

## การรักษาพิษเฉียบพลันจากยา อะเซตามิโนเฟนด้วยยาเอนอะเซทิลซิสเทอีน

สุภัทรา ธานีวัน\*

ยง ภู่วรรณ\* ไชติมา ปัทมานันท์\*

**Thaniyavarn S, Poovorawan Y, Pathmanand C. Treatment of acute acetaminophen poisoning with N-acetylcysteine. Chula Med J 1984 Apr ; 28 (4) : 417-423**

*Acetaminophen is generally thought to be a safe analgesic. But recently, the intoxication from this drug has been frequently reported and liver is the most commonly affected organ. Various treatments have been proposed, but the promising one is the administration of sulfhydryl compounds especially N-acetyl cysteine. This report concerns one 14-year-old girl being admitted at the Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University in January, 1983, with history of ingesting 15 grams of acetaminophen 5 hours prior to admission. The plasma acetaminophen levels at 6 hours was 192  $\mu\text{g/ml}$  which was in the toxic level. She was promptly treated with oral initial dose of N-acetylcysteine 140 mg/kg then 70 mg/kg every four-hour interval for 17 consecutive doses. The patient was monitored closely by using prothrombin time, liver function test BUN and creatinine which yielded no significant changes. Her plasma acetaminophen levels decreased to 56 and 22  $\mu\text{g/ml}$  at 12 and 16 hours after drug ingestion. She was discharged after 14 days of hospitalization without any complications and being planned for long term follow up.*

\* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Acetaminophen Paracetamol, N-acetyl-para aminophenol) ได้นำมาใช้ครั้งแรกในทางการแพทย์ โดย Von Mering ในปี ค.ศ. 1893 และมีผู้นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายมากขึ้นตั้งแต่ปี ค.ศ. 1949 เป็นต้นมา<sup>(1)</sup>

ภาวะการเกิดพิษเฉียบพลันจากการได้รับยา acetaminophen เกินขนาด ได้รับความสนใจมากขึ้น จากอุบัติการณ์เกิดพิษที่เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มเด็กวัยรุ่นที่ต้องการประท้วงและเรียกร้องความสนใจ

แม้ว่า acetaminophen จะเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า เมื่อรับประทานในขนาดปกติ จะมีประสิทธิภาพดีในการลดไข้ แก้ปวดได้ เช่นเดียวกับ แอสไพริน แต่เมื่อใดก็ตามที่ร่างกายได้รับยาเกินขนาดปัญหาต่าง ๆ ก็จะมีตามมา โดยเฉพาะในระบบทางเดินอาหาร ตับ ไต และหัวใจ

ปัจจุบันได้มีการนำวิธีการต่าง ๆ มาประยุกต์ใช้ในการรักษาภาวะการเกิดพิษจากยาตัวนี้ วิธีหนึ่งซึ่งกำลังเป็นที่ยอมรับว่าได้ผลดี และมีอาการแทรกซ้อนน้อย คือ การใช้ยาประเภทที่มี sulfhydryl group เป็นส่วนประกอบ

วัตถุประสงค์เพื่อรายงานผู้ป่วยหนึ่งรายที่ได้รับยา acetaminophen เกินขนาด และ

รักษาด้วย N-acetylcysteine ได้ผลเป็นที่น่าพอใจพร้อมกับกล่าวถึงพยาธิสรีรวิทยาของยาต่อร่างกายการรักษาและเน้นถึงการป้องกันว่าสำคัญกว่าการรักษา

### รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กหญิงไทยอายุ 19 ปี ภูมิลำเนา บางลำภู กรุงเทพฯ อาชีพ นักเรียน มาโรงพยาบาลด้วยเรื่องปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน หลังจากรับประทานยา paracetamol 30 เม็ด เป็นเวลา 5 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล 3 ชั่วโมงหลังจากกินยา เริ่มมีอาการปวดศีรษะ แสบตา คลื่นไส้ ผู้ป่วยเป็นเด็กที่มีสุขภาพดีมาตลอด พร้อมกันนี้ได้นำยาตัวอย่างมาด้วยเป็นยา paracetamol ขนาดเม็ดละ 500 มิลลิกรัมที่ได้รับจากศูนย์สาธารณสุขใกล้บ้าน

