

Paracetamol Toxicity

ภก.ทรงพล ศรีนวล *

พาราเซตามอล เป็น ยาแก้ปวดแก้ไอ ที่มีใช้กันอย่างแพร่หลายในประเทศไทยและในทั่วโลก และเป็นยาที่สามารถหาซื้อได้ง่าย ประชาชนทั่วไปสามารถเข้าถึงยาได้อย่างง่ายดาย แต่เพราะความสามารถเข้าถึงได้ง่าย คนก็มักจะมองข้ามความปลอดภัยของการใช้ยาดังกล่าวไป หลายคนคิดว่า กินพาราเซตามอล (หรือยาแก้ปวดที่ชาวบ้านเรียกกัน) กินเกินก็ไม่เป็นไร ก็ไม่เห็นมีอะไรเกิดขึ้น แต่คุณรู้หรือไม่ว่า “นั่นเป็นความคิดที่ผิด” เพราะอย่างที่คำกล่าวของพาราเซลซัส (Paracelsus) กล่าวไว้ว่า “สารทุกชนิดเป็นพิษและไม่มีสารใดที่ไม่เป็นพิษ” ดังนั้น ยาแก้ปวดลดไข้พาราเซตามอลที่ใครหลายคนคิดว่าปลอดภัย จริงแล้ว มันมีความเป็นพิษถ้าใช้อย่างไม่ถูกต้อง

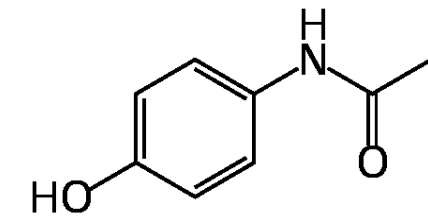
Paracetamol

Paracetamol มีชื่อเรียกสามัญคือ Acetaminophen ซึ่งมีโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 1 จัดอยู่ในกลุ่มของยาแก้ปวดลดไข้ (Analgesic and Antipyretic) โดยกลไกของการออกฤทธิ์ยังไม่เป็นที่ชัดเจน แต่อาจสรุปคร่าวๆได้ว่า ในฤทธิ์ลดไข้ นั้น เกิดจากการยับยั้งศูนย์ควบคุมเกี่ยวกับอุณหภูมิที่บริเวณสมองส่วน Hypothalamus ส่วนกลไกในการลดอาการปวดนั้นจะเกี่ยวข้องกับการยับยั้งการนำของกระแสประสาทที่เกี่ยวข้องกับความเจ็บปวด อย่างไรก็ตาม มีการเสนอกลไกเรื่องของการเกี่ยวข้องกับ การเป็น weak inhibitor ในกระบวนการสังเคราะห์ prostaglandin ซึ่งมีผลต่อการสร้างเอ็นไซม์ที่เกี่ยวข้อง ในกระบวนการเจ็บปวดหรือการอักเสบ อย่างไรก็ตาม กลไกการออกฤทธิ์ของพาราเซตามอลยังต้องมีการศึกษาต่อไป

ข้อบ่งใช้ของยาพาราเซตามอลอย่างที่รู้กันทั่วไปก็คือ ใช้เป็นยาแก้ปวดลดไข้ในเด็กและผู้ใหญ่ รวมถึงเป็นยาเลือกอันดับแรก (1st choice) ในการรักษาอาการปวดจากอาการข้อเสื่อม (Osteoarthritis) โดยขนาดของเด็กอายุ 1 – 3 เดือน คือ 30 mg/kg ทุก ๆ 8 ชั่วโมง แต่ไม่เกิน 60 mg/kg/day เด็กอายุ 3 เดือนถึง 1 ปี ใช้ขนาด 60 – 120 mg ทุก 4 – 6 ชั่วโมง แต่ไม่เกินวันละ 4 ครั้ง เด็กอายุ 1 – 5 ปี 120-250 mg ทุก 4 – 6 ชั่วโมง ไม่เกิน 4 ครั้งใน 24 ชั่วโมง ส่วนเด็กอายุ 6 – 12 ปี ให้ขนาด 250 – 500 mg ทุก 4 – 6 ชั่วโมง แต่ไม่เกิน 4 ครั้งใน 24 ชั่วโมง ส่วนในผู้ใหญ่จะใช้ขนาด 500 – 1,000 mg ทุก 4 – 6 ชั่วโมง แต่ไม่เกิน 4,000 mg ต่อวัน ซึ่งสรุปดังแสดงในตารางที่ 1

