณ 95% CI ด้วย Wilson score method; p < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ; IQR = Interquartile range; 95% CI = 95% Confidence Interval*

เมื่อพิจารณาลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยา anaphylactoid ทั้ง 4 รายเป็นรายบุคคล ดังแสดงในตารางที่ 3 พบว่าผู้ป่วยประกอบด้วยเพศชาย 1 ราย อายุ 87 ปี และเพศหญิง 3 ราย อายุ 53, 34 และ 29 ปี ตามลำดับ เห็ดที่บริโภคในกลุ่มนี้มีความหลากหลาย ได้แก่ เห็ดปลวก เห็ดระโงก เห็ดระโงกร่วมกับเห็ดไคและเห็ดเผาะ และเห็ดเผาะร่วมกับเห็ดรวม ผู้ป่วยทุกราย (ร้อยละ 100) เกิดปฏิกิริยา anaphylactoid ระหว่างการให้ NAC โดย 3 ราย (ร้อยละ 75.0; ราย 1, 3 และ 4) เกิดระหว่างหรือเมื่อสิ้นสุด bag แรก และ 1 ราย (ร้อยละ 25.0; ราย 2) เกิดช่วงต้น bag ที่ 2 หลัง bag แรกหมด ระยะเวลาตั้งแต่เริ่ม infuse จนเกิดอาการแรก (time-to-onset) มีค่ามัธยฐาน 75 นาที (IQR 55–97.5; ช่วง 40–120 นาที) และได้รับยาก่อนเกิดอาการค่ามัธยฐาน 200 mL (ช่วง 60–262.5 mL) คิดเป็นขนาดยาค่ามัธยฐาน 150 mg/kg (ช่วง 100–158 mg/kg) ผู้ป่วยทุกรายเข้าเกณฑ์ช่วงเวลาการวินิจฉัยเดียวกัน คือเกิดอาการระหว่างการให้ยาหรือภายใน 1 ชั่วโมงหลังสิ้นสุดการ infuse อาการที่พบทุกรายมีผื่นหรืออาการคันทางผิวหนัง ได้แก่ erythematous rash ร่วมกับ wheezing (ราย 1), rash ที่ใบหน้าร่วมกับอาการคัน (ราย 2), erythematous rash ร่วมกับ angioedema และ wheezing (ราย 3) และ erythematous rash ร่วมกับอาการคันและ wheezing (ราย 4) ผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 75.0; ราย 1, 3 และ 4) มี wheezing ร่วมกับ hypoxia หรือ hypotension จัดเป็นความรุนแรงระดับ Severe ตาม Brown’s grading scale ส่วนราย 2 มีอาการเฉพาะระบบผิวหนัง จัดเป็นระดับ Mild ผู้ป่วยทั้ง 4 รายไม่ได้รับ premedication ก่อน NAC

การรักษาประกอบด้วยการให้ antihistamine ทุกราย ผู้ป่วยระดับ Severe ทั้ง 3 ราย (ราย 1, 3 และ 4) ได้รับ bronchodilator และ adrenaline ร่วมด้วย โดยราย 1 และราย 4 ได้รับ corticosteroid เพิ่มเติม มีการหยุด infuse ใน 3 ราย (ราย 1, 2 และ 4) และการชะลอ infuse ใน 1 ราย (ราย 3) ผู้ป่วยทุกราย (ร้อยละ 100) สามารถ restart NAC ในอัตราที่ช้าลงได้หลังอาการสงบ และไม่มีผู้ป่วยรายใดต้องเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต (ICU) หรือเสียชีวิต ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยา anaphylactoid จาก N-acetylcysteine จำแนกรายบุคคล (กลุ่ม A, n = 4)

ราย	อายุ (ปี) / เพศ	เห็ดที่บริโภค	Time-to-onset (นาที)	ปริมาตรที่ได้รับก่อนเกิดอาการ (mL)	ขนาดยาก่อนเกิดอาการ (mg/kg)	อาการ Anaphy-lactoid	Bag ที่เกิด	Brown's Grade	Premedi cation ก่อน NAC	การรักษาและผลลัพธ์
1	87/ ชาย	เห็ดปลวก	40	60	100	Erythemato us Rash Wheezing	1	severe	ไม่มี	Antihistamine, Corticosteroid bronchodilator Adrenaline หยุด infuse, restart ได้
2	53/ หญิง	เห็ดระโงก	90	262.5	158	Rash at face /itching	2 (ช่วงต้น)	Mild	ไม่มี	Antihistamine, หยุด infuse, restart ได้
3	34/ หญิง	เห็ดระโงก, เห็ดไค, เห็ดเผาะ	120	200	150	Erythemato us rash Angioedem a wheezing	1 (ช่วงท้าย)	severe	ไม่มี	Antihistamine Bronchodilator adrenaline ชะลอ infuse, restart ได้
4	29/ หญิง	เห็ดเผาะ, เห็ดรวม	60	200	150	Erythemato us rash /itching wheezing	1 (ช่วงท้าย)	severe	ไม่มี	Antihistamine, bronchodilator Adrenaline corticosteroid หยุด infuse, restart ได้
Median (IQR)			75 (55–97.5)	200 (165–215.6)	150 (137.5–152)					
ช่วง (min–max)			40–120	60–262.5	100–158					