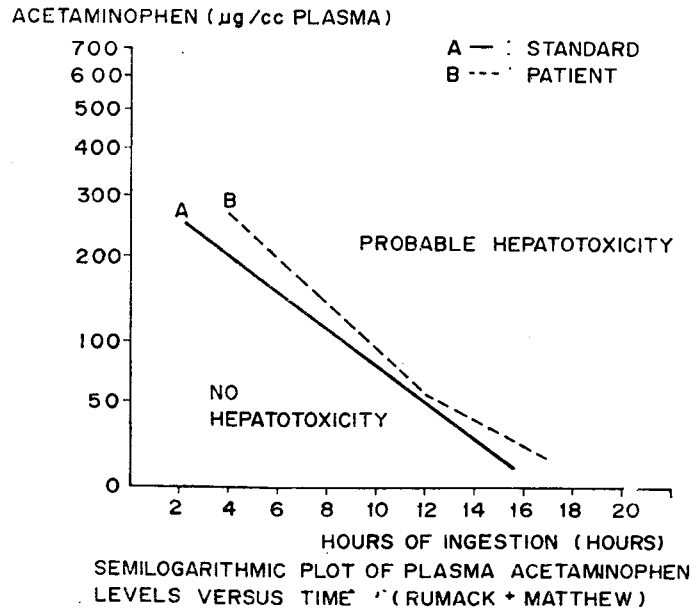
ตรวจร่างกายแรกรับ เป็นเด็กเติบโต สมอายุ น้ำหนัก 45 กิโลกรัม ตามตอบรู้เรื่อง อุณหภูมิ 37° เซลเซียส ชีพจร 100 ครั้งต่อนาที หายใจ 20 ครั้งต่อนาที ความดันโลหิต 120/80 มม.ปรอท ไม่ซีดไม่เหลือง ปอดและหัวใจปกติ ตับและม้ามคลำไม่ได้ ตรวจร่างกายระบบอื่นอยู่ในเกณฑ์ปกติ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซีมาโตคริต 33% เม็ดเลือดขาว 9700 เซลล์ต่อลูกบาศก์ มม.

นิวโทรฟิล 67% ลิมโฟซัยท์ 33% ตรวจปัสสาวะ พบ pH 6 ความถ่วงจำเพาะ 1.012 ไม่พบตะกอน BUN 6 มก. เปอร์เซ็นต์ creatinine 0.6 มก. เปอร์เซ็นต์ อีเล็กโทรลลท์ โซเดียม 134 มิลลิอิกควิวาเลนท์ ต่อลิตร โปรแตสเซียม

3.8 มิลลิอิกควิวาเลนท์ ต่อลิตร ไบคาร์บอเนต 21.7 มิลลิอิกควิวาเลนท์ ต่อลิตร

วัดระดับ acetaminophen ในพลาสมา โดยวิธี spectrophotometry นำมาเขียนเป็นกราฟบน semilogarithmic ดังแสดงในรูป



รูปที่ 1 แสดงระดับของยา acetaminophen ในเลือดผู้ป่วย อยู่ในระดับที่เป็นพิษต่อตับ ได้คำนวณค่า half life ในการกำจัดสาร acetaminophen = 3.9 ชั่วโมง

ผู้ป่วย ได้รับการรักษาโดยกระตุ้นให้อาเจียน และใส่สายยางลงในกระเพาะอาหาร เพื่อคัดล้างสารดังกล่าวออกพร้อมกับได้รับการรักษาด้วย N-acetylcysteine ขนาด 140 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัมทุก 4