* เกษัชกร หน่วยนิติพิษวิทยา ฝ่ายนิติเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

อาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้จากรับประทานยาพาราเซตามอล ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ผื่นแพ้ หรือเกิดอาการที่ไต ทำให้เกิด acute renal tubular necrosis แต่อาการที่เกิดรุนแรงนั้นเกิดได้ไม่บ่อยแต่รุนแรงเช่นองค์ประกอบต่างๆ ในเลือดคลดลง (blood dyscrasia) หรือเกิดตับวาย (liver failure) จนถึงแก่ชีวิตได้ หรืออาจเกิดอาการแพ้รุนแรงถึงขั้นเกิด Steven Johnson's Syndrome (SJS) หรือ Toxic epidermal necrolysis (TEN) ได้เช่นกัน



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างของพาราเซตามอล^[7]

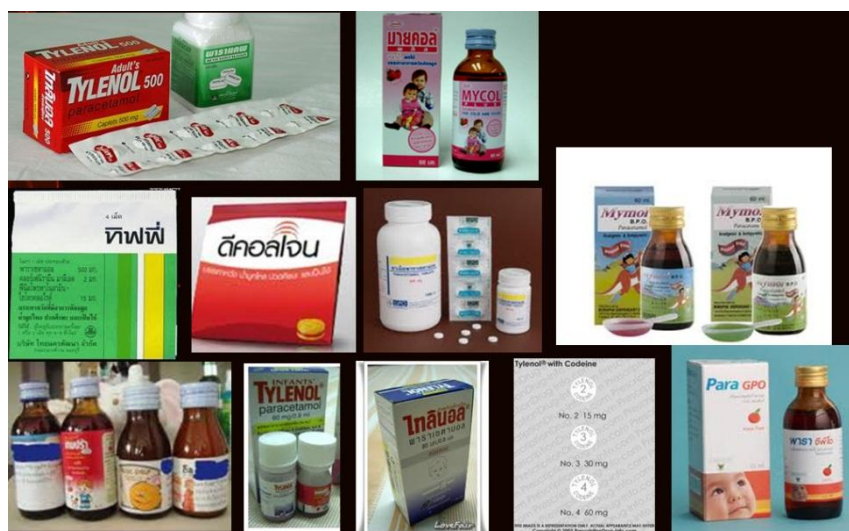
ตารางที่ 1 ตารางแสดงขนาดยาพาราเซตามอลปกติและขนาดยาที่ไม่ควรได้รับเกินในแต่ละช่วงอายุ^[6]

อายุของผู้ป่วย	ขนาดยาที่ควรได้รับ	ไม่ควรเกิน
1 – 3 เดือน	30 mg/kg ทุก 8 ชั่วโมง	60 mg/kg/day
3 เดือน – 1 ปี	60 – 120 mg ทุก 4 – 6 ชั่วโมง	ไม่เกิน 4 ครั้งต่อวัน
1 – 5 ปี	120 – 250 mg ทุก 4 – 6 ชั่วโมง	ไม่เกิน 4 ครั้งต่อวัน
6 – 12 ปี	250 – 500 mg ทุก 4 – 6 ชั่วโมง	ไม่เกิน 4 ครั้งต่อวัน
ผู้ใหญ่	500 – 1,000 mg ทุก 4 – 6 ชั่วโมง	ไม่เกิน 4,000 mg ต่อวัน

