

พิษวิทยา : Toxicology

คอลัมน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอข้อมูลทางวิชาการจากประสบการณ์การดำเนินงานด้านพิษวิทยาของฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งมีเภสัชกรอยู่ประจำตลอด 24 ชั่วโมง

พิษวิทยาของยาพาราเซตามอล

ธนกร ศิริสมุท, ภ.ม. (เภสัชวิทยา)*

บทนำ

พาราเซตามอล มีชื่อเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า อะเซตามิโนเฟน (acetaminophen) หรือ N-acetyl-para-aminophenol (APAP) เป็นยาสามัญประจำบ้านชนิดหนึ่ง มีข้อบ่งใช้เป็นยาแก้ปวดลดไข้ที่มีการใช้มาเป็นระยะเวลานานแล้ว โดยมีการค้นพบฤทธิ์แก้ปวดลดไข้มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2436 และเป็นยาแก้ปวดลดไข้ที่ได้รับความนิยมมากที่สุด เนื่องจากไม่มีฤทธิ์ทำให้ระคายเคืองกระเพาะอาหาร หรือทำให้เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารเหมือนยาลดการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) เช่น ไอบูโพรเฟน อย่างไรก็ตาม พาราเซตามอลไม่ใช่ยาที่มีความปลอดภัยเสียทีเดียว โดยเฉพาะหากได้รับในขนาดสูงติดต่อกันเป็นเวลานาน หรือได้รับในขนาดที่เป็นพิษ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงที่มีการระบาดของไข้เลือดออก ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะได้รับพาราเซตามอลในขนาดสูงและมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษ โดยเฉพาะคนที่มีความไวรับ (vulnerable persons) เช่น เด็กเล็ก ผู้ที่มีโรคประจำตัว เช่น โรคตับ ผู้ที่มีภาวะพิษสุราเรื้อรัง หรือทูปโภชนาการเป็นต้น

รูปแบบของพาราเซตามอล

พาราเซตามอล มีหลายรูปแบบเภสัชภัณฑ์ ทั้ง

ยาเม็ดออกฤทธิ์ทันที ยาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่นนาน ยาน้ำเชื่อม ยาน้ำแขวนตะกอน และ ยาเหน็บทวารหนัก

เภสัชจลนศาสตร์^{1,2}

พาราเซตามอลถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร โดยมีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ประมาณร้อยละ 85-98 อาหารมีผลลดอัตราเร็วในการดูดซึมแต่ไม่ลดปริมาณยาที่ถูกดูดซึมทั้งหมด อัตราการดูดซึมพาราเซตามอลขึ้นกับ gastric emptying ซึ่งจะช้าลงเมื่อมีอาหารอยู่ในกระเพาะอาหาร และการดูดซึมจะเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ metoclopramide นอกจากนี้พาราเซตามอลยังถูกดูดซึมจากทวารหนักได้ด้วย โดยทั่วไปเมื่อรับประทานยาแบบออกฤทธิ์ทันทีจะได้ระดับยาในเลือดสูงสุดภายใน 1 ชั่วโมงและ 3 ชั่วโมงสำหรับยาแบบออกฤทธิ์เนิ่นนาน

การจับกับพลาสมาโปรตีน พบว่า พาราเซตามอลประมาณร้อยละ 10-25 เท่านั้นที่จับกับพลาสมาโปรตีน ยากระจายไปยังน้ำไขสันหลัง (spinal fluid) ได้ดี

พาราเซตามอลถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นหลัก โดยปกติจะถูกเปลี่ยนโดยปฏิกิริยาซัลเฟชัน (sulfation) กลูคูโรนิเดชัน (glucuronidation) เป็นหลัก

*หน่วยข้อมูลยาและพิษวิทยา งานวิชาการเภสัชกรรม ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

และผ่านปฏิกิริยาออกซิเดชันด้วย CYP 2E1 ได้เป็น reactive toxic metabolite คือ N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) ซึ่งจะผ่านปฏิกิริยาออกซิเดชันกับกลูตาไธโอนและขับออกทางน้ำดีและไต

การขับถ่ายยา พบว่า พาราเซตามอลถูกขับถ่ายออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงน้อยกว่าร้อยละ 5 และขับออกทางน้ำดีร้อยละ 2.6

ยามีค่าครึ่งชีวิต 2-3 ชั่วโมงในผู้ใหญ่ 4-11 ชั่วโมงในทารกแรกเกิด และ 1.5-4.2 ชั่วโมงในเด็ก

พาราเซตามอลสามารถถูกขจัดออกด้วยการทำ hemodialysis

เภสัชพลศาสตร์^{1,2}

พาราเซตามอลมีฤทธิ์ระงับปวด ลดไข้ แต่ไม่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบที่ขนาดปกติ กลไกการออกฤทธิ์ของพาราเซตามอลเกี่ยวข้องกับกลไกการยับยั้งการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินที่ระบบประสาทส่วนกลาง (central prostaglandin synthesis inhibition) และเกี่ยวข้องกับการเพิ่ม pain threshold และยังมีอีกหลายกลไกที่ยังไม่ทราบแน่ชัด