ชั่วโมง จนครบ 17 ครั้ง

ช่วงระหว่างอยู่ในโรงพยาบาล 14 วัน ผู้ป่วยได้รับการตรวจร่างกายโดยละเอียด และตรวจการทำงานของ ตับ ไต และคลื่นหัวใจ ผลของการตรวจอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งสิ้น

Day of admission	Prot time (sec)		SGOT (I.U.)	SGPT (I.U.)	TB (mg%)	DB	AP (I.U.)
	patient	control					
1	16.5	14.1	40	19	0.8	0.1	12
2	14.5	13.1	36	14	1.2	0.2	—
3	15.3	13.4	54	23	1.2	0.2	25
4	—	—	50	38	0.6	0.1	25
5	13.6	13.7	33	26	0.6	0.1	26
6	12.3	12.7	—	—	—	—	—
8	12.6	11.5	22	28	0.6	0.1	26
11	—	—	17	23	0.6	0.1	22

## วิจารณ์

Acetaminophen เป็นยาลดไข้แก้ปวดที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เนื่องจากมีผลข้างเคียงน้อยกว่า aspirin, acetaminophen มีฤทธิ์เป็นกรดย่อนหลังรับประทานยาจะมีระดับสูงสุดในเลือดประมาณ 31-61 นาที<sup>(1)</sup> และ half life ในการกำจัดยาประมาณ 1-3 ชั่วโมง<sup>(2)</sup> ยาจะถูกทำลายด้วยเอนไซม์ของตับ และเปลี่ยนเป็นสาร glucuronide, sulfate และ cysteine<sup>(3,4)</sup> เมื่อใดก็ตามที่ตับมีเอ็นไซม์ไม่เพียงพอ acetaminophen จะถูกเปลี่ยนโดย hepatic cytochrome P 450 mixed function oxidase system เกิดเป็นสาร N-acetyl-imido quinone ซึ่งจะรวมตัวกับ sulfhydryl groups ใน endoplasmic reticulum และทำลายเซลล์ของตับ<sup>(2)</sup>

การพยากรณ์โรคเกิดจากพิษของ acetaminophen หรืออันตรายที่อาจประมาณได้จาก

1. **ขนาดของยา** ขนาดเป็นพิษในผู้ใหญ่ประมาณ 10-15 กรัม หรือ 200-250 มก. ต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม ขนาดที่สามารถทำให้เสียชีวิตได้ประมาณ 25 กรัม<sup>(5,6)</sup>

2. **Half life** ถ้ามากกว่า 4 ชั่วโมง มีโอกาสเกิดพิษต่อตับได้มาก และถ้ามากกว่า 12 ชั่วโมง จะเกิดภาวะตับวายได้<sup>(7)</sup>

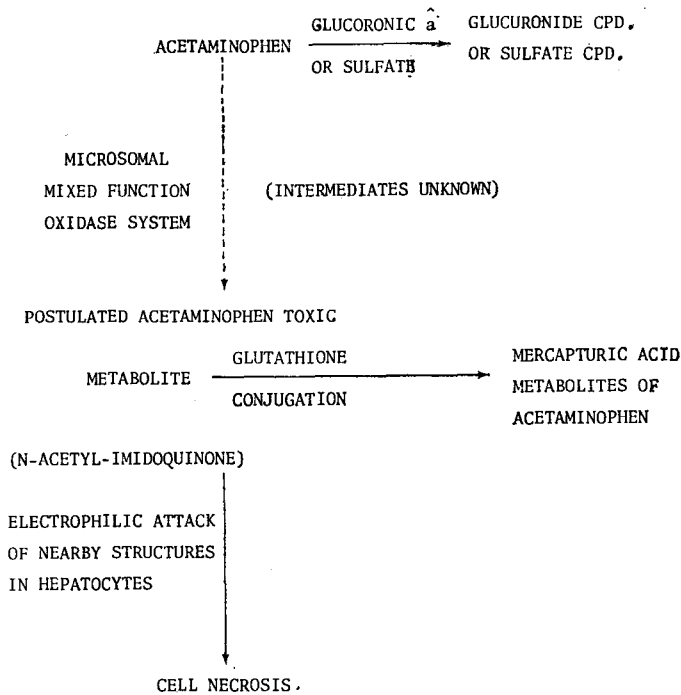
3. **ระดับยาในพลาสมา** Rumack และ Matthew ได้ทำการศึกษาในคนไข้กลุ่มหนึ่ง พบว่าถ้าระดับยาในพลาสมาที่ 4 ชั่วโมง และ 12 ชั่วโมง หลังรับประทานยาเท่ากับหรือมากกว่า 200 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร และ 50 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร ตามลำดับแล้ว จะมีโอกาสเกิดอันตรายต่อตับได้<sup>(2,6)</sup>