ตัวอย่างยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

พาราเซตามอลเป็นยาที่จำหน่ายอย่างกว้างขวาง ไม่ว่าจะเป็นที่ในประเทศไทย และในต่างประเทศ ซึ่งยี่ห้อที่จำหน่ายมีมากกว่า 60 ยี่ห้อในประเทศไทย และมากกว่า 400 ยี่ห้อทั่วโลก โดยมีทั้งที่อยู่ในรูปแบบยาเม็ด คือเป็นตัวยาพาราเซตามอลอย่างเดียว ขนาด 325, 500 mg และยาผสมซึ่งอาจจะผสมกับยาด้านฮิสตามีน เช่น คลอเฟนิรามีน บรอมเฟนิรามีน หรือยาแก้ไอ เช่น โคเดอีน หรือ กัวเฟนิซีน

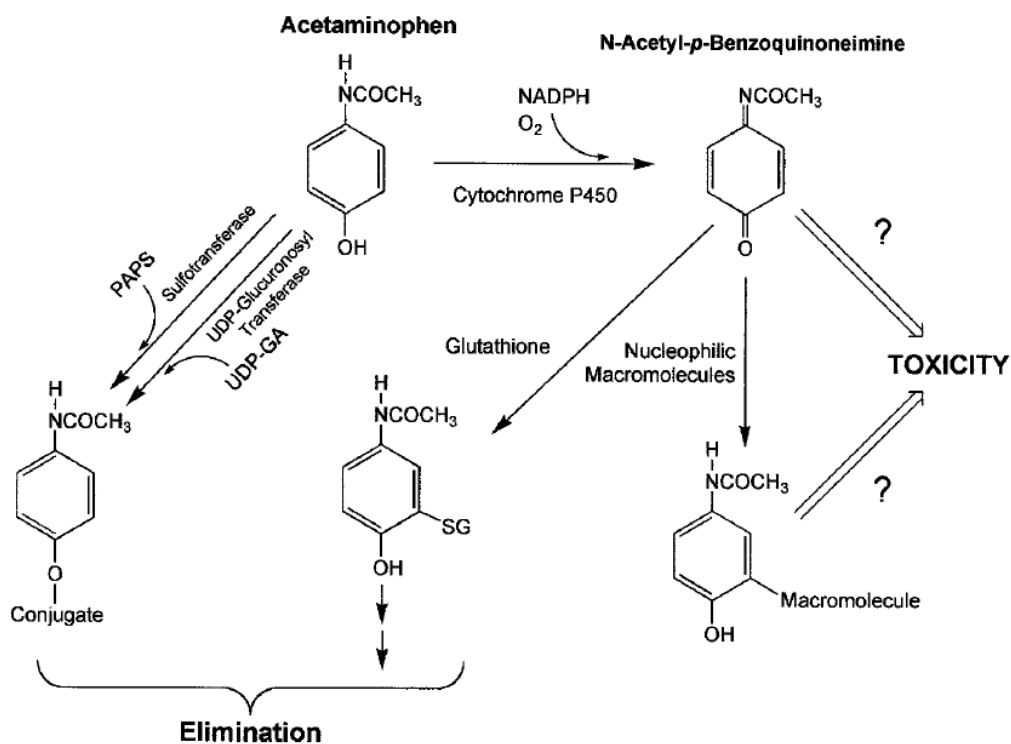
รูปแบบของเภสัชภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมีหลากหลาย ได้แก่ ยาเม็ด ยาน้ำเชื่อม ยาน้ำแขวนตะกอน ยาน้ำอัดรวมถึงในต่างประเทศจะมีในรูปแบบยาเหน็บทวารด้วย ซึ่งยี่ห้อที่ได้รับความนิยมในประเทศไทย เช่น Tylenol[®], Sara[®], Paracetamol GPO[®] หรือในรูปแบบยาผสม เช่น Tiffy[®], Decolgen[®] ซึ่งผสมยาด้านฮิสตามีน หรือ Tylenol[®] with Codeine ซึ่งผสมยาแก้ไอ ซึ่งตัวอย่างยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 ตัวอย่างเภสัชภัณฑ์ของพาราเซตามอลที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ความเป็นพิษของพาราเซตามอล

