

รายงานผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาพิษคาร์บาเมต โดยใช้ atropine ทางหลอดเลือดดำขนาดสูงอย่างต่อเนื่อง

พิศาล ชุ่มชื่น

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลดำเนินสะดวก จังหวัดราชบุรี

บทคัดย่อ

รายงานผู้ป่วยชายไทยอายุ 63 ปี ประวัติได้รับสารพิษยาฆ่าแมลงกลุ่มคาร์บาเมต 200 มิลลิกรัมร่วมกับดีม็อสรา อาการ และอาการแสดงแรกเริ่มที่แผนกฉุกเฉินไม่รู้สึกรู้สึกร่างกาย หัวใจหยุดเต้น การรักษาเริ่มจากการช่วยชีวิตด้วยการนวดหัวใจ ใส่ท่อช่วยหายใจ และการรักษาที่เฉพาะโดยให้ยา atropine 8.4 มิลลิกรัมใน 2 ชั่วโมง หลังจากนั้นให้ยาโดยหยดเข้าสู่หลอดเลือดดำรวม 134.4 มิลลิกรัมใน 24 ชั่วโมง โดยไม่ได้ให้ pralidoxime (2-PAM) แล้วรับไว้รักษาในหอผู้ป่วยหนัก และใช้เครื่องช่วยหายใจ จนสามารถถอดเครื่องช่วยหายใจ ย้ายออกจากหอผู้ป่วยหนักได้ภายใน 48 ชั่วโมง ผู้ป่วยกลับบ้านในหนึ่งสัปดาห์หลังจากที่รับไว้ในโรงพยาบาล การทำงานของสมองกลับมาเป็นปกติ ยกเว้นเรื่องการได้ยิน และมีอาการเกร็งของกล้ามเนื้อแขนขาเล็กน้อย การให้ atropine แบบเป็นครั้งๆ แล้วเสมหะยังมีปริมาณมาก และไม่สามารถแก้ไขภาวะของพิษของคาร์บาเมตได้ การตัดสินใจให้ atropine ขนาดสูงแบบต่อเนื่องได้อย่างรวดเร็ว สามารถแก้พิษได้อย่างมีประสิทธิภาพ

High dose atropine continuous drip in carbamate poisoning: A case report

Phisan Chumchuen

Division of internal medicine, Damnoensaduak hospital, Ratchaburi, Thailand.

Abstract

A case of 63-year-old male with carbamate poisoning (ingested while drunk) was presented at Emergency department with comatose and cardiopulmonary arrest. Initial treatment was performed by advance life support principle, followed by specific treatment with atropine injection total 8.4 mg in 2 hours and infusion drip 134.4 mg in 24 hours. Then, he was admitted to ICU for ventilator support, and closed monitoring. After 48 hours he was transferred from the ICU to general care ward. The patient recovered his consciousness, however, he had detectable sensorineural hearing deficit, a slightly change of personality, and minimal spastic rigidity. The abnormality might be secondary to anoxic episodes. On the seventh day, the patient was discharged from the hospital. Although it cannot rule out whether hyperthermia was resulting from over-atropinisation, other signs of over-atropinisation including tachycardia and ileus were not present.

There is great variation in recommendations for atropinisation. If repeated bolus regimen of atropine can not be corrected toxicity, the infusion of atropine may be effective to treatment of carbamate toxicity.

Key words: carbamate poisoning, cardiopulmonary arrest, atropine continuous drip

Phisan Chumchuen

Division of internal medicine,

Damnoensaduak hospital,

146 moo 4 Thanut Damnoensaduak Ratchaburi, Thailand.

