



รายงานผู้ป่วย

Case Report

กรณีศึกษา : ภาวะ ventricular fibrillation ในผู้ป่วยที่ได้รับ ยา ergotamine

อุกฤษฏ์ อุเทนสุด พ.บ. ว.ว. อายุรศาสตร์ บธ.ม.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเวชการุณย์รัศมี สำนักการแพทย์ กรุงเทพมหานคร

บทคัดย่อ

ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ergotamine เกินขนาดหรือได้รับยา ergotamine ร่วมกับยาที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยา 2 ชนิด จนทำให้การดูดซึมของยาเพิ่มมากขึ้นกว่าปกติ จะมีผลทำให้ยา ergotamine สามารถออกฤทธิ์ได้นานขึ้น จนเกิดภาวะที่เรียกว่า ergotism ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง โดยอาการที่เกิดขึ้นจะเกี่ยวข้องกับการที่เส้นเลือดส่วนปลายเกิดการหดตัวจนทำให้อวัยวะต่าง ๆ ขาดเลือดไปเลี้ยง ซึ่งจะทำให้มีอาการและอาการแสดงหลายรูปแบบ เช่น มือเท้าเย็นจากการขาดเลือดไปเลี้ยง ภาวะเส้นเลือด สมองตีบ และภาวะหัวใจขาดเลือด เป็นต้น สำหรับกรณีศึกษาที่นำเสนอนี้เป็นผู้ป่วยชายอายุ 18 ปี ที่มีประวัติกินยา ergotamine จำนวน 7 เม็ด ภายใน 24 ชั่วโมงที่เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะซึ่งได้รับการช่วยชีวิตด้วยการทำ CPR นานถึง 90 นาที ก่อนจะเสียชีวิต

จากการทบทวนกรณีศึกษาที่มีการตีพิมพ์เกี่ยวกับภาวะ ergotism ที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจขาดเลือด หัวใจเต้นผิดจังหวะ (ventricular fibrillation) และเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน พบว่า มีเพียงแค่ 2 ราย ซึ่งไม่มีรายใดเสียชีวิต แต่รายนี้เป็นผู้ป่วยรายแรกที่มีการรายงานการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (ventricular fibrillation) หลังได้รับยา ergotamine อย่างไรก็ตามผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้รับการชันสูตรพลิกศพ เพื่อยืนยันสาเหตุการเสียชีวิตที่แน่นอน

คำสำคัญ: เส้นเลือดส่วนปลายหดตัว ไมเกรน หัวใจเต้นผิดจังหวะ



รายงานผู้ป่วย

Case Report

Case report : Ventricular fibrillation in patient who received ergotamine

Ukris Utensute M.D., MBA

Department of Medicine, Wetchakarnrasm Hospital, Medical Service Department, Bangkok

Abstract

Patients who received ergotamine overdose or who had a drug that can cause drug-interaction with ergotamine may have ergotism. Ergotism is a serious complication that has many effects on blood vessels especially peripheral artery. This condition may presents in various types of symptom and sign including limb ischemia, cerebral ischemia and coronary ischemia etc. This case is 18 year old male with a history of taking ergotamine for 7 tabs in 24 hours. He presented to an emergency room with sudden unconsciousness and cardiac arrest, his EKG showed ventricular fibrillation. He died after 90 minutes of cardiopulmonary resuscitation.

There are 2 cases report of ergotamine overdose which related to coronary ischemia cases, ventricular fibrillation and myocardial infarction but none of them are dead. This case is the first case report of a dead patient from ergotamine related ventricular fibrillation. However the autopsy was not done to confirm the definite diagnosis in this patient.

Keywords: ergotism, migraine, ventricular fibrillation

บทนำ

ยากกลุ่ม ergotamine ใช้รักษาอาการปวดศีรษะไมเกรน ปวดศีรษะคลัสเตอร์ และอาการตกเลือดหลังคลอดมานานนับศตวรรษ โดยยากกลุ่มนี้มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว สำหรับพยาธิสรีรวิทยาของการเกิด หลอดเลือด หดตัวค่อนข้างซับซ้อนและมีหลายกลไก ซึ่งเป็นผลมาจาก 5-HT, dopamine, alpha-adrenergic agonist alpha-adrenergic antagonist และ prostaglandin^{1,3} ที่มีผลต่อเส้นเลือดแดงและเส้นเลือดดำ สำหรับยา ergotamine (ergotamine tartate 1 mg + caffeine 100 mg) ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยนั้น ปัจจุบันมีชื่อทางการค้าหลายชนิด ได้แก่ Cafergot, Tofago, Avamigran และ Poligot-CF เป็นต้น โดยขนาดยาที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแนะนำให้ใช้ เพื่อรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรน คือ ขนาดเริ่มต้น 2 เม็ด และครั้งละ 1 เม็ด หากอาการไม่ดีขึ้นใน 30 นาที แต่ไม่เกินวันละ 6 เม็ด ขนาดสูงสุดไม่เกิน 10 เม็ดต่อสัปดาห์

ergot เป็นผลิตภัณฑ์จาก parasitic fungus ที่มีชื่อว่า *Claviceps purpurea*¹ การกิน ergotamine tartate ในปริมาณที่มากเกินไป จะทำให้เกิดภาวะ ergotism ได้ ภาวะนี้มีชื่อเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า Saint Antony's fire²

ergotism เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงซึ่งพบได้ในผู้ป่วยที่กินยา ergotamine เกินขนาดอย่างไรก็ตาม มีรายงานในผู้ป่วยที่กินยาขนาดน้อย ๆ แต่เกิดภาวะ ergotism ได้ เพราะเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยาชนิดอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับ^{3,4} ซึ่งอาการดังกล่าว ได้แก่ vasospasm (ischemia of extremities, myocardial infarction), neurological side effects (ปวดศีรษะ อาการทางจิตเวช) คลื่นไส้ อาเจียน ตะคริว อุจจาระร่วง แผลที่ลำไส้ตรง (rectal ulcer) และลำไส้ตรงตีบ (rectal stenosis)⁵ เป็นต้น