การเกิดพิษจากการรับประทานยาพาราเซตามอลถือเป็นพิษจากยาหรือเภสัชภัณฑ์ที่เกิดได้บ่อยที่สุดในปัจจุบัน ซึ่งจะเกิดขึ้นทั้งโดยความตั้งใจหรือการรับประทานยาเกิน โดยไม่ตั้งใจก็ได้ โดยความเป็นพิษของพาราเซตามอลจะทำให้เกิดอาการได้ตั้งแต่คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง และความเป็นพิษสำคัญที่ทำให้เกิดการเสียชีวิตคือ Hepatic Necrosis

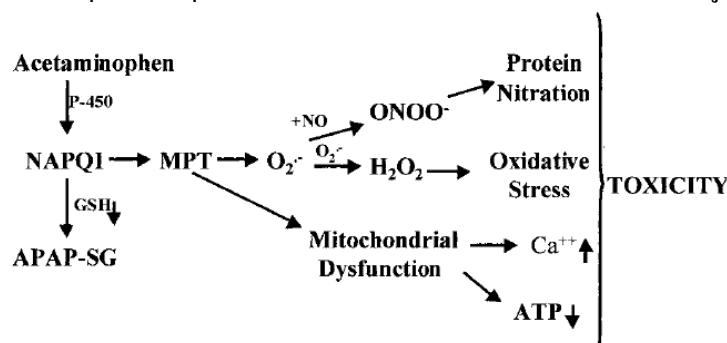


รูปที่ 3 กลไกการกำจัดออกจากร่างกายและการเกิดเมตาบอไลต์ที่เป็นพิษของพาราเซตามอล^[2]

จากรูปที่ 3 จะเห็นว่าโดยปกติแล้ว ร่างกายจะมีความสามารถและกลไกในการกำจัดออกของยาพาราเซตามอลอยู่แล้ว ซึ่งจะผ่าน Glucoronide conjugation และ Sulfation จะได้สารซึ่งอยู่ในรูปที่หมดฤทธิ์ (Inactive metabolite) ขับออกทางปัสสาวะ อย่างไรก็ตาม หากความสามารถในการขับออกของร่างกายลดลง หรือมีปริมาณพาราเซตามอลที่เพิ่มขึ้น อาจทำให้เกิดสารที่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ได้ ซึ่งได้แก่ N-Acetyl-p-Benzoquinoneimine (NAPQI) ซึ่งมีความสามารถในการทำให้เกิดความเสียหายต่อระดับเซลล์มาก แต่หากมีในปริมาณที่ไม่มาก ร่างกายก็จะมีกระบวนการในการกำจัดออกโดยคอนจูเกตกับ Glutathione และขับออกทางปัสสาวะเช่นกัน แต่ถ้ามีมากเกินไป ร่างกายก็จะไม่สามารถกำจัดออกได้ NAPQI ก็จะไปจับกับ Nucleophilic Macromolecule เช่น เยื่อหุ้มเซลล์ นิวเคลียส หรือส่วนประกอบอื่นๆ ในเซลล์ได้ ซึ่งก่อให้เกิดความเสียหายต่อเซลล์ จนเป็นสาเหตุของการเกิดความเสียหายของอวัยวะต่าง ๆ เช่น ตับ ได้