ขนาดและวิธีการบริหารยา²

ขนาดยาปกติในผู้ใหญ่ ใช้ลดไข้และบรรเทาปวด (น้อย-ปานกลาง) ในขนาด 650 -1,000 มิลลิกรัม/ครั้ง โดยรับประทานทุก 4-6 ชั่วโมง ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 4 กรัม/24 ชั่วโมง กรณีเป็นยาในรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่นนาน ให้รับประทานยาในขนาด 1.3 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 3.9 กรัม/24 ชั่วโมง สำหรับการให้ทางทวารหนัก ขนาดยาอยู่ที่ 650 มิลลิกรัม/ครั้ง ทุก 4-6 ชั่วโมง

ขนาดยาปกติในเด็ก ใช้ลดไข้ในเด็กเล็กและเด็กที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กิโลกรัม ในขนาด 10-15 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/ครั้ง ทุก 4 -6

ชั่วโมงเวลามีไข้ ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 75 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน สำหรับเด็กเล็กใช้ขนาดไม่เกิน 100 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน หรือ 4 กรัม/วัน กรณีที่น้ำหนักตัวมากกว่า 60 กิโลกรัม ให้ใช้ขนาดยาแบบผู้ใหญ่

สาเหตุของการเกิดความเป็นพิษจากยาพาราเซตามอล^{3,4}

ขนาดยาพาราเซตามอลที่แนะนำในการรับประทาน คือ 650-1,000 มิลลิกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมง แต่ไม่เกิน 4 กรัม/24 ชั่วโมง และไม่ควรใช้ยาติดต่อกันเกิน 5 วัน เนื่องจากจะเพิ่มความเป็นพิษต่อตับ องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) จึงมีมาตรการในการลดความเสี่ยงนี้ โดยให้คำแนะนำในการปรับลดขนาดยาพาราเซตามอลที่ใช้แต่ละครั้งไม่ให้เกิน 650 มิลลิกรัม และขนาดยาสูงสุดคือ 2,600 มิลลิกรัม/24 ชั่วโมง³ ทั้งนี้เพื่อลดความเสี่ยงของการที่ผู้บริโภคใช้ยาพาราเซตามอลเกินขนาดโดยไม่ตั้งใจ รวมถึงเป็นขนาดที่แนะนำในกรณีที่ผู้บริโภคมีความไวต่อการเกิดความเป็นพิษต่อตับด้วย จากรายงานของ USFDA ได้กล่าวถึงสาเหตุของการเกิดความเป็นพิษต่อตับขั้นรุนแรงในผู้ป่วยที่รับประทานยาพาราเซตามอล ดังนี้

- การรับประทานยาพาราเซตามอลในขนาดมากกว่าขนาดที่แนะนำซึ่งอาจเกิดจากการขาดความเข้าใจของผู้บริโภค เช่น ความเชื่อที่ว่ารับประทานยาในขนาดสูงจะให้ผลลดอาการปวดมากขึ้น

- ปัจจัยที่ทำให้เกิดความไวต่อการเป็นพิษต่อตับเฉพาะบุคคลเช่น ในผู้ป่วยที่ดื่มสุราเรื้อรัง แม้จะรับประทานยาพาราเซตามอล ไม่เกินจากขนาดที่แนะนำ แต่ก็ยังมีความเสี่ยงในการเกิดความเป็นพิษต่อตับได้ ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มีการกำจัดสารพิษ (toxic metabolite) ออกจากร่างกายได้ช้า

หรือเกิดจากการที่ผู้ป่วยมีการสร้างสารพิษเหล่านี้ได้มากกว่าปกติ ซึ่งจากรายงานพบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่พบความเป็นพิษต่อดับจากการรับประทานยาพาราเซตามอล ในขนาดต่ำกว่า 2.5 กรัมต่อวัน และผู้ป่วยที่มีภาวะขาดสารอาหารก็จะมีแนวโน้มต่อการเป็นพิษต่อดับเพิ่มขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยจะมีการสร้าง glutathione ที่จะช่วยทำลาย NAPQI ได้ลดลง และผู้ป่วยที่มีโรคตับอยู่เดิม หากเกิดการทำลายเนื้อเยื่อตับขึ้น โอกาสที่การทำงานของตับจะกลับคืนสู่สภาพปกติจะยากกว่าคนทั่วไป

- ระยะเวลาของการเกิดความเป็นพิษต่อดับทำนายได้ไม่แน่นอน เนื่องจากระยะเวลาของอาการแสดงความเป็นพิษต่อดับอาจใช้เวลาหลายวัน รวมถึงอาการแสดงที่ไม่บ่งชี้แน่นอนถึงภาวะความเป็นพิษต่อดับ ผู้ป่วยอาจมีอาการคล้ายกับการเป็นไข้ (flu-like symptoms) ซึ่งหากไม่คิดถึงภาวะความเป็นพิษต่อดับ ผู้ป่วยก็อาจรับประทานยาพาราเซตามอลต่อเนื่องไปเพื่อลดไข้

- ผลิตภัณฑ์ยาที่มีส่วนประกอบของพาราเซตามอลมีหลายข้อบ่งใช้ รวมถึงขนาดยาพาราเซตามอล ที่มีความหลากหลายเช่น พาราเซตามอล ในรูปที่เป็นยาเดี่ยวในการบรรเทาอาการปวดศีรษะหรืออยู่ในรูปยาสูตรผสมกับยาอื่นเพื่อบรรเทาอาการหวัด รวมถึงยาที่ใช้ในการบรรเทาอาการปวดอื่นๆ เช่น ร่วมกับยาแก้ปวดชนิดเสพติด (narcotic analgesics) ซึ่งผู้ป่วยอาจมีหลายสภาวะร่วมกันในช่วงเวลาที่จะใช้ยา และทำให้เกิดการใช้พาราเซตามอล ในผลิตภัณฑ์ยาที่หลากหลายในเวลาเดียวกันอย่างไม่ตั้งใจ และทำให้เกิดความเป็นพิษต่อดับจากยาได้