หมายเหตุ: *Time-to-onset = เวลาตั้งแต่เริ่ม infuse NAC bag แรกจนเกิดอาการแรก (นาที) ตามที่บันทึกใน MAR และ nurse note; ผู้ป่วยทั้ง 4 ราย เข้าเกณฑ์ช่วงเวลาเดียวกัน คือเกิดอาการระหว่างการให้ยาหรือภายใน 1 ชั่วโมงหลังสิ้นสุดการ infuse; ผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 75.0) เกิดอาการระหว่างหรือเมื่อสิ้นสุด bag แรก และ 1 ราย (ราย 2) เกิดช่วงต้น bag ที่ 2 หลัง bag แรกหมด; Brown's grade จัดตามเกณฑ์ SG. Brown (2004): Mild = อาการเฉพาะผิวหนัง, Severe = wheezing ร่วมกับ hypoxia หรือ hypotension; ผู้ป่วยทุกราย (4/4) สามารถ restart NAC ในอัตราที่ช้าลงได้; ไม่มีผู้ป่วยในกลุ่ม A ต้องเข้า ICU หรือเสียชีวิต; MAR = Medication Administration Record; IQR คำนวณด้วยวิธี linear interpolation*

อภิปรายผล

อุบัติการณ์และสถานการณ์พิษเห็ด การศึกษานี้พบอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยา Anaphylactoid จาก IV NAC ในผู้ป่วยพิษเห็ดร้อยละ 9.3 (95% CI: 3.7–21.6) ซึ่งเป็นข้อมูลที่หายากในวรรณกรรมไทยและต่างประเทศ เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่ที่มีอยู่มุ่งเน้นที่บริบทพิษ Paracetamol พิษเห็ดเป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญในประเทศไทย โดยเฉพาะภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือ จากการศึกษาของ S. Somrithipol และคณะ[9] ซึ่งวิเคราะห์ข้อมูลพิษเห็ดในไทยระหว่างปี ค.ศ. 2003–2017 พบผู้ป่วยรวม 22,571 ราย เสียชีวิต 106 ราย และพบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับปริมาณน้ำฝน สอดคล้องกับงานวิจัยนี้ที่พบผู้ป่วยร้อยละ 72.1 เข้ารับการรักษาในฤดูฝน จากการวิเคราะห์การระบาดของพิษเห็ดในไทยระหว่างปี ค.ศ. 2013–2023 พบ Case-Fatality Rate ร้อยละ 8.73[11] ใกล้เคียงกับการศึกษานี้ที่พบอัตราเสียชีวิตร้อยละ 9.3 ในกลุ่มที่ได้รับ NAC ทั้งหมด (ทั้งหมดอยู่ในกลุ่ม B ที่ไม่เกิด Anaphylactoid) ข้อมูลเหล่านี้บ่งชี้ว่าพิษเห็ดยังคงมีความรุนแรงสูงและต้องการแนวทางการรักษาที่มีประสิทธิภาพ สอดคล้องกับการศึกษาของ I. Gouvinhas และคณะ[13] ที่ยืนยันว่ากลไกหลักของพิษ amatoxin คือการยับยั้ง RNA polymerase II ก่อให้เกิด hepatocellular necrosis และ NAC ทำหน้าที่เป็น precursor ของ glutathione ช่วยลด oxidative stress ในเซลล์ตับ ดังนั้นการให้ NAC ต่อเนื่องแม้เกิด anaphylactoid จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อ clinical outcome ของผู้ป่วย

ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยพิษเห็ดและความหลากหลายของชนิดเห็ด ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยในการศึกษานี้สอดคล้องกับ J. Lecot และคณะ[14] ที่ศึกษาผู้ป่วยพิษเห็ดกลุ่ม Cyclopeptide จำนวน 204 ราย ในฝรั่งเศส พบว่าผู้ป่วยมากกว่าสามในสี่มี AST หรือ ALT สูงขึ้น และหนึ่งในสามเกิด AKI ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษานี้ที่พบ AKI ร้อยละ 23.3 และ acute liver failure ร้อยละ 20.9 สอดคล้องกับการศึกษาของ I. Gouvinhas และคณะ[13] ที่ยืนยันว่ากลไกหลักของพิษ amatoxin คือการยับยั้ง RNA polymerase II ก่อให้เกิด hepatocellular necrosis และ NAC ทำหน้าที่เป็น precursor ของ glutathione ช่วยลด oxidative stress ในเซลล์ตับ ดังนั้นการให้ NAC จึงมีความสำคัญต่อการฟื้นตัวของตับในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ความแตกต่างของ Population และ Context เมื่อเทียบกับการศึกษาในบริบทพิษ Paracetamol ก่อนเปรียบเทียบอุบัติการณ์ anaphylactoid ร้อยละ 9.3 ในการศึกษานี้กับตัวเลขในบริบทพิษ paracetamol (ร้อยละ 10–30)[7,15] ควรพิจารณาความแตกต่างของประชากรและบริบทการรักษาอย่างน้อย 3 ประการ 1) baseline hepatotoxicity ก่อนเริ่ม NAC ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีค่า AST และ ALT ก่อนเริ่มยาสูงกว่าปกติในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ทั้งในกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยา (AST median 106.0 U/L, ALT median 75.0 U/L) และกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยา (AST median 84.0 U/L, ALT median 42.0 U/L) สะท้อนว่าผู้ป่วยพิษเห็ดมักมี hepatocellular injury ตั้งต้นอยู่แล้วก่อนได้รับ NAC ในทางตรงกันข้าม ผู้ป่วยพิษ paracetamol จำนวนมากในการศึกษาของ DN. Bateman และคณะ[7] เป็นกลุ่ม early presenter ที่ baseline liver enzyme มักอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือสูงขึ้นเพียงเล็กน้อย 2) ความรุนแรงของ hepatotoxicity โดยรวม ในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 43 รายของการศึกษานี้ พบ AKI ร้อยละ 23.3 acute