กลไกการเกิดพิษของพาราเซตามอล

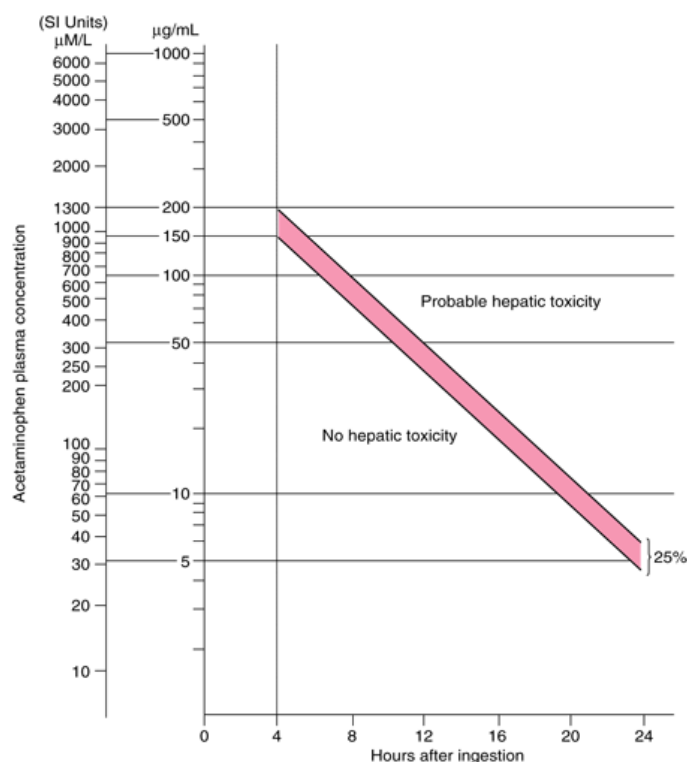
พาราเซตามอลนั้น ระดับยาที่อยู่ในระดับปกติ หรืออยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์และรูปดั้งเดิม จะไม่ก่อให้เกิดพิษ แต่เมื่อไหร่ก็ตามที่ร่างกายไม่สามารถกำจัดออกได้หมด หรือระดับยามีมากเกินไป ก็จะทำให้เกิด Reactive metabolite ที่ทำให้เกิดพิษได้ คือ NAPQI โดยกลไกนั้น จะเกิดจากการที่เซลล์ของร่างกายถูกทำลาย เนื่องจากการยับยั้งการทำงานของระบบการหายใจระดับเซลล์ ทำให้การสังเคราะห์พลังงานไม่เกิดขึ้น เซลล์ก็ตายลงในที่สุด นอกจากนี้ ยังเกิดพิษจากการที่ NAPQI มีความสามารถในการเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้าง Superoxide และ Peroxynitrite radical ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระจำนวนมาก ส่งผลให้เซลล์เกิดภาวะ Oxidative Stress และเกิด Protein Nitration โดยเป็นภาวะที่ไม่เหมาะสมต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ ทำให้เซลล์ตายลงได้ อย่างไรก็ตาม นอกเหนือจากสองกลไกที่ผ่านมาแล้ว ยังมีกลไกต่อเนื่องเมื่อเซลล์มีความผิดปกติ จึงเหนี่ยวนำให้เกิดการหลั่งสารสื่อที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น IL-1, TNF- α ซึ่งมีผลต่อการทำลายเซลล์ จึงส่งผลให้อวัยวะที่ได้รับพิษจากพาราเซตามอลเช่น ตับ มีจำนวนเซลล์ที่ลดลง มีการอักเสบที่เพิ่มมากขึ้น มีความสามารถในการทำงานที่ลดลง ส่งผลให้อวัยวะดังกล่าวล้มเหลว และผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากพาราเซตามอลเสียชีวิตในที่สุด โดยสรุปกลไกการเกิดพิษของพาราเซตามอล เป็นดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 กลไกความเป็นพิษของพาราเซตามอล^[2]