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายอายุ 63 ปี ที่อยู่อาศัยอำเภอดำเนินสะดวก จังหวัดราชบุรี มีโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง ประวัติดื่มสุราเป็นประจำ ถูกนำส่งโรงพยาบาลดำเนินสะดวก ด้วยอาการหมดสติหลังจากรับประทานคาร์บาเมตประมาณ 200 มิลลิกรัมพร้อมกับสุรา ใช้เวลา 15 นาทีในการนำส่งถึงโรงพยาบาลที่แผนกฉุกเฉินผู้ป่วยไม่รู้สึกตัว (Glasgow-coma scale: E1M1VT) ม่านตาหดเล็ก ไม่หายใจ และหัวใจหยุดเต้น (cardiopulmonary arrest) มีน้ำลายมาก ถ่ายเหลว และกล้ามเนื้อกระตุก (fasciculations) ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่แผนกฉุกเฉินโดยการใส่ท่อช่วยหายใจ และช่วยฟื้นคืนชีพ (cardiopulmonary resuscitation) ด้วยการนวดหัวใจ 8 นาที จากนั้นล้างท้อง 8,000 มิลลิกรัม ให้ผงถ่านกัมมันต์ 50 กรัม และให้ยาต้านพิษด้วย atropine แล้วรับไว้ในหอผู้ป่วยหนัก

ที่หอผู้ป่วยหนัก อัตราการเต้นของหัวใจ 90-110 ครั้งต่อนาที (น้ำหนักตัวก่อนกลับบ้าน 55 กิโลกรัม) อุณหภูมิแกว่ง 39.5 °C, oxygen saturation 90-93% (FiO₂=0.6) ภาพถ่ายรังสีทรวงอกปกติ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ hypokalemia (2.8 mmol/l; range 3.6-4.8 mmol/l), creatinin 1.03 mg/dl (range 0.52-1.25 mg/dl), urea 14.0 mg/dl (range 7.0-20.0), creatine phosphokinase 722 U/L (rang 30-170 U/L) ไม่ได้ส่งตรวจระดับ cholinesterase ไม่ได้ตรวจคัดกรองสารพิษอื่น เช่น กลุ่ม benzodiazepine ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย atropine 8.4 มิลลิกรัม ใน 2 ชั่วโมงแรก (0.6 มิลลิกรัมทุก 5 นาที) หลังจากนั้น จึงพิจารณาให้ยา atropine หยดยาเข้าสู่หลอดเลือดดำรวม 134.4 มิลลิกรัม ใน 24 ชั่วโมง (1-2 mg/kg/hr) โดยการปรับยาตามที่ปริมาณน้ำลายและเสมหะ อาการของผู้ป่วยเริ่มดีขึ้น สามารถเริ่มหย่าเครื่องช่วยหายใจ ถอดท่อช่วยหายใจ ย้ายออกจากหอผู้ป่วยหนัก ได้ที่ 48 ชั่วโมง และกลับบ้านในวันที่ 7 ของการรับไว้ในโรงพยาบาลโดยที่ผู้ป่วยรู้เรื่อง รวมทั้งการทำงานของสมองเป็นปกติ ยกเว้นเรื่องการได้ยิน และมีการเกร็งของกล้ามเนื้อแขนขาเล็กน้อยขณะเดิน

การได้รับพิษจากยาฆ่าแมลงกลุ่มคาร์บาเมต และออร์แกนโนฟอสเฟต เป็นปัญหาที่พบบ่อยในภูมิภาคเอเชีย โดยเฉพาะอย่างยิ่งประเทศไทย ที่ประกอบอาชีพเกษตรกรรมเป็นหลัก โดยมีอัตราการตายสูงประมาณร้อยละ 15-30 การลดอัตราการตาย จึงจำเป็นที่ต้องวินิจฉัยได้รวดเร็วถูกต้อง และให้การรักษาอย่างเหมาะสม ทันที