liver failure ร้อยละ 20.9 และอัตราเสียชีวิตร้อยละ 9.3 ซึ่งสูงกว่าที่คาดในบริบทพิษ paracetamol ทั่วไป บ่งชี้ว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความรุนแรงของโรคสูงกว่า การเปรียบเทียบอุบัติการณ์ anaphylactoid ระหว่าง 2 บริบทจึงเป็นการเปรียบเทียบข้าม severity spectrum ที่ต่างกัน 3) infusion protocol ที่ใช้จริง ผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาได้รับ bag แรกด้วยระยะเวลา infuse median 94 นาที ซึ่งช้ากว่า standard protocol 15 นาทีที่ใช้เปรียบเทียบใน DN. Bateman และคณะ[7] อยู่แล้ว แต่ยังพบปฏิกิริยาระดับ Severe ในผู้ป่วย 3 ใน 4 ราย ชี้ว่าการชะลออัตราการให้ยาเพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอในบริบทพิษเห็ด อย่างไรก็ตาม โรงพยาบาลอำนาจเจริญไม่มีข้อมูล infusion rate ของกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาอย่างเป็นระบบ การเปรียบเทียบนี้จึงทำได้เพียงระดับข้อมูลเชิงพรรณนา ด้วยเหตุผลทั้งสามประการ อุบัติการณ์ร้อยละ 9.3 ในการศึกษานี้จึงไม่ควรตีความว่าผู้ป่วยพิษเห็ดมีความเสี่ยงต่อ anaphylactoid ต่ำกว่าผู้ป่วยพิษ paracetamol โดยเนื้อแท้ ตัวเลขที่ต่างกันน่าจะเป็นผลรวมของความแตกต่างด้านประชากรและ protocol มากกว่าความแตกต่างทางเภสัชวิทยาเพียงอย่างเดียว และ 95% CI ของอุบัติการณ์ในการศึกษานี้ (3.7–21.6) ยังคาบเกี่ยวกับช่วงอุบัติการณ์ในบริบทพิษ paracetamol อยู่แล้วในทางสถิติ

ความหลากหลายของชนิดเห็ด ความหลากหลายของชนิดเห็ดที่พบในการศึกษานี้ รวมถึงเห็ดที่ไม่ทราบชนิดร้อยละ 14.0 สะท้อนความท้าทายในการบ่งชี้ชนิดเห็ดในบริบทชนบท สอดคล้องกับการศึกษาของ T. Nimsomboon และคณะ[16] ที่รายงานว่าเห็ดพิษในไทยมีความหลากหลายสูงและชาวบ้านมักจำแนกชนิดได้ไม่ถูกต้อง W. Caré และคณะ[17] จึงแนะนำว่าการรักษาควรเริ่มจาก Clinical Suspicion และ Laboratory Evidence ของ Hepatotoxicity โดยไม่ต้องรอการยืนยันชนิดเห็ด ความหลากหลายนี้ยังทำให้ไม่สามารถควบคุม Confounding Factor ด้านชนิดและปริมาณสารพิษในการเปรียบเทียบกับบริบทพิษ Paracetamol หรือ Amatoxin โดยเฉพาะได้อย่างสมบูรณ์

อุบัติการณ์ Anaphylactoid จาก NAC การศึกษานี้พบอุบัติการณ์ anaphylactoid ร้อยละ 9.3 (95% CI: 3.7–21.6) ซึ่งสูงกว่าที่รายงานในบริบทพิษ amatoxin โดยเฉพาะซึ่งพบอุบัติการณ์ร้อยละ 5.5 (4 ใน 73 ราย) ความแตกต่างนี้อาจเป็นผลจากความหลากหลายของชนิดเห็ดในการศึกษานี้ซึ่งไม่ได้จำกัดเฉพาะกลุ่ม amatoxin รวมถึงขนาดกลุ่มตัวอย่างที่เล็กทำให้ 95% CI กว้างและคาบเกี่ยวกับอุบัติการณ์ในบริบท amatoxin อยู่แล้ว ในบริบทพิษ paracetamol การศึกษาแบบสุ่มของ DN. Bateman และคณะ[7] พบว่า modified regimen 12 ชั่วโมง ซึ่งให้ยาในอัตราสูงสุดต่ำกว่า standard regimen ลดการเกิด severe anaphylactoid reaction ได้ (5 ราย เทียบกับ 31 ราย; adjusted OR 0.23) บ่งชี้ว่าอัตราการให้ยาสัมพันธ์กับความเสี่ยงของปฏิกิริยา