การรักษาการเกิดพิษจากพาราเซตามอล

เมื่อผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาล ภายใน 24 ชั่วโมง ควรทำการล้างท้องเพื่อลดการดูดซึมพาราเซตามอล และให้การรักษาแบบประคับประคอง (Supportive treatment) ก่อน แล้วเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับยาในเลือดเพื่อ ดูโอกาสการเกิดความเสียหายต่อเซลล์ตับ ซึ่งประเมิน โดยใช้ Rumack-Matthew treatment nomogram ดังแสดงในรูปที่ 5 ซึ่งหากเจาะเลือดตรวจระดับยาในกระแสเลือดแล้วได้ค่าอยู่เหนือเส้น (>200 ug/ml) แปลว่า อาจเกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ตับได้ แต่หากต่ำกว่า 100 ug/ml แปลว่าระดับยาดังกล่าว ไม่ก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ตับ อย่างไรก็ตาม nomogram นี้จะใช้กับการรับประทานในขนาดสูง ๆ ครั้งเดียว (Acute ingestion) เท่านั้น



รูปที่ 5 Rumack-Matthew treatment nomogram^[8]

Antidote หรือยาต้านพิษที่ใช้เป็นหลักในการรักษาผู้ที่ได้รับพาราเซตามอลเกินขนาดจนเกิดพิษ ได้แก่ N-acetylcysteine (NAC) ซึ่งมีอยู่ใน 2 รูปแบบทางเภสัชภัณฑ์ ได้แก่ ชนิดเม็ดฟู่ (effervescent tablets) ขนาด 600 mg ผสมน้ำรับประทาน (NAC[®] long) ส่วนแบบฉีด มีขนาด 5 g ในสารละลาย 25 ml (Hidonac[®] infusion)

หลักเกณฑ์และขนาดในการให้ยาต้านพิษ

เมื่อไหร่ก็ตามคนไข้มีประวัติการรับประทานพาราเซตามอลเกินขนาด เมื่อตรวจระดับยาในกระแสเลือดภายใน 4 ชั่วโมงแล้วเกิน 200 ug/ml หรือมีระดับ AST, ALT เกินค่าปกติ หรือมีทั้งสองอย่าง ควร

เริ่มต้นให้ NAC ในทันที ส่วนในกรณีที่รับประทานยาในรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น (extended release tablets) ควรใช้ระดับยาในกระแสเลือดเทียบกับ Rumack-Matthew treatment nomogram ดังนี้

1. หากระดับพาราเซตามอลในกระแสเลือดที่ 4 ชั่วโมงมากกว่า 200 ug/ml และ/หรือมี ASTหรือ ALT ที่สูงขึ้น สั่งจ่าย NAC ในทันที เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการได้รับผลกระทบต่อดับจากพิษของพาราเซตามอลแล้ว
2. หากระดับพาราเซตามอลในกระแสเลือดที่ 4 ชั่วโมงน้อยกว่า 200 ug/ml ให้ติดตามระดับยาในกระแสเลือดที่ 6 ชั่วโมง หากมากกว่า 200 ug/ml แล้ว ควรสั่งจ่าย NAC ในทันที

ซึ่งการบริหาร NAC ในการเป็นยาด้านพิษที่เกิดจากพาราเซตามอล เป็นดังนี้

1. หากผู้ป่วยสามารถรับประทานได้ หรือให้ผ่านทางสายยาง จะให้ในรูปแบบรับประทาน 1,330 mg/kg ภายใน 72 ชั่วโมง แบ่งออกเป็น Loading dose ขนาด 35 mg/kg/h เป็นเวลา 4 ชั่วโมง และ Maintenance dose ทั้งหมด 17 ครั้ง โดยห่างกันครั้งละ 4 ชั่วโมง และให้ในขนาด 17.5 mg/kg/h
2. หากให้ในรูปแบบยาฉีดเข้าเส้นเลือด จะให้ในขนาด 300 mg/kg แบ่งออกเป็น 3 ครั้ง ครั้งแรก จะให้ในขนาด 150 mg/kg ภายใน 15 นาที – 1 ชั่วโมง จากนั้น ครั้งที่สอง จะให้ขนาด 12.5 mg/kg/h เป็นเวลา 4 ชั่วโมง และครั้งที่สามจะให้ในขนาด 6.25 mg/kg/h เป็นเวลา 16 ชั่วโมง