คาร์บาเมต ถูกดูดซึมได้ดีทั้งจากการกิน การหายใจ และทางผิวหนัง สารพิษนี้ละลายในเนื้อเยื่อไขมันได้ดี ออกฤทธิ์เพิ่มการกระตุ้นระบบประสาท โดยยับยั้งเอนไซม์ esterase (โดยเฉพาะอย่างยิ่ง acetylcholinesterase ใน synapse และบนผนังเม็ดเลือดแดง และยับยั้ง butyrylcholin esterase ในพลาสมา) ในทางคลินิก จะทำให้เกิดการสะสมของ acetylcholine และมีการกระตุ้น acetylcholine receptors เป็นจำนวน

มากในระบบประสาทอัตโนมัติ สมอง และ neuromuscular junctions ทำให้เกิดกลุ่มอาการ และอาการแสดงดังตารางที่ 1 อาการ และอาการ พิษของคาร์บาเมต มีลักษณะอาการทางคลินิก

คล้ายกับออร์กาโนฟอสเฟต แต่มีแนวโน้มว่า ความรุนแรงและระยะเวลาเป็นพิษน้อยกว่า ออร์กาโนฟอสเฟต²

ตารางที่ 1 . Clinical manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning²⁻⁴

Clinical manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning

Muscarinic (SLUDGE)

Salivation/Sweating	Lacrimation
Urinary incontinence	Diarrhea
Emesis	Miosis
Bradycardia	Bronchorrhoea
Bronchoconstriction	Hypotension
Cardiac arrhythmias : e.g. bradycardia	

Nicotinic

Fasciculations	Tremors
Hypertension	Tachycardia
Muscle weakness with respiratory failure	

Central nervous system

Altered level of consciousness with respiratory failure
Seizures

หลักการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษ คาร์บาเมต ประกอบด้วย การช่วยฟื้นคืนชีพ (basic และ advance life support) การทำความสะอาดร่างกายที่ปนเปื้อนสารพิษ การล้างท้อง ควรทำหลังจากที่ผู้ป่วยมีอาการคงที่ และช่วยฟื้นคืนชีพขั้นพื้นฐาน^{3,5} หลังจากนั้นพิจารณาให้ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) การให้การ รักษาเฉพาะด้วยยาต้านพิษ (antidote) โดยให้ใน

ผู้ป่วยทุกรายที่มีอาการและอาการแสดง ในกรณีที่มีประวัติการได้รับสารพิษแต่ไม่มีอาการ ให้ติดตามผู้ป่วยไปอย่างน้อย 6 ชั่วโมงหลังได้รับสารพิษ ยาต้านพิษที่ใช้ คือ atropine

สำหรับการรักษาด้วย atropine เริ่มให้ตาม ความรุนแรงของอาการ (ความรุนแรงน้อยให้ 1 มิลลิกรัม ความรุนแรงปานกลางให้ 1-2 มิลลิกรัม ความรุนแรงมากให้ 2-3 มิลลิกรัม) จากนั้น

ประเมินที่ 5 นาที ถ้ายังไม่ดีขึ้น แนะนำให้เพิ่มขนาดเท่าตัว ถ้าดีขึ้นให้คงขนาดเดิมไว้ หรือลดขนาดลง³ ติดตามดูการตอบสนองทุก 5 นาที และให้ atropine จนกระทั่งอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 80 ครั้งต่อนาที ความดันโลหิตปกติ และเสมหะ น้ำลายน้อยลง ส่วนหนึ่งมักจะน้อยไปเองในที่สุด ภาวะหัวใจเต้นเร็วกว่าปกติไม่ใช่ข้อห้ามในการให้ atropine แต่ควรระวังระดับระวังถ้าอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 150 ครั้งต่อนาที ในผู้ป่วยอายุมาก หรือมีโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด ควรพิจารณาเป็นราย ๆ ในรายที่ได้ atropine เป็นจำนวนมากแล้วยังไม่ดีขึ้น ให้หยุดยาทางหลอดเลือดดำในอัตรา 10-20 % ของขนาดทั้งหมดที่ทำให้ผู้ป่วยมีสัญญาณชีพคงที่³ โดยส่วนใหญ่มักให้ในขนาด 0.02-0.08 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง มีรายงานการให้ขนาดยารวมเฉลี่ยตั้งแต่ 79.1 ± 62.9 มิลลิกรัม⁴ แต่มีบางรายงานใช้ขนาดสูงถึง 1-3 กรัม^{6,7} ยังไม่มีการศึกษาแบบ randomised control เพื่อศึกษาเปรียบเทียบ ขนาดและรูปแบบการให้ยา atropine ในเรื่องการ loading หรือการให้หยุดอย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ ทำให้มีคำแนะนำที่หลากหลายมากกว่า 30 แบบ⁸ จุดมุ่งหมายของการรักษาคือ ต้องการแก้ไขการทำงานของระบบหัวใจและระบบทางเดินหายใจให้เร็วที่สุด โดยบางการศึกษาชี้ว่า อัตราการเต้นของหัวใจที่มากกว่า 80 ครั้ง/นาที และความดันตัวบนมากกว่า 80 มิลลิเมตรปรอท รวมถึงมีการดีขึ้นของภาวะของหลอดลมตีบ (bronchospasm) และการคั่งของเสมหะ⁸