อย่างไรก็ตาม การเปรียบเทียบอุบัติการณ์ข้ามบริบทควรกระทำด้วยความระมัดระวัง ดังที่อภิปรายไว้ข้างต้นในหัวข้อความแตกต่างของ population และ context ผู้ป่วยพิษเห็ดในการศึกษานี้มีหลักฐานการบาดเจ็บของตับก่อนเริ่ม NAC ในผู้ป่วยบางส่วน (ค่ามัธยฐาน AST 84.0 U/L, ALT 42.0 U/L ในกลุ่ม B) และมีความรุนแรงของโรคโดยรวมสูง (AKI ร้อยละ 23.3, acute liver failure ร้อยละ 20.9) ต่างจากผู้ป่วย paracetamol ซึ่งจำนวนมากมาถึงเร็วก่อนตับถูกทำลาย ความแตกต่างนี้อาจส่งผลต่อการตอบสนองของ mast cell ต่อ NAC ในทิศทางที่ต่างกัน แต่ยังเป็นเพียงข้อสันนิษฐาน อุบัติการณ์ที่พบจึงไม่ควรตีความว่าผู้ป่วยพิษเห็ดมีความเสี่ยงต่ออาการ anaphylactoid ต่ำหรือสูงกว่าโดยเนื้อแท้ แต่น่าจะเป็นผลรวมของความแตกต่างด้านประชากร ความรุนแรงของโรค และ infusion protocol ที่ใช้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ W. Caré และคณะ[17] ที่ชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วยพิษ amatoxin มีลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างจากพิษ paracetamol โดยเฉพาะด้านระยะเวลาตั้งแต่กินจนเกิดอาการและระดับ hepatotoxicity ขณะเริ่มรักษา ความแตกต่างเหล่านี้ยังต้องการการศึกษาขนาดใหญ่ขึ้นเพื่อยืนยันผลต่อความเสี่ยงในการเกิด anaphylactoid

ในการศึกษานี้ ผู้ป่วย 3 ใน 4 ราย (ร้อยละ 75.0) มีความรุนแรงระดับ Severe ตาม Brown's grading scale[8] คือมี wheezing ร่วมกับ hypoxia หรือ hypotension และต้องได้รับ adrenaline ส่วนอีก 1 รายมีอาการจำกัดอยู่ที่ระบบผิวหนังระดับ Mild ผู้ป่วยทุกรายสามารถกลับมาได้รับ NAC ซ้ำได้สำเร็จภายหลังการปรับลดอัตราการให้ยาและรักษาตามความรุนแรง ปฏิกิริยา anaphylactoid จาก IV NAC เกิดจากกลไก non-IgE mediated ซึ่งปัจจุบันเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการกระตุ้น G-protein-coupled receptor (MRGPRX2) บน mast cells โดยตรงก่อให้เกิดการหลั่ง histamine และสาร vasoactive อื่น ๆ โดยไม่อาศัย IgE[18] กลไกนี้อธิบายว่าเหตุใด anaphylactoid จาก NAC จึงเกิดได้แม้ในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติแพ้ยา และสามารถเกิดซ้ำได้น้อยลงเมื่อปรับอัตราการให้ยาช้าลง ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ JM. Coulson และคณะ[19] ซึ่งพบว่า anaphylactoid reaction มักเกิดในช่วงการให้ยา bag แรก ซึ่งเป็นช่วงที่มีอัตราการให้ยาสูงที่สุด อย่างไรก็ตาม สัดส่วนปฏิกิริยาระดับ Severe ที่พบสูงในการศึกษานี้ (ร้อยละ 75.0) แม้ผู้ป่วยจะได้รับยาในอัตราที่ช้ากว่า standard protocol อยู่แล้ว ชี้ว่าอาจมีปัจจัยเพิ่มเติมนอกเหนือจากอัตราการให้ยา เช่น baseline hepatic inflammation ที่ทำให้การกระตุ้น mast cell รุนแรงขึ้นในผู้ป่วยพิษเห็ด ซึ่งยังไม่มีการศึกษาอธิบายกลไกนี้โดยตรง

Timing และ Severity ของ Anaphylactoid ผู้ป่วยทุกรายในงานวิจัยนี้เกิดปฏิกิริยาระหว่างการให้ NAC โดย 3 ใน 4 รายเกิดระหว่างหรือเมื่อสิ้นสุด bag แรก และ 1 รายเกิดช่วงต้น bag ที่ 2 มี time-to-onset ค่ามัธยฐาน 75 นาที (ช่วง 40–120 นาที) หลังได้รับยาไปแล้วค่ามัธยฐาน 150 mg/kg ที่น่าสังเกตคือ ผู้ป่วย 3 ใน 4 ราย (ร้อยละ 75.0) มีความรุนแรงระดับ Severe ตาม Brown’s grading scale[8] คือมี wheezing ร่วมกับ hypoxia หรือ hypotension และต้องได้รับ adrenaline ส่วนอีก 1 รายมีความรุนแรงระดับ Mild ข้อมูลนี้ดูขัดแย้งกับรายงานของ JB. Cole และคณะ[20] ที่พบว่าการลด infusion rate ของ bag แรกโดยใช้ 2-bag regimen สามารถลดอุบัติการณ์ anaphylactoid ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่ลดประสิทธิภาพในการป้องกัน hepatotoxicity

เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับ bag แรกด้วยระยะเวลา infuse ประมาณ 94 นาทีอยู่แล้ว ซึ่งช้ากว่า standard protocol 15 นาที แต่ยังคงเกิดปฏิกิริยารุนแรง ความแตกต่างนี้อาจอธิบายได้จากบริบทที่ต่างกัน ข้อมูลของ JB. Cole และคณะ[20] มาจากผู้ป่วยพิษ paracetamol ซึ่งน่าจะมี baseline hepatotoxicity ต่ำกว่าผู้ป่วยพิษเห็ดในการศึกษานี้ดังที่อภิปรายไว้ข้างต้น การลดอัตราการให้ยาเพียงอย่างเดียวจึงอาจเพียงพอสำหรับป้องกันปฏิกิริยารุนแรงในบริบทพิษ paracetamol แต่ยังไม่เพียงพอในบริบทพิษเห็ดที่อาจมีปัจจัยเพิ่มเติมจาก baseline hepatic inflammation ซึ่งเป็นเพียงข้อสันนิษฐานที่ยังต้องการการศึกษายืนยัน ข้อมูลนี้มีนัยสำคัญทางคลินิกว่า การปรับ infusion rate ของ bag แรกเพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอสำหรับป้องกันปฏิกิริยารุนแรงในบริบทพิษเห็ด การเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดตลอดช่วงการให้ยาอย่างน้อย 2 ชั่วโมงแรก ซึ่งครอบคลุม bag แรกและต้น bag ที่ 2 พร้อมเตรียม adrenaline และอุปกรณ์ช่วยหายใจให้พร้อมใช้ จึงมีความสำคัญไม่น้อยไปกว่าการปรับ protocol อาการที่พบในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ ผื่นแดงทางผิวหนังร่วมกับ wheezing ใน 3 ราย และ angioedema ใน 1 ราย ซึ่งเป็นอาการที่นอกเหนือจากระบบผิวหนังเพียงอย่างเดียว

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด Anaphylactoid การศึกษานี้ไม่พบปัจจัยใดที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิด anaphylactoid ในทุกตัวแปรที่ศึกษา ($p > 0.05$ ทุกตัวแปร) ซึ่งเป็นผลจากขนาดกลุ่มตัวอย่างที่เล็กทำให้ Statistical Power ไม่เพียงพอ ที่น่าสังเกตคือแม้กลุ่ม B จะมีสัดส่วนประวัติ atopy หรือแพ้ยาสูงกว่ากลุ่ม A (ร้อยละ 59.0 เทียบกับ 25.0; OR 0.23, 95% CI 0.02–2.43, $p = 0.306$) แต่อยู่ในทิศทางที่สวนทางกับสมมติฐาน ซึ่งการศึกษาของ A. Daoud และคณะ[21] พบว่าในการศึกษา Retrospective ขนาดใหญ่ การใช้ 2-bag regimen (adjusted OR 0.44) อายุที่มากขึ้น และประวัติ antihistamine co-ingestion สัมพันธ์กับการเกิด anaphylactoid น้อยลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ประวัติ atopy ไม่ถูกระบุเป็นปัจจัยอิสระที่ชัดเจน ที่น่าสนใจคือ ผู้ป่วยทั้ง 43 รายในการศึกษานี้ไม่มีรายใดได้รับ premedication ก่อน NAC เลย ไม่ว่าจะอยู่ในกลุ่ม A หรือกลุ่ม B จึงไม่สามารถประเมินบทบาทของ premedication ต่อการเกิด anaphylactoid ได้ในการศึกษานี้ ซึ่งต่างจากรายงานการศึกษาของ A. Daoud และคณะ[21] ที่พบว่า antihistamine co-ingestion มีผลป้องกัน ข้อสังเกตนี้ชี้ให้เห็นว่าโรงพยาบาลอำนาจเจริญยังไม่มีแนวปฏิบัติที่กำหนดให้ premedication ก่อนเริ่ม NAC ในบริบทพิษเห็ด ซึ่งอาจเป็นโอกาสสำหรับการศึกษา prospective ในอนาคตที่นำ premedication protocol มาทดสอบโดยตรง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อน NAC ทุกตัว ได้แก่ AST, ALT, INR และ Creatinine ไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม (OR ต่อการเพิ่มขึ้น 2 เท่า 0.87, 0.95, 0.06 และ 0.89 ตามลำดับ) บ่งชี้ว่าระดับ baseline hepatorenal toxicity ก่อนเริ่มยาไม่เกี่ยวข้องกับการเกิด anaphylactoid ในการศึกษานี้ แม้ผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาจะมีค่า AST และ ALT สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาเล็กน้อยก็ตาม อย่างไรก็ตาม event group เพียง 4 รายทำให้ไม่มี Statistical Power เพียงพอสำหรับ Multivariate Analysis ซึ่งต้องการ ≥ 10 events per variable[22] การไม่พบปัจจัยใดที่มีนัยสำคัญในการศึกษานี้จึงเป็นเพียง Exploratory finding ไม่ใช่หลักฐานว่าไม่มีปัจจัยเสี่ยงจริง และควรได้รับการยืนยันในการศึกษาแบบ Prospective ที่มีขนาดใหญ่ขึ้น