- ผู้บริโภคไม่ทราบว่า การใช้ ยาพาราเซตามอลเกินขนาดจะเป็นสาเหตุที่นำไปสู่การเกิดความเป็นพิษต่อดับเนื่องจากการที่ยาพาราเซตามอลหาซื้อได้ง่าย ผู้บริโภคส่วนใหญ่มีความคุ้นเคยกับยานี้

มานาน และเป็นยาที่ผู้บริโภคมักเข้าใจว่ามีความปลอดภัยสูงในการใช้ รวมถึงผลิตภัณฑ์ยาในท้องตลาดที่อาจไม่ได้มีค่าเตือนถึงอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวอย่างชัดเจน

- ยาน้ำพาราเซตามอลสำหรับเด็กมีหลายความเข้มข้นโดย ความเข้มข้นที่ให้ในเด็กทารกมักจะสูงกว่าในเด็กโต เนื่องจากต้องการการให้ยาในปริมาณที่น้อย และทำให้เกิดความผิดพลาดได้หากนำยาที่ความเข้มข้นสูงดังกล่าวมาใช้ในเด็กโต โดยที่ไม่ได้นำมาคำนวณปริมาณยาใหม่ตามน้ำหนักตัวของเด็ก จึงอาจทำให้เด็กได้รับยาเกินขนาด

- การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา การใช้ยาหรือสารที่มีคุณสมบัติเพิ่มการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP 2E1 ร่วมกับยาพาราเซตามอล จะเพิ่มการเกิดความเป็นพิษต่อดับจากยาพาราเซตามอล เนื่องจาก CYP 2E1 เป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาพาราเซตามอล ให้เกิด toxic metabolite ซึ่งไปทำลายเนื้อเยื่อตับ ตัวอย่างยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำสมรรถนะของ CYP 2E1 ได้แก่ phenytoin, carbamazepine, rifampin หรือการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ต่อเนื่องกันเป็นเวลานานจะเพิ่มการเหนี่ยวนำเอนไซม์นี้เช่นเดียวกัน

กลไกการเกิดพิษ^{2,5,6}

เป็นที่ทราบกันแน่ชัดแล้วว่ากลไกการเกิดพิษจากยาพาราเซตามอลนั้นเกี่ยวข้องกับ reactive toxic metabolite ที่ชื่อ NAPQI โดยในเวลาปกติพาราเซตามอลที่ได้รับเข้าไปจะผ่านปฏิกิริยาซัลเฟชันและกลูคูโรนิเดชัน และขับออก แต่ในกรณีที่ได้รับยาในขนาดสูง ได้รับยามาเป็นเวลานาน หรือผู้ป่วยมีโรคร่วมอื่นๆ ที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงสภาวะ เช่น ภาวะพิษสุราเรื้อรัง ภาวะทุพโภชนาการ ก็จะทำให้เมแทบอลิซึมเปลี่ยนแปลงไปโดยยาจะถูกกำจัดผ่านทาง

ปฏิกิริยาออกซิเดชันโดย CYP 2E1 มากขึ้น ได้ re-active toxic metabolite มากขึ้น ยิ่งไปกว่านั้นยังมี detoxifying agent อย่างกลูตาไธโอนน้อยลง (อันเนื่องมาจากการได้รับยาพาราเซตามอลมาเป็นเวลานาน หรือ การที่มีภาวะทุพโภชนาการ หรือ ปัจจัยอื่นๆ) ก็ทำให้ NAPQI มีมากขึ้นและไปจับกับเซลล์ หรือองค์ประกอบภายในเซลล์จนเกิดเป็นพยาธิสภาพ (รูปที่ 1)

อาการและอาการแสดงความเป็นพิษ^๖

ลักษณะหนึ่งของการเกิดพิษจากยาพาราเซตามอลคือ ความเป็นพิษจะไม่เกิดขึ้นอย่างทันทีทันใด อาการในช่วงแรกก็มักเป็นอาการที่ไม่รุนแรงและไม่จำเพาะจนผู้ที่ได้รับพิษคิดว่าไม่เป็นอะไร โดยทั่วไปอาการแสดงความเป็นพิษจากยาพาราเซตามอลจะแบ่งเป็นระยะต่างๆ ดังนี้

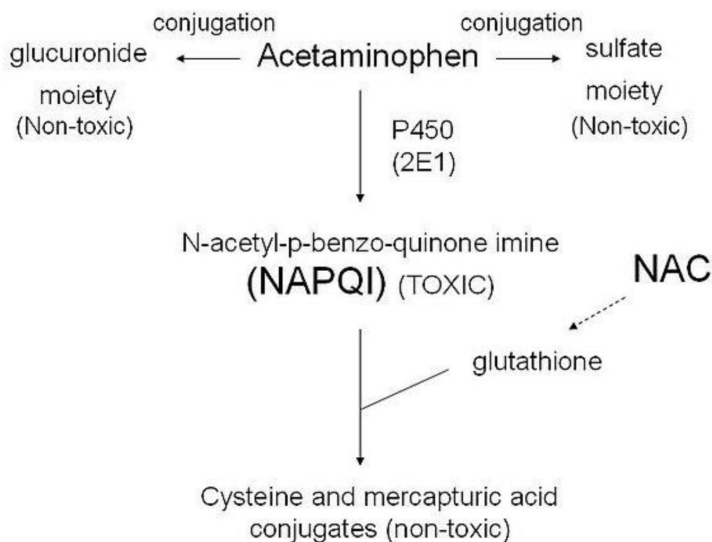
Stage I: ระยะเวลาระหว่าง 30 นาที-24 ชั่วโมง หลังได้รับยาเข้าไปในร่างกาย ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้