4. **ค่าบิลิรูบิน** ถ้ามากกว่า 5 มก. เเปอร์เซ็นต์ใน 5 วันแรก ก็มีโอกาสดเกิดภาวะตับวายได้เช่นกัน<sup>(1)</sup>

5. **Prothrombin time** เป็นค่าบ่งชี้ที่ดีที่สุดใน การบอกความรุนแรงของการทำลายตับ ถ้ามากกว่า 2.2 เท่าของปกติ อาจเกิดภาวะตับวายได้<sup>(6)</sup>

6. **Serum transaminase** เมื่อมากกว่า 1,000 I.U. จะแสดงถึงการทำลายตับอย่างรุนแรงได้<sup>(1)</sup>

สำหรับผู้ป่วยในรายงานนี้ แม้ว่า half life จะมีค่า 3.9 ชั่วโมง แต่ระดับ acetaminophen ในพลาสมาที่ 6 ชั่วโมงหลังรับประทานยา เท่ากับ 196 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร และที่ 12 ชั่วโมง เท่ากับ 56 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร เมื่อนำไปเทียบกับ nomogram (Rumack & Matthew) แล้วน่าจะมีการทำลายของเซลล์ตับอย่างแน่นอน (ดังรูปที่ 1)



ไดอะแกรมแสดงกลไกของ acetaminophen ในการเกิดพิษต่อตับ

ในความเป็นจริงที่ตรวจไม่พบความผิดปกติในผู้ป่วยรายนี้ สันนิษฐานว่าผู้ป่วยเป็นเด็กที่มีสุขภาพแข็งแรงมาก่อน และตัวยามีความสามารถในการทำลายยาเกินขนาดได้อย่างดี นอกจากนี้การให้ยา N-Acetylcysteine ก็ได้ทำอย่างรวดเร็วเพียง 6 ชั่วโมงหลังกินยาเท่านั้น

พยาธิสภาพของตับที่พบจากยานี้ จะเป็นแบบ centrilobular necrosis (6)

### อาการทางคลินิกและการดำเนินโรคในรายที่เป็นพิษ<sup>(6,9)</sup>

ระยะที่ 1 เกิดภายใน 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยา จะมีอาการคลื่นไส้อาเจียน ปวดศีรษะ ตาพร่า เหงื่อออก หลังจากนั้น จะมีอาการทั่วไปเป็นปกติอยู่ระยะเวลาหนึ่ง

ระยะที่ 2 เกิดภายใน 48 ชั่วโมงต่อมา อาจมีอาการเจ็บใต้ชายโครงขวา ปัสสาวะน้อยลง ตรวจร่างกายพบตับโตและเจ็บ ผลทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของตับเริ่มมีความผิดปกติ

ระยะที่ 3 เกิดอาการในช่วงระยะ 3-4 วัน คือมีอาการตัวเหลือง มีปัญหาเลือดออกไม่หยุด จนอาจเกิดภาวะ

disseminated intravascular clotting ; มีอาการตับวาย ระยะนี้อาจพบ acute tubular necrosis (5) และการทำลายของกล้ามเนื้อหัวใจได้ (5,6) ผู้ป่วยมักจะเสียชีวิตภายใน 2-7 วัน ถ้าได้รับยาในขนาดสูง