การติดตามการดำเนินของการเกิดพิษจากพาราเซตามอล

1. หากเป็นผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่ สามารถติดตามได้จากระดับพาราเซตามอลในกระแสเลือด และค่า AST, ALT ที่มีค่าสูงขึ้น ซึ่งเป็นค่าเอ็นไซม์ของตับที่บ่งบอกภาวะที่เกิดการอักเสบหรือการได้รับผลกระทบของตับจากพิษของพาราเซตามอล
2. หากเป็นผู้ที่เสียชีวิต สามารถติดตามได้จากประวัติเดิมของผู้ป่วย การย้อมสีชิ้นเนื้อในส่วนของตับ การตรวจหาจากตัวอย่างอาหารในกระเพาะด้วยวิธี Thin Layer Chromatography (หากพบพาราเซตามอลจะให้สีม่วงเมื่อสเปรย์ด้วยสารละลาย $FeCl_3$ และทับด้วยสารละลาย $K_3Fe(CN)_6$) หรือใช้วิธี Solid-phase Extraction (SPE) และฉีดเข้าเครื่อง HPLC หรือ LC/MS แต่อย่างไรก็ตาม การติดตามในผู้เสียชีวิตต้องขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ได้รับพิษด้วย เพราะหากเป็นการรับประทานจำนวนมากแล้ว เสียชีวิตภายใน 24 ชั่วโมง อาจพอที่จะตรวจพบได้ทั้งในเลือดและในตัวอย่างอาหารจากกระเพาะอาหารตาม Rumack-Matthew treatment nomogram หากเกินกว่านั้น อาจตรวจไม่พบ

สรุป

พาราเซตามอล ยาสามัญประจำบ้านทั่วไปที่ใครหลายคนคิดว่าปลอดภัย วันนี้ไม่ปลอดภัยอีกแล้ว ในขนาดที่มากเกินไป อาจก่อให้เกิดพิษร้ายแรงจนถึงขั้นเสียชีวิตได้ ซึ่งกลไกการเกิดพิษ เกิดจากการเกิด Oxidative stress และ การไม่สามารถทำงานได้ของเซลล์ ซึ่งส่งผลกระทบต่ออวัยวะสำคัญได้แก่ ตับ แต่อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วย N-acetylcysteine อย่างทันทั่วถึง ก็สามารถช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดพิษที่รุนแรงขึ้นได้ นอกจากนี้การติดตามการดำเนินของอาการจากการได้รับพิษก็เป็นสิ่งสำคัญ เพื่อลดโอกาสในการเสียชีวิตจากพาราเซตามอล

References

1. Rumack BH, Bateman DN. **Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present and future.** Clin Toxicol (Phila). 2012 Feb;50(2):91–8.
2. James LP, Mayeux PR, Hinson JA. **Acetaminophen-induced hepatotoxicity.** Drug Metab. Dispos. 2003 Dec;31(12):1499–506.
3. Graham GG, Scott KF. **Mechanism of action of paracetamol.** Am J Ther. 2005 Feb;12(1):46–55.
4. Rowden AK, Norvell J, Eldridge DL, Kirk MA. **Updates on acetaminophen toxicity.** Med. Clin. North Am. 2005 Nov;89(6):1145–59.
5. Fauci AS et al. **Haririson’s Principles of Internal medicine.** 17th ed. McGraw-Hill. 2008.
6. **Paracetamol Full Prescribing Information, Dosage & Side Effects | MIMS.com USA** [Internet]. 2010 [cited 2012 Jun 18]. Available from: <http://www.mims.com/USA/drug/info/paracetamol/?type=full&mttype=generic>.
7. **Paracetamol - Wikipedia, the free encyclopedia** [Internet]. [cited 2012 Jun 18]. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Paracetamol>.
8. **Acetaminophen Poisoning: Poisoning: Merck Manual Professional** [Internet]. [cited 2012 Aug 18]. Available from: http://www.merckmanuals.com/professional/injuries_poisoning/poisoning/acetaminophen_poisoning.html