อาเจียน เหงื่อออกมาก

Stage II: ระยะเวลาระหว่าง 24-48 ชั่วโมง หลังได้รับยาเข้าไปในร่างกาย ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นมากเหมือนเป็นปกติ แต่มีการทำลายเนื้อตับ อาจมีอาการปวดท้องบริเวณด้านบนขวา และเมื่อเจาะเลือดจะพบค่าการทำงานของตับในกลุ่มทรานส์อะมีเนสที่ผิดปกติ

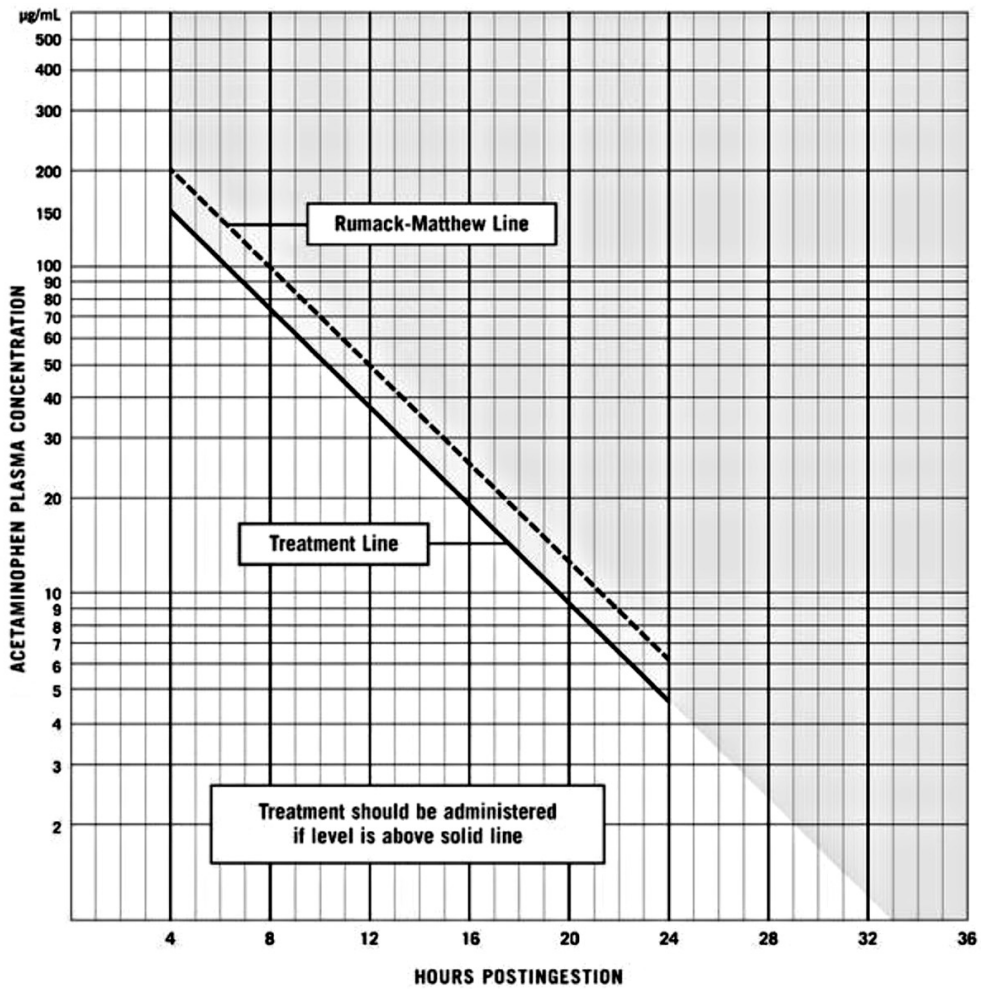
Stage III: ระยะเวลาระหว่าง 72-96 ชั่วโมง หลังได้รับยาเข้าไปในร่างกาย ผู้ป่วยจะมีอาการของเนื้อตับที่ถูกทำลายอย่างชัดเจน อาจจะมีอาการตัวเหลืองหรือตาเหลืองอย่างชัดเจนหรือไม่ก็ได้ อาจมีอาการ hepatic encephalopathy, ตับวาย ไตวาย ค่าการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ผู้ป่วยอาจเสียชีวิตในช่วงนี้โดยทั่วไปค่าการทำงานของตับจะขึ้นสูงสุดภายใน 2-3 วันหลังได้รับยา

Stage IV: ประมาณ 4 -14 วัน หลังได้รับยาเข้าไปในร่างกาย ผู้ป่วยอาจจะหายเป็นปกติหรือมีพยาธิสภาพหลงเหลือ ขึ้นกับความรุนแรงของ stage III



รูปที่ 1 เมแทบอลิซึมของพาราเซตามอลและบทบาทของ NAC (N-acetylcysteine) ในการช่วยแก้ไขพิษจากพาราเซตามอล⁷

Single Acute Acetaminophen Overdose Nomogram



Nomogram: acetaminophen plasma concentration vs time after acetaminophen ingestion (adapted with permission from Rumack and Matthew. *Pediatrics*. 1975;55:871-876). The nomogram has been developed to estimate the probability of whether a plasma acetaminophen concentration in relation to the interval post-ingestion will result in hepatotoxicity and, therefore, whether acetylcysteine therapy should be administered.