### การรักษา

ในผู้ป่วยรายนี้ นอกจากจะลดการดูดซึมของยา โดยกระตุ้นให้อาเจียนแล้ว ได้ให้ N-acetylcysteine ซึ่งมี sulfhydryl group เป็นส่วนประกอบด้วย

ยาในกลุ่ม sulfhydryl จะช่วยเพิ่มเอ็นไซม์เพื่อทำลายยา หรือสารที่เป็นพิษต่อตับ ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ cysteamine, methionine ซึ่งมีผลข้างเคียงและข้อห้ามในการใช้ยามากกว่า N-acetylcysteine (8,9)

N-acetylcysteine ประกอบด้วย glutathione เป็นแกนกลาง จากการทดลองพบว่าอาจมีประโยชน์มากหากสามารถให้กับผู้ป่วยภายใน 10 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาได้โดยจะทำหน้าที่ conjugate สารที่เป็นพิษ คือ N-acetyl-imidoquinone ไม่ให้ทำอันตรายต่อเซลล์ของตับ ฤทธิ์ข้างเคียงที่พบได้เสมอ เนื่องจากรสฝืดของ sulfhydryl group คือ อาการคลื่นไส้อาเจียน ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับยาตัวอื่นแล้ว ก็ยังมีฤทธิ์ข้างเคียงน้อยกว่ามาก (10)

ในด้านการป้องกัน อันเป็นหัวใจของ  
วิชาพิษวิทยา แพทย์ควรจะมีบทบาทในการ  
ให้การศึกษากับคนไข้ของตนถึงอันตรายที่อาจ  
เกิดจากการได้รับยา acetaminophen เกินขนาด  
และในการส่งยาให้กับผู้ป่วยในแต่ละครั้ง ไม่  
ควรจะมีจำนวนมากเกินความจำเป็น นอกจากนี้  
นี้ในผู้ป่วยที่กินเพื่อประทังหรือฆ่าตัวตายควร

ต้องได้รับการรักษาทางทันจิตใจควบคู่ไปด้วย  
อีกโสดหนึ่ง

### กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้รายงานขอขอบพระคุณ อาจารย์  
ดร. อรุณี อวนสกุล และแผนกนิติพิษวิทยา  
ภาควิชานิติเวชวิทยา ที่ได้กรุณาหาระดับ ace-  
taminoplasma ในพลาสมา

### เอกสารอ้างอิง

1. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesics antipyretics and antiinflammatory agents. The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 6 ed. Macmillan 1980: 702-705
2. Black H. Acetaminophen hepatotoxicity. Gastroenterology 1980 Feb; 78 (2) : 382-392.
3. Peterson RG, Rumack BH. Pharmacokinetics of acetaminophen in children Pediatrics 1978 Nov; 62 (Suppl) : 877-879
4. Piperno E, Mosher H, Berssenbruegge D, Winkler J, Smith R. Pathophysiology of acetaminophen overdosage toxicity : implication for management. Pediatrics 1978 Nov; 62 (Suppl) : 880-889
5. Ameer B. Acetaminophen. Ann Int Med 1977 Aug ; 87 (2) : 202-209
6. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen Poisoning and toxicity. Pediatrics 1975 Jun; 55 : 871-76.
7. Prescott LF, Wright N, Roscal P, Brown S. Plasma Paracetamol half life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdosage. Lancet 1971. Mar, 13;1 : 519-522
8. Proudfoot AJ, Wright N. Acute paracetamol poisoning. Br Med J 1970 Sep 5; 3 : 557-558
9. Prescott LF, Park J, Ballantyne A. Treatment of paracetamol poisoning with N-acetylcysteine. Lancet 1977 Aug 27; 2 : 432-434
10. Rumack BH, Peterson Rb. Acetaminophen overdose : incidence, diagnosis, and management in 416 patients. Pediatrics 1978 Nov; 62 (Suppl) : 898-903.