สาร ergot alkaloid จะถูก metabolize ที่ตับโดย cytochrome P-450 (CY-3A4)^{1,4,6} ส่วน caffeine ที่เป็น

ส่วนประกอบของยาจะช่วยให้ ergotamine ละลายน้ำได้ดีขึ้น เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการดูดซึมของยา ซึ่งยาหลาย ๆ ชนิด ก็ metabolize ผ่าน cytochrome P-450 (CYP-3A4) เช่นเดียวกัน เพราะฉะนั้นจึงเป็นสาเหตุของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยา ทำให้เกิดผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ของยา ergotamine กับยาดังอื่น ๆ ซึ่งได้แก่ ยากลุ่ม macrolide, heparin, diltiazem, cyclosporine, itraconazole เป็นต้น นอกจากนี้ยาที่ใช้กับผู้ป่วย HIV กลุ่ม protease inhibitors ก็เริ่มมีรายงานปฏิกิริยาระหว่างกันกับยา ergotamine โดยที่ protease inhibitors จะเป็นตัวยับยั้ง enzyme cytochrome P-450 (CYP- 3A4) ส่งผลให้ ergotamine มีฤทธิ์ที่ยาวนานมากขึ้น^{7,8}

สำหรับตัวอย่างกรณีศึกษาที่นำเสนอนี้ เป็นกรณีที่เกิดขึ้นไม่บ่อยแต่สามารถเกิดขึ้นได้ ถ้าผู้ป่วยขาดความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับการใช้ยา ergotamine ที่ถูกต้อง ซึ่งกรณีศึกษาผู้ป่วยรายนี้รวมทั้งการค้นคว้า ข้อมูลเพิ่มเติมจะช่วยให้แพทย์มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์จากยา ergotamine มากขึ้น

กรณีศึกษาผู้ป่วย

ผู้ชายไทยโสด อายุ 18 ปี เชื้อชาติไทย ภูมิลำเนาหนองบัวลำภู อาชีพนักเรียน ปกติแข็งแรงดี มีประวัติปวดศีรษะเป็น ๆ หาย ๆ ซั้อย่างปวดศีรษะไมเกรนกินเองเป็นประจำ

อาการสำคัญ

ถูกนำส่งโรงพยาบาลโดยเพื่อนร่วมห้องพัก ด้วยอาการหมดสติไม่รู้สีกตัว 5 นาที ก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน

7 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมาฝึกงานที่โรงงานแห่งหนึ่งในกรุงเทพมหานคร

2 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการปวดศีรษะ จึงไปขอรับยาที่โรงพยาบาลประจำโรงงาน ที่ผู้ป่วย

ฝึกงาน พยาบาลได้จ่ายยา ergotamine tartate 1 mg ผสมกับ caffeine 100 mg และ paracetamol มากิน

1 วันก่อนมาโรงพยาบาล อาการปวดศีรษะไม่ทุเลา จึงได้กินยา ergotamine ต่อเนื่องซึ่งทราบจากเพื่อนที่พักอยู่ด้วยกันว่าผู้ป่วยได้กินยา ergotamine ไปทั้งหมด 6 เม็ดในช่วง 24 ชั่วโมงที่ผ่านมา

15 นาทีก่อนมาโรงพยาบาลอาการปวดศีรษะไม่ทุเลาผู้ป่วยจึงกินยา ergotamine ซ้ำอีก 1 เม็ด (รวมทั้งหมดเป็น 7 mg/day)

5 นาทีก่อนมาโรงพยาบาลผู้ป่วยมีอาการเกร็งตาเหลือกและหมดสติ เพื่อนจึงนำส่งโรงพยาบาล

ประวัติส่วนตัว

ประวัติการรักษา ผู้ป่วยซื้อยาแก้ปวดกินเองตามร้านขายยามาตลอด เพื่อนให้ข้อมูลว่าเป็นยารักษา อาการปวดศีรษะไม่เกรนชนิดเดียวกับที่ได้รับจากห้องพยาบาล ซึ่งก่อนหน้านี้ประมาณ 2 ปีที่ผ่านมา ผู้ป่วยเคยกินยาชนิดดังกล่าวแล้วมีอาการเกร็งคล้ายกับหมดสติ ประมาณ 2 -3 ครั้ง แต่ไม่ได้ไปรับการรักษาที่ไหน

ปฏิเสธ ดื่มสุราและสูบบุหรี่ ปฏิเสธโรคประจำตัวอื่น ๆ ปฏิเสธประวัติประสบอุบัติเหตุ

การตรวจร่างกายแรกรับ

แรกรับที่แผนกอุบัติเหตุและฉุกเฉิน ผู้ป่