CAUTIONS FOR USE OF THIS CHART:

1. Time coordinates refer to time post-ingestion.
2. Graph relates only to plasma concentrations following a single, acute overdose ingestion.
3. The Treatment Line is plotted 25% below the Rumack-Matthew Line to allow for potential errors in plasma acetaminophen assays and estimated time from ingestion of an overdose (Rumack et al. *Arch Intern Med*. 1981;141(suppl):380-385).

รูปที่ 2 Rumack nomogram^๑

การประเมินความเป็นพิษ

ในสถานพยาบาลที่มีการเจาะวัดระดับพาราเซตามอลในเลือดได้ ในกรณีที่มีการรับประทานแบบกำกวม หรือประวัติไม่ชัดเจน หรือมีโรค/ภาวะบางอย่างที่เสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ^๑ จะใช้วิธีการเจาะเลือดและนำค่าที่ได้ไปเทียบกับ nomogram ที่

เรียกกันว่า Rumack nomogram หรือ ชื่อเต็มคือ Rumack-Matthew nomogram ดังแสดงในรูปที่ 2^๑

Rumack nomogram ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อประเมินความเสี่ยงในการเกิดพิษในกรณีที่ได้รับยาพาราเซตามอลแบบ “ครั้งเดียวในคราวเดียว” โดยที่จะใช้ระดับยาในเลือด ณ ชั่วโมงที่ 4 เป็นต้นไปในการ

ประเมิน โดยจะถือว่ามีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษหาก ระดับยา ณ ชั่วโมงที่ 4 มากกว่า 200 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร หรืออีกกรณีหนึ่งถ้าเจาะเลือดไม่ทันภายใน 4 ชั่วโมงแรก ก็ยังสามารถดูจาก nomogram เพื่อประเมินความเป็นพิษได้ เช่น ณ ชั่วโมงที่ 12 หากได้ค่ามากกว่า 50 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ถือว่ามีความเสี่ยงสูงในการเกิดพิษจากพาราเซตามอล (ตามแนวทางการรักษาของศูนย์พิษวิทยาศิริราช จะใช้ cut-off level ที่ มากกว่า 150 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ณ ชั่วโมงที่ 4) ในกรณีที่ระดับยาในเลือด ณ ชั่วโมงที่ 4 ต่ำกว่าค่า cut-off และประวัติสามารถเชื่อถือได้ การเก็บตัวอย่างเลือดถูกต้อง ไม่จำเป็นต้องให้การรักษาด้านความเป็นพิษ

หากไม่สามารถตรวจระดับพาราเซตามอลในเลือดได้ จะเริ่มให้การรักษาความเป็นพิษ เมื่อซักประวัติได้ว่า มีการได้รับยาพาราเซตามอลเกิน 150 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ภายใน 24 ชั่วโมง^๖

การรักษา^{2,5,8}

การให้ N-acetylcysteine (NAC) ถือเป็นวิธีการรักษามาตรฐาน (gold standard) สำหรับภาวะพิษจากยาพาราเซตามอล

กลไกการกำจัดพิษจากยาพาราเซตามอลมาจากการที่โครงสร้างทางเคมีของ NAC มีหมู่ไซซอล (-SH) ที่มาจากซิสเตอีน (cysteine) ซึ่งจะเป็ precursor สำหรับกระบวนการชีวสังเคราะห์ของกลูตาไธโอน เพื่อให้กระบวนการกำจัดพิษ (detoxification) ของยาพาราเซตามอลดำเนินต่อไปได้

การใช้ NAC สำหรับรักษาภาวะความเป็นพิษจากยาพาราเซตามอลทำได้ 2 แบบ ดังนี้

1. ขนาดยา NAC รูปแบบให้ทางหลอดเลือดดำ (NAC IV)^๖

ขนาดยา NAC สำหรับการรักษาภาวะพิษ

จากยาพาราเซตามอล จะให้เป็น 3 ช่วงเวลาในขนาดยาที่แตกต่างกัน ดังนี้

NAC 150 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เจือจางในสารน้ำ 200 มิลลิลิตร หยดเข้าหลอดเลือดดำ 1 ชั่วโมงขึ้นไป ต่อด้วย

NAC 50 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เจือจางในสารน้ำ 500 มิลลิลิตร หยดเข้าหลอดเลือดดำ 4 ชั่วโมง ต่อด้วย

NAC 100 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เจือจางในสารน้ำ 1,000 มิลลิลิตร หยดเข้าหลอดเลือดดำ 16 ชั่วโมง

สารน้ำที่เหมาะสมสำหรับการเจือจาง NAC คือ D5W หรือ NSS ก็ได้ขึ้นกับสภาวะผู้ป่วย กรณีผู้ป่วยอ้วน ให้คิดขนาดยาตาม Ideal body weight

การบริหารยา NAC ทางหลอดเลือดดำ ตามวิธีการนี้จะใช้เวลา 21 ชั่วโมงเป็นอย่างน้อย จึงอาจเรียกว่าเป็นการให้แบบ 21-hour regimen