การจัดการ Anaphylactoid การรักษาในการศึกษานี้ประกอบด้วย antihistamine ในผู้ป่วยทุกราย ร่วมกับ bronchodilator และ adrenaline ในผู้ป่วยระดับ Severe ทั้ง 3 ราย และ corticosteroid เพิ่มเติมใน 2 ราย ตามความรุนแรงของอาการ ร่วมกับการหยุดหรือชะลอการให้ยา แนวทางนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ M. Ershad และคณะ[22] ที่ระบุว่าการรักษาด้วย antihistamine ร่วมกับการหยุดหรือชะลอ infuse เป็นแนวทางมาตรฐาน และสามารถ restart NAC ในอัตราที่ช้าลงได้หลังอาการสงบ ในการศึกษานี้ ผู้ป่วยทุกรายสามารถ restart ได้สำเร็จ และรับ NAC ต่อเนื่องจนครบตามแนวทาง แม้ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงระดับ Severe และต้องใช้ adrenaline ก็ตาม สอดคล้องกับการศึกษาของ S. Roy และคณะ[23] ยืนยันว่า anaphylactoid ที่เกิดจาก NAC สามารถจัดการได้โดยไม่จำเป็นต้องหยุดยาถาวร ผลนี้มีนัยสำคัญทางคลินิก เพราะแสดงว่าแม้ปฏิกิริยาจะรุนแรงถึงระดับที่ต้องใช้ adrenaline การจัดการที่รวดเร็วและเหมาะสมตามระดับความรุนแรง ร่วมกับการชะลอหรือหยุด infuse ชั่วคราว ก็สามารถทำให้ผู้ป่วยกลับมารับ NAC ต่อได้อย่างปลอดภัย โดยไม่จำเป็นต้องงดยาซึ่งเป็นการรักษาหลักของพิษ amatoxin ไปตลอด ที่น่าสังเกตคือ ผู้ป่วยทั้ง 43 รายในการศึกษานี้ไม่มีรายใดได้รับ premedication ก่อนเริ่ม NAC เลย ไม่ว่าจะอยู่ในกลุ่ม A หรือกลุ่ม B จึงไม่สามารถประเมินบทบาทของ premedication ต่อการเกิดหรือป้องกัน anaphylactoid ได้ในการศึกษานี้ ข้อสังเกตนี้สะท้อนว่าโรงพยาบาลอำนาจเจริญยังไม่มีแนวปฏิบัติที่กำหนดให้ premedication ก่อนเริ่ม NAC ในบริบทพิษเห็ด ต่างจากบริบทพิษ paracetamol ที่มีบางสถาบันพิจารณาให้ antihistamine ป้องกันไว้ล่วงหน้า[6-7] การที่ผู้ป่วยระดับ Severe ถึงร้อยละ 75.0 ในการศึกษานี้ไม่เคยได้รับ premedication เลย จึงเป็นข้อมูลที่ควรนำไปทดสอบในการศึกษาแบบ prospective ต่อไปว่าการให้ premedication ล่วงหน้าจะช่วยลดความรุนแรงหรืออุบัติการณ์ของปฏิกิริยาในบริบทพิษเห็ดได้หรือไม่

ผลการรักษาและนัยสำคัญทางคลินิก ไม่มีผู้ป่วยกลุ่ม A รายใดเสียชีวิต เกิด AKI หรือ acute liver failure ในขณะที่กลุ่ม B มีอัตราเสียชีวิตร้อยละ 10.3 (OR 0.88, 95% CI 0.04–19.11, p = 1.000) แม้ผู้ป่วยกลุ่ม A ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 75.0) จะเกิดปฏิกิริยาระดับ Severe ที่ต้องใช้ adrenaline ก็ตาม ผลนี้บ่งชี้ว่าความรุนแรงของปฏิกิริยา anaphylactoid ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อ clinical outcome ที่แย่ลง หากได้รับการจัดการที่เหมาะสมตามระดับความรุนแรงและสามารถ restart NAC ได้สำเร็จ ความแตกต่างของอัตราเสียชีวิตระหว่าง 2 กลุ่มไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และน่าจะสะท้อนความรุนแรงของพิษเห็ดหรือปัจจัยอื่นที่แตกต่างกันมากกว่าเป็นผลจากปฏิกิริยา anaphylactoid เอง ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ I. Gouvinhas และคณะ[13] ที่ยืนยันว่า NAC ควรเป็นส่วนหนึ่งของการรักษาพิษ amatoxin อย่างต่อเนื่อง เนื่องจากช่วยลด oxidative stress ในตับ การศึกษา Amanita-PEX multicenter[24] ได้วิเคราะห์ผู้ป่วย 111 ราย จาก 25 ศูนย์ ยืนยันว่า acute liver failure จาก amatoxin ยังคงมีอัตราตายสูงหากไม่ได้รับการรักษาที่ครบถ้วน ดังนั้นการที่ผู้ป่วยกลุ่ม A ไม่มีรายใดต้องปลูกถ่ายตับหรือเสียชีวิต แม้จะเกิดปฏิกิริยาระดับ Severe ถึงร้อยละ 75.0 จึงสนับสนุนแนวคิดว่าการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด การจัดการปฏิกิริยาอย่างรวดเร็วด้วยยาที่เหมาะสมตามระดับความรุนแรง และการ restart NAC ให้สำเร็จ มีบทบาทสำคัญต่อ clinical outcome ไม่น้อยไปกว่าการหลีกเลี่ยงปฏิกิริยาไม่ให้เกิดขึ้นเลย

สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยพิษเห็ดที่ได้รับ N-acetylcysteine ทางหลอดเลือดดำมีโอกาสเกิดปฏิกิริยา anaphylactoid ในสัดส่วนที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ซึ่งเป็นข้อมูลอุบัติการณ์ครั้งแรกในบริบทพิษเห็ดของประเทศไทย ปฏิกิริยาที่พบเกิดขึ้นภายใน 2 ชั่วโมงแรกของการให้ยา โดยส่วนใหญ่เกิดระหว่างหรือเมื่อสิ้นสุด bag แรกและส่วนใหญ่มีความรุนแรงระดับ Severe คือมีอาการทางระบบหายใจหรือระบบไหลเวียนโลหิตร่วมด้วยและต้องได้รับ adrenaline แม้จะได้รับยาในอัตราที่ช้ากว่ามาตรฐานแล้วก็ตาม แสดงว่าการลดอัตราการให้ยาเพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอ จึงควรเฝ้าระวังอาการอย่างใกล้ชิดตลอด bag แรก และเตรียมพร้อมรักษาภาวะรุนแรงไว้เสมอ อย่างไรก็ตาม ปฏิกิริยาทั้งหมดจัดการได้สำเร็จด้วยการให้ยาตามความรุนแรงร่วมกับการหยุดหรือชะลอ infuse ผู้ป่วยทุกรายกลับมารับ NAC ต่อจนครบได้ โดยไม่มีใครต้องเข้า ICU หรือเสียชีวิตจากปฏิกิริยานี้ ด้านปัจจัยที่เกี่ยวข้องการศึกษานี้ไม่พบปัจจัยใดที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิด anaphylactoid ทั้งข้อมูลประชากร โรคประจำตัว ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และข้อมูล NAC protocol ซึ่งเป็นผลจากข้อจำกัดด้านขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ทำให้ statistical power ไม่เพียงพอ ที่น่าสังเกตคือผู้ป่วยทั้ง 43 รายไม่มีรายใดได้รับ premedication ก่อน NAC เลย สะท้อนว่าโรงพยาบาลยังไม่มีแนวปฏิบัติด้านนี้ในบริบทพิษเห็ด ซึ่งอาจเป็นประเด็นที่ควรทดสอบในการศึกษาต่อไป ผลที่ได้จึงเป็นเพียงข้อมูลเบื้องต้นเพื่อสร้างสมมติฐาน (hypothesis-generating) สำหรับการศึกษาขนาดใหญ่แบบ multi-center prospective ต่อไป โดยเฉพาะประเด็นบทบาทของ premedication และผลของ baseline hepatotoxicity ต่อความเสี่ยงและความรุนแรงของปฏิกิริยา

ข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษานี้เป็นแบบย้อนหลังเชิงเปรียบเทียบกลุ่ม จึงบอกได้เพียงความสัมพันธ์ ไม่สามารถสรุปเป็นความสัมพันธ์เชิงเหตุและผลได้ และเนื่องจากอาศัยการทบทวนเวชระเบียน ข้อมูลบางส่วนอาจไม่สมบูรณ์ โดยเฉพาะอัตราการให้ยาในกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยา ซึ่งไม่ได้บันทึกไว้อย่างเป็นระบบ จึงเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มไม่ได้ การวินิจฉัยปฏิกิริยาจากบันทึกย้อนหลังยังมีโอกาสตกหล่นอาการเล็กน้อยที่หายเองและไม่ถูกบันทึก ทำให้อุบัติการณ์ที่รายงานอาจต่ำกว่าความเป็นจริง และอาจทำให้ผู้ป่วยบางรายที่เกิดปฏิกิริยาจริงถูกจัดเข้ากลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาโดยไม่ตั้งใจ ขนาดกลุ่มตัวอย่างที่เล็ก โดยเฉพาะจำนวนผู้ที่เกิดปฏิกิริยา ทำให้วิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องได้เพียงแบบตัวแปรเดียวและมีกำลังทางสถิติต่ำ การไม่พบปัจจัยใดที่มีนัยสำคัญในการศึกษานี้จึงอาจเป็นเพราะข้อมูลไม่พอ มากกว่าไม่มีปัจจัยเสี่ยงจริง อีกข้อจำกัดหนึ่งคือ ผู้ป่วยทุกรายในการศึกษานี้ไม่มีใครได้รับ premedication ก่อน NAC เลย ทำให้ประเมินบทบาทของ premedication ไม่ได้ ซึ่งสะท้อนแนวปฏิบัติจริงของโรงพยาบาลมากกว่าปัญหาการเก็บข้อมูล และควรทดสอบประเด็นนี้ในการศึกษาถัดไป การศึกษาในโรงพยาบาลเดียวยังจำกัดการนำผลไปใช้กับพื้นที่อื่น เพราะลักษณะประชากรและชนิดเห็ดที่พบอาจแตกต่างกัน ความหลากหลายของชนิดเห็ดที่บริโภคก็ทำให้ควบคุมปัจจัยกวนด้านชนิดและปริมาณสารพิษได้ยาก

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีคุณค่าในฐานะข้อสังเกตแรกในบริบทพิษเห็ดของประเทศไทย โดยเฉพาะประเด็นความรุนแรงของปฏิกิริยาที่พบและการไม่มีแนวปฏิบัติด้าน premedication ในปัจจุบัน ซึ่งควรนำไปศึกษาต่อในระดับ multi-center ที่มีขนาดใหญ่ขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลอำนาจเจริญ แพทย์และพยาบาลแผนกอายุรกรรม เจ้าหน้าที่เวชระเบียน โรงพยาบาลอำนาจเจริญ สำหรับความช่วยเหลือในการเก็บรวบรวมข้อมูล และทีมอายุรกรรมสำหรับความมุ่งมั่นในการดูแลผู้ป่วยอย่างครอบคลุม ให้การสนับสนุนการทำผลงานการศึกษานี้จนสำเร็จลุล่วงดี