อาการ และอาการแสดงของการใช้ atropine มากเกินไป คือ มีไข้ สับสนวุ่นวาย และการทำงานของลำไส้ลดลง รวมทั้งมีการคั่งของปัสสาวะ ซึ่งควรหยุดยา 30 - 60 นาที แล้วจึงเริ่มให้ใหม่ในขนาดที่ต่ำกว่าเดิม³

ผู้ป่วยรายนี้เป็นผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับพิษ และมีภาวะพิษของคาร์บาเมตมากจนกระทั่งเกิดการหายใจล้มเหลว และหัวใจหยุดเต้น การรักษาโดยให้ atropine เป็นครั้ง ครั้งละ 0.6 -1.2 มิลลิกรัมทุก 5 -10 นาทีใน 2 ชั่วโมงแรก หลังจากนั้นอาการที่แสดงของภาวะพิษยังไม่ดีขึ้น จึงได้รับการรักษาโดยหยุดยาเข้าสู่หลอดเลือดดำรวม 134.4 มิลลิกรัมใน 24 ชั่วโมง ซึ่งมากกว่าที่มีรายงานไว้โดยทั่วไป โดยที่ผลการรักษา ผู้ป่วยสามารถถอดเครื่องช่วยหายใจ และย้ายออกได้ที่ 48 ชั่วโมง กลับมารับรู้ พุด และเดินได้ตามปกติ

2-PAM (acetylcholinesterase reactivator; Pralidoxime) ทำหน้าที่ reactivate เอนไซม์ acetylcholinesterase โดยการนำหมู่ฟอสเฟตออก ควรให้เมื่อผู้ป่วยมีอาการทาง nicotinic อาการทางกล้ามเนื้อ หรือมีอาการรุนแรงปานกลางขึ้นไป รวมทั้งให้ทุกรายที่ทราบว่าเป็นสารพิษกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต และผู้ป่วยไม่ดีขึ้นหลังได้ atropine ผู้ป่วยที่ทราบแน่ชัดว่าเป็นพิษจากคาร์บาเมต ไม่ต้องให้ 2-PAM ถ้ามีปัญหาการหายใจให้รักษาแบบประคับประคอง โดยทั่วไปจะดีขึ้นใน 48 ชั่วโมง แต่กรณีที่ไม่ทราบแน่ชัดว่าเป็นออร์กาโนฟอสเฟตหรือคาร์บาเมต หรือผสมกัน ไม่ห้ามการให้ 2-PAM ควรเริ่มให้ 2-PAM ภายใน 48 ชั่วโมงหลังการได้รับพิษ⁹