ในการให้ยาครั้งแรกไม่ควรให้ยาเร็วกว่า 1 ชั่วโมงเพราะมีความเสี่ยงในการเกิด anaphylactoid reaction หากเกิดอาการดังกล่าวให้หยุดยาชั่วคราว รักษาภาวะ anaphylactoid ด้วยยาต้านฮีสตามีน หรือ คอร์ติโคสเตียรอยด์จนหายดี แล้วเริ่มให้ NAC ใหม่ด้วยอัตราเร็วเพียงครึ่งหนึ่งของอัตราเดิม

2. ขนาดยา NAC รูปแบบให้ทางปาก (NAC oral)^๖

ในกรณีที่บางสถานพยาบาลไม่มี NAC ในรูปแบบให้ทางหลอดเลือดดำ สามารถให้ NAC รูปแบบให้ทางปากได้โดยให้ในขนาดยา ดังนี้

NAC 140 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ให้ 1 ครั้ง ตามด้วย NAC 70 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุก 4 ชั่วโมง อีก 17 ครั้ง โดยขนาดยาที่คำนวณได้ให้ละลายในน้ำปริมาตรอย่างน้อย 250 มิลลิลิตร ในทางปฏิบัติอาจจะให้ยาป้องกันอาการ

คลื่นไส้ อาเจียนด้วย แต่โดยมากแล้วในสถานพยาบาลที่มี NAC รูปแบบให้ทางหลอดเลือดดำ จะนิยมให้ NAC รูปแบบให้ทางหลอดเลือดดำมากกว่า เพราะผู้ที่ มีภาวะพิษจากพาราเซตามอลมักจะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งรบกวนการให้ NAC ทางปาก

การติดตามการรักษา^{2,8}

เมื่อเริ่มให้ NAC แล้วจะมีการติดตามค่าการทำงานของตับ (liver function tests; LFTs) ค่าการแข็งตัวของเลือด (coagulogram) และการทำงานของระบบประสาท เน้นไปที่การเกิด hepatic encephalopathy โดยในกรณีผู้ป่วยได้รับยาพาราเซตามอลในขนาดที่สูงมาก (massive ingestion) จะเจาะค่าพารามิเตอร์ดังกล่าวที่ baseline และ 24 ชั่วโมงหลังได้รับ NAC รูปแบบให้ทางปาก หรืออีกวิธีหนึ่งคือไปเจาะที่ 1-2 ชั่วโมงก่อน NAC รูปแบบให้ทางหลอดเลือดจะหมด เพื่อประเมินว่าจะต้องให้ maintenance dose ต่อหรือไม่

กรณีที่ผู้ป่วยยาพาราเซตามอลในขนาดที่เกิดพิษแต่ไม่สูงมากนัก จะไปเจาะค่าพารามิเตอร์ที่ 36 ชั่วโมงหลังได้รับ NAC รูปแบบให้ทางปาก อย่างไรก็ตามเวลาการเจาะเลือดเพื่อติดตามค่าพารามิเตอร์นี้อาจจะมีการยืดหยุ่นปรับเปลี่ยนได้ตามความเห็นของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและข้อจำกัดของสถานพยาบาลแต่ละแห่ง

การหยุด NAC สามารถทำได้ต่อเมื่อ ค่า AST น้อยกว่า 1,000 ยูนิต/ลิตร ค่า INR น้อยกว่า 2, ผู้ป่วยไม่มีอาการ hepatic encephalopathy ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมีอาการดังกล่าวอยู่ แนะนำให้ NAC ต่อในขนาด 150 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน

โดยเจือจางในสารน้ำ 1000 มิลลิตร หยดนาน 24 ชั่วโมง ไปจนกว่าค่าเอนไซม์ AST จะต่ำกว่า 1,000 ยูนิต/ลิตร

มีการศึกษาโดยสัมมน โนมฉายและคณะ¹⁰⁻¹² พบว่า นอกจากระดับพาราเซตามอลในเลือดจะใช้ประเมินความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยาได้แล้ว ผลคูณที่ได้จากระดับยาพาราเซตามอลกับค่า amino-transferase ตัวที่มีค่าสูงกว่า ยังสามารถใช้ทำนายความเสี่ยงในการเกิดพิษจากพาราเซตามอลได้ด้วย โดยมีค่าความไว และความจำเพาะอยู่ในเกณฑ์ที่เชื่อถือได้และมีประโยชน์ทางคลินิกในการใช้ประเมินความเสี่ยงและติดตามผลการรักษา อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อจำกัดในการใช้ค่าผลคูณนี้ คือต้องมีการตรวจระดับพาราเซตามอลในเลือดและ aminotransferase ควบคู่กันไป โดยใช้เลือดที่เจาะในคราวเดียวกัน

กรณีศึกษา

กรณีศึกษาที่ 1 ผู้ป่วยหญิงอายุ 16 ปี น้ำหนัก 47 กิโลกรัม ให้ประวัติว่ารับประทานยาพาราเซตามอลขนาดเม็ดละ 500 มิลลิกรัม จำนวน 30 เม็ด หลังจากนั้น 4 ชั่วโมง ถูกนำตัวส่งโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง และได้ NAC IV หลังจากนั้นถูกส่งตัวมายังโรงพยาบาลศิริราช (1/2/59 เวลา 22.58 น.) ผู้ป่วยมีอาการปกติ สัญญาณชีพปกติ เจาะเลือดดูค่าการทำงานของตับ การแข็งตัวของเลือดและระดับยาพาราเซตามอล ได้ค่า 70 ไมโครกรัม/มิลลิตร จึงให้ NAC IV ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้ในวันที่ 2 หลังจากอยู่ในโรงพยาบาลศิริราช