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Poisoning prevention and management [Internet]. 2021 [cited 2026 Apr 29]. Available from: https://www.who.int/health-topics/poisoning
2. Santi L, Maggioli C, Mastroroberto M, Tufoni M, Napoli L, Caraceni P. Acute liver failure caused by Amanita phalloides poisoning. Int J Hepatol 2012; 2012: 487480. doi: 10.1155/2012/487480. PubMed PMID: 22811920.
3. Mohammed HMI, Ahmad F. Mushroom Poisoning: A Rare Etiology of Acute Liver Failure. Cureus 2023; 15(12): e51144. doi: 10.7759/cureus.51144. PubMed PMID: 38283455.
4. Liu J, Chen Y, Gao Y, Walline JH, Lu X, Yu S, et al. N-acetylcysteine as a treatment for amatoxin poisoning: a systematic review. Clin Toxicol (Phila) 2020; 58(11): 1015-22. doi: 10.1080/15563650.2020.1784428. PubMed PMID: 32609548.
5. Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T, Eyer F, Gourdin C, Zilker T. Amanita poisoning: comparison of silibinin with a combination of silibinin and penicillin. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133(44): 2261-7. doi: 10.1055/s-0028-1091268. PubMed PMID: 18946850.
6. Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Database Syst Rev 2018; 2(2): CD003328. doi: 10.1002/14651858.CD003328.pub3. PubMed PMID: 29473717.
7. Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HK, Thomas SH, Eddleston M, Sandilands EA, et al. Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. Lancet 2014; 383(9918): 697–704. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62062-0. PubMed PMID: 24290406.

8. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2004; 114(2): 371–6. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.029. PubMed PMID: 15316518.
9. Somrithipol S, Pinruan U, Sommai S, Khamsuntorn P, Luangsa-Ard JJ. Mushroom poisoning in Thailand between 2003 and 2017. Mycoscience 2022; 63(6): 267–273. doi: 10.47371/mycosci.2022.08.003. PubMed PMID: 37089521.
10. Tawatsin A, Parnmen S, Thavara U, Siriyasatien P, Kongtip P. Mushroom poisoning in Thailand: Incidence and intoxication to human health. Med Res Arch 2018; 6(9). doi: 10.18103/mra.v6i9.1847.
11. Kaewpradab Y, Doungngern P, Lekcharoen P. The epidemiological characteristics of mushroom poisoning outbreaks in Thailand, 2013 and 2023. Dis Control J 2025; 51(3): 405-16. doi: 10.14456/dcj.2025.33.
12. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. J Clin Epidemiol 1996; 49(12): 1373–9. doi: 10.1016/S0895-4356(96)00236-3. PubMed PMID: 8970487.
13. Gouvinhas I, Silva J, Alves MJ, Garcia J. The most dreadful mushroom toxins: a review of their toxicological mechanisms, chemical structural characteristics, and treatment. EXCLI J 2024; 23:833-859. doi: 10.17179/excli2024-7257. PubMed PMID: 39165585.
14. Lecot J, Cellier M, Courtois A, Vodovar D, Le Roux G, Landreau A, et al. Cyclopeptide mushroom poisoning: a retrospective series of 204 patients. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2023; 132(6): 533–42. doi: 10.1111/bcpt.13858. PubMed PMID: 36908014.
15. Bateman DN. Large paracetamol overdose — higher dose acetylcysteine is required. Br J Clin Pharmacol 2023; 89(1): 34–8. doi: 10.1111/bcp.15201. PubMed PMID: 34957591.
16. Nimsomboon T, Nimsomboon N. Toxic mushroom. Thai J Hosp Pharm 2021; 31(2): 73–87.
17. Caré W, Bruneau C, Rapior S, Langrand J, Le Roux G, Vodovar D. Amatoxin-containing mushroom poisoning: an update. Rev Med Interne 2024; 45(7): 423–30. doi: 10.1016/j.revmed.2023.10.459. PubMed PMID: 37949692.
18. Worm M, Pazur K, Morakabati P, Redhu D. IgE and non-IgE-mediated pathways in anaphylaxis. Semin Immunopathol 2025; 47(1): 34. doi: 10.1007/s00281-025-01056-7. PubMed PMID: 40802080.

19. Coulson JM, Thompson JP. Anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine. Clin Toxicol (Phila) 2013; 51(7): 727. doi: 10.3109/15563650.2013.820313. PubMed PMID: 23862758.
20. Cole JB, Oakland CL, Lee SC, Considine KA, Rudis MI, Swanson AL, et al. Is two better than three? A systematic review of two-bag intravenous N-acetylcysteine regimens for acetaminophen poisoning. West J Emerg Med 2023; 24(6): 1131–45. doi: 10.5811/westjem.59099. PubMed PMID: 38165196.
21. Daoud A, Dalhoff KP, Christensen MB, Bøgevig S, Petersen TS. Two-bag intravenous N-acetylcysteine, antihistamine pretreatment and high plasma paracetamol levels are associated with a lower incidence of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine. Clin Toxicol (Phila) 2020; 58(7): 698-704. doi: 10.1080/15563650.2019.1675886. PubMed PMID: 31601129.
22. Ershad M, Naji A, Patel P, Vearrier D. N-acetylcysteine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2026 Apr 29]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537183/
23. Roy S, Saleem H. Mushroom poisoning and acute liver injury: a case-based review. Cureus 2024; 16(12): e75706. doi: 10.7759/cureus.75706. PubMed PMID: 39677988.
24. Stahl K, Nalbant B, Pape T, Breteau I, Coirier V, Cardoso FS, et al. Therapeutic plasma exchange in amatoxin-associated acute liver failure: results from the multi-center Amanita-PEX study. Crit Care 2025; 29(1): 458. doi: 10.1186/s13054-025-05560-y. PubMed PMID: 41163058.