การรักษาตามอาการ เช่น การดูแลผู้ป่วยที่มีอาการชัก หมดสติ การดูดเสมหะ การป้องกัน การสำลัก และที่สำคัญคือการช่วยหายใจในผู้ป่วยที่หายใจเองไม่ได้ ในผู้ป่วยที่มีอาการสับสน (agitated delirium) ซึ่งอาจเกิดได้จากหลายปัจจัย ตั้งแต่ตัวสารพิษเอง ผลข้างเคียงของ atropine ภาวะสมองขาดออกซิเจน การดื่มสุรา แม้ว่าการรักษาโดยทั่วไปจะเป็นการประคับประคอง บางรายอาจจำเป็นต้องใช้ยากกลุ่ม benzodiazepine ที่แนะนำคือ diazepam^{10,11}

ส่วนการรักษาใหม่ ๆ เช่น magnesium sulphate^{12,13}, alpha 2-adrenergic receptor agonist (clonidine)¹⁴, sodium bicarbonate¹⁵, haemodialysis และ haemofiltration¹⁶ ยังไม่มีหลักฐานชัดเจน

ผลการรักษาผู้ป่วยสามารถหายใจได้เอง และถอดท่อช่วยหายใจได้ใน 48 ชั่วโมงหลังจากที่รับไว้ในโรงพยาบาล สามารถรับรู้ และตอบสนองได้ตามปกติ ยกเว้นมีความผิดปกติในการได้ยิน และการเคลื่อนไหว ในลักษณะที่เกร็งเล็กน้อยจากภาวะขาดออกซิเจน และสามารถกลับบ้านได้ในวันที่ 7 หลังจากที่ได้รับไว้ในโรงพยาบาล สาเหตุของอาการไข้ไม่สามารถระบุได้ว่าเกิดจากผู้ป่วยรายนี้ได้รับ atropine มากเกินไป เพราะไม่พบภาวะหัวใจเต้นเร็ว หรือท้องอืด ซึ่งเป็นอาการแสดงร่วมของการใช้ atropine มากเกินไป

ในส่วนของความผิดปกติของการได้ยิน และการเกร็งของกล้ามเนื้อแขนขาขณะเดิน อาจเป็นส่วนหนึ่งของกลุ่มอาการ intermediate syndrome

ซึ่งพบกล้ามเนื้ออ่อนแรง (proximal muscle weakness) และเส้นประสาทสมองผิดปกติ (cranial nerve palsies) มักเกิดขึ้นในช่วงวันที่ 1-4 และหายเองได้ในวันที่ 4-18 และอาจพบความผิดปกติของเส้นประสาทส่วนปลาย (delayed polyneuropathy) ที่เริ่มเกิดตั้งแต่วันที่ 7-14 รวมถึงมีอาการของากลุ่มการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ (cog wheel rigidity, parkinsonism) และความผิดปกติของการได้ยิน และการทรงตัว (ototoxicity)^{17,18}

โดยทั่วไปภาวะพิษคาร์บาเมตมีอาการไม่รุนแรง ส่วนใหญ่ที่เสียชีวิต หรือมีอาการหนักพบในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคหัวใจ ส่วนการรับพิษร่วมกับสุรานั้นอาจทำให้การสังเกตอาการ และระดับความรู้สึกตัวอาจไม่ชัดเจนทำให้การรักษาล่าช้า สิ่งสำคัญที่จำเป็นต้องทราบคือผู้ป่วยได้รับพิษมาได้อย่างไร ไม่ว่าจะเป็นการฆ่าตัวตาย การได้รับบังเอิญจากการประกอบอาชีพ หรือเมาสุรา เพื่อจะได้ให้คำแนะนำและป้องกันการเกิดซ้ำต่อไป