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 1

พารามิเตอร์ (ค่าปกติ)	1/2/59 22.58 น.	1/2/59 23.26 น.	2/2/59 9.30 น.	2/2/59 22.55 น.	3/2/59 6.15 น.
Sodium [135-145 มิลลิโมล/ลิตร]	138		141		
Potassium [3.5-5.1 มิลลิโมล/ลิตร]	3.5		3		
Chloride [95-107 มิลลิโมล/ลิตร]	102		106		
Bicarbonate [22-29 มิลลิโมล/ลิตร]	16		23		
Anion gap (8-12)	20		12		
BUN (6-20 มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	9.7		6.3		
Creatinine (0.67-1.7 มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.49		0.68		
eGFR (มิลลิลิตร/นาที/พื้นที่ผิว 1.73 ตารางเมตร)	144.71	129.92			
Total protein (8.6-10 กรัม/เดซิลิตร)			7.1	7.4	7.3
Albumin (3.5-5.2 กรัม/เดซิลิตร)			4.1	4.4	4.3
Globulin (1.5-3.5 กรัม/เดซิลิตร)			3	3	3
Total bilirubin (0.0-1.2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร)			0.6	0.5	0.7
Direct bilirubin (0.0-0.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร)			0.2	0.17	0.2
AST (0-40 ยูนิต/ลิตร)			16	13	17
ALT (0-41 ยูนิต/ลิตร)			10	8	8
Alkaline phosphatase (ALP) (40-130 ยูนิต/ลิตร)			63	66	64
Cannabinoid - Urine				NEG	
Amphetamine - Urine				NEG	
Paracetamol - clotted blood (10-30 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)		70 (11 ชั่วโมง หลัง รับประทาน ยา)	5 (21 ชั่วโมง หลัง รับประทาน ยา)		

NEG = negative

กรณีศึกษาที่ 2 ผู้ป่วยชายอายุ 77 ปี น้ำหนัก 80 กิโลกรัม 4 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาลทะเลาะกับภรรยา ตั้งใจรับประทานยา cinnarizine 30 เม็ด isosorbide mononitrate (20 มิลลิกรัม) จำนวน 30 เม็ด พาราเซตามอล (500 มิลลิกรัม) จำนวน 10 เม็ด ผู้ป่วยมีอาการง่วงซึมเล็กน้อย ไม่มีอาการชักเกร็ง ไม่มีอาการ extrapyramidal symptoms (EPS)

ผลตรวจร่างกาย :

สัญญาณชีพ พบ HR 79, RR 20, BP 127/64
coma score เป็น E3 V1 M5,
pupil 3 mm reactive to light both eyes

oxygen saturation 95% (on oxygen can-
nula)

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ [ตัวเลขในวงเล็บเป็นค่าปกติ] : total protein 6.7 กรัม/เดซิลิตร [6.4-8.3], albumin 3.9 กรัม/เดซิลิตร [3.5-5.2], globulin 2.8 กรัม/เดซิลิตร [1.5-3.5], total bilirubin 0.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร [0.0-1.2], direct bilirubin 0.17 มิลลิกรัม/เดซิลิตร [0.0-0.3], AST 25 ยูนิต/ลิตร [0-40], ALT 18 ยูนิต/ลิตร [0-41], alkaline phosphatase 55 ยูนิต/ลิตร [40-130], paracetamol level 28 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

[10-30] ผลคูณระหว่างระดับยากับ aminotransferase = 700

การตรวจร่างกายวันรุ่งขึ้น ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี ไม่มีอาการหอบเหนื่อย ไม่มีอาการเจ็บหน้าอก เมื่อ observe จนครบ 24 ชั่วโมงแล้วผู้ป่วยมีอาการปกติดี แพทย์จึงให้ผู้ป่วยกลับบ้าน

อภิปรายกรณีศึกษา

กรณีศึกษาที่ 1 ผู้ป่วยได้รับ NAC IV ก่อนถูกส่งตัวมายังโรงพยาบาลศิริราช แต่ประวัติไม่ชัดเจนว่าได้ NAC IV จนครบตาม protocol ที่แนะนำหรือไม่ อย่างไรก็ตาม พบว่าระดับ transaminase อยู่ในช่วงปกติและไม่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นสูง ส่วนค่าระดับยาพาราเซตามอล ได้ค่ามากกว่า 50 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จึงให้ NAC IV โดยให้ในขนาด 50 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เจือจางในสารน้ำ 500 มิลลิลิตร หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 4 ชั่วโมง ต่อด้วยขนาด 100 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เจือจางในสารน้ำ 1,000 มิลลิลิตร หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 16 ชั่วโมง และตรวจวัดระดับยาพาราเซตามอลซ้ำ ได้ค่าลดลงเหลือเพียง 5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และผู้ป่วยมีอาการปกติ แพทย์จึงให้ผู้ป่วยกลับบ้าน

กรณีศึกษาที่ 1 นี้ ค่า aminotransferase กับระดับยาพาราเซตามอลไม่ได้วิเคราะห์โดยใช้เลือดชุดเดียวกัน จึงไม่สามารถนำมาคำนวณหาค่า APP เพื่อทำนายความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับ

กรณีศึกษาที่ 2 พบว่า ระดับยาพาราเซตามอลในเลือด ณ ชั่วโมงที่ 4 หลังรับประทานยามีค่าต่ำกว่าค่า cut-off อยู่มากและ เมื่อใช้ระดับยาพาราเซตามอลในเลือดคูณกับค่า aminotransferase (โดยเลือก AST เพราะมีค่าที่สูงกว่า) และผลคูณออกมาได้ต่ำกว่า 1,500 ก็เป็นการยืนยันว่า ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่ำในการเกิดพิษจากพาราเซตามอล ในกรณี

ศึกษาที่ 2 นี้ ผู้ป่วยมี co-ingestion ที่มีความเสี่ยงในการเกิดพิษได้เช่นกันคือ cinnarizine และ isosorbide mononitrate ดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลจำเป็นต้องตรวจติดตามความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยา/สารอื่นๆ ด้วย กรณีศึกษาที่ 2 นี้ สามารถให้การรักษาตามคำแนะนำจากศูนย์พิษวิทยาศิริราชได้ กล่าวคือ ไม่ต้องล้างท้องหรือให้ผงถ่านกัมมันต์ แต่ให้สังเกตอาการใจสั่น ความดันโลหิตตก ให้ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) เป็นเบื้องต้น ติดตามอาการ EPS และการเกิดเมทฮีโมโกลบินีเมีย เจาะเลือดประเมินค่าพารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน รวมทั้งระดับพาราเซตามอล (ใช้เลือดชุดเดียวกัน) ซึ่งผลคูณระหว่างระดับยาพาราเซตามอลกับ AST ของกรณีศึกษานี้มีค่าน้อยกว่า 1,500 จึงไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ NAC IV

บทบาทเภสัชกร

จากกรณีศึกษาทั้งสอง เภสัชกรศูนย์พิษวิทยาได้ดำเนินการให้คำแนะนำเบื้องต้นเกี่ยวกับอาการและการดำเนินไปทางคลินิก รวมทั้งให้ข้อมูลในเรื่องการผสมและการบริหาร NAC IV การเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการบริหาร NAC IV รวมทั้งแนวทางตรวจติดตามค่าพารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น จนผู้ป่วยได้รับการรักษาตามแนวทางและจำหน่ายกลับบ้านได้ในที่สุด

บทสรุป

พาราเซตามอลเป็นยาสามัญประจำบ้านที่สามารถทำให้เกิดพิษที่รุนแรงต่อตับได้ ในปัจจุบันมีความพยายามในการจำกัดขนาดยาที่ใช้ต่อวันให้น้อยลงเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับในผู้ที่มีความไวต่อยานี้ เนื่องจากเป็นยาที่ใกล้ตัวทำให้เกิดกรณีความเป็นพิษได้บ่อย การซักประวัติ การวินิจฉัย

รวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่รวดเร็ว รวมถึงการเริ่มให้ยา NAC ซึ่งเป็นยาต้านพิษที่จำเพาะ

อย่างทันเวลา จะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดพยาธิสภาพถาวรเกี่ยวกับตับในผู้ป่วยได้

เอกสารอ้างอิง

1. Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet* 1982;7:93-107.
2. Klasco RK (Editor): POISINDEX® System. Vol. 169 expires [9/2016]. Greenwood Village, Colorado: Truven Health Analytics.
3. Drug Watch. FDA sets acetaminophen dose limits, Warns of liver damage. [cited 2016 Jan 10]. Available from: <http://www.drugwatch.com/2014/01/28/fda-limits-acetaminophen-liver-damage/>.
4. ศยามล สุขชา. เตือนปรับลดขนาดยาพาราเซตามอล สูงสุดต่อวันลดความเสี่ยงต่อการเกิดความเป็นพิษต่อตับ. [cited 2016 Jan 10]. Available from: <http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/19>.
5. Khayyat A, Tobwala S, Hart M, et al. N-acetylcysteine amide, a promising antidote for acetaminophen toxicity. *Toxicol Lett* 2016;241: 133-42.
6. Prescott LF, Critchley JA. Drug interactions affecting analgesic toxicity. *Am J Med* 1983; 75:113-6.
7. Anonymous. [cited 2016 Jan 10]. Available from: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/thumb/9/94/Acetaminophen_metabolism.jpg/640px-Acetaminophen_metabolism.jpg.
8. สุชัย สุเทพารักษ์. แนวทางการรักษาภาวะ Acetaminophen Poisoning. ใน: วิทยา ศรีดามา (บก). Evidence-based practice guideline ทางอายุรกรรม 2548. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2548:21-7.
9. Wikimedia Commons. File: Rumack Matthew nomogram with treatment (study) line. [cited 2016 Jan 10]. Available from: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rumack_Matthew_nomogram_with_treatment_\(study\)_line.pdf](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rumack_Matthew_nomogram_with_treatment_(study)_line.pdf)
10. Chomchai S, Chomchai C. Predicting acute acetaminophen hepatotoxicity with acetaminophen-aminotransferase multiplication product and the Psi parameter. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52:506-11.
11. Chomchai S, Lawattanatrakul N, Chomchai C. Acetaminophen Psi Nomogram: a sensitive and specific clinical tool to predict hepatotoxicity secondary to acute acetaminophen overdose. *J Med Assoc Thai* 2014;97:165-72.
12. Chomchai S, Chomchai C, Anusornsuwan T. Acetaminophen psi parameter: a useful tool to quantify hepatotoxicity risk in acute acetaminophen overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49:664-7.