กรณีผู้ป่วยรายนี้ ญาติให้ประวัติได้เร็ว ถูกต้อง เจ้าหน้าที่แผนกอุบัติเหตุและฉุกเฉินสามารถช่วยเหลือเรื่องของ basic และ advance life support ได้รวดเร็ว มีประสิทธิภาพ จนทำให้สามารถแก้ไขปัญหาทางเดินหายใจ และหัวใจในเบื้องต้นได้เร็ว สามารถรักษาเฉพาะเจาะจงด้วย atropine การให้ atropine แบบเป็นครั้ง ๆ แล้วภาวะ secretion ยังมากอยู่ และไม่สามารถแก้ไขภาวะของพิษได้ การตัดสินใจให้ atropine ขนาดสูงแบบต่อเนื่องได้อย่างรวดเร็ว และเพียง

พอ จนสามารถแก้ไขได้อย่างมีประสิทธิภาพ รวมทั้งมีการรักษาแบบประคับประคองอย่างในหอผู้ป่วยหนักอย่างใกล้ชิด

สรุป

การดูแลรักษาภาวะพิษจากคาร์บาเมต จำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยได้อย่างทัน่วงที่ การรักษาที่เน้นการช่วยฟื้นคืนชีพขั้นพื้นฐานแบบ หลักการรักษาพิษทั่วไป รวมไปถึงการให้การ รักษาที่เฉพาะด้วย atropine อย่างรวดเร็ว เพียงพอ การรักษาภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้น สามารถลดอัตราการตาย และความพิการใน ผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากคาร์บาเมตได้

เอกสารอ้างอิง

- Peter JV, John G. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008;371:2170-1.
- Roberts DM, Aaron CK. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMJ* 2007;334:629-34.
- Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008; 371:597-607.
- Sungur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care* 2001;5:211-5.
- Li Y, Tse ML, Gawarammana I, Buckley N, Eddleston M. Systematic review of controlled clinical trials of gastric lavage in acute organophosphorus pesticide poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47:179-92.
- Bhattarai MD, Singh DL, Chalise BS, Koirala P. A case report and overview of organophosphate (OP) poisoning. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2006;4:100-4.
- LeBlanc FN, Benson BE, Gilg AD. A severe organophosphate poisoning requiring the use of an atropine drip. *J Toxicol Clin Toxicol* 1986;24:69-76.
- Eddleston M, Buckley NA, Cheeketts H, Senarathna L, Mohamed F, Sheriff MH, et al. Speed of initial atropinisation in significant organophosphorus pesticide poisoning--a systematic comparison of recommended regimens. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42: 865-75.
- Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 2003;349:1647-55.
- Dickson EW, Bird SB, Gaspari RJ, Boyer EW, Ferris CF. Diazepam inhibits organophosphate-induced central respiratory depression. *Acad Emerg Med* 2003;10:1303-6.
- Murphy MR, Blick DW, Dunn MA, Fanton JW, Hartgraves SL. Diazepam as a treatment for nerve agent poisoning in primates. *Aviat Space Environ Med* 1993;64:110-5.

12. Singh G, Avasthi G, Khurana D, Whig J, Mahajan R. Neurophysiological monitoring of pharmacological manipulation in acute organophosphate (OP) poisoning. The effects of pralidoxime, magnesium sulphate and pancuronium. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107:140-8.
13. Pajoumand A, Shadnia S, Rezaie A, Abdi M, Abdollahi M. Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. *Hum Exp Toxicol* 2004;23:565-9.
14. Liu WF. A symptomatological assessment of organophosphate-induced lethality in mice: comparison of atropine and clonidine protection. *Toxicol Lett* 1991;56:19-32.
15. Roberts D, Buckley NA. Alkalinisation for organophosphorus pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD004897.
16. Peng A, Meng FQ, Sun LF, Ji ZS, Li YH. Therapeutic efficacy of charcoal hemoperfusion in patients with acute severe dichlorvos poisoning. *Acta Pharmacol Sin* 2004;25:15-21.
17. Karalliedde L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia* 1999;54:1073-88.
18. Singh S, Sharma N. Neurological syndromes following organophosphate poisoning. *Neurol India* 2000;48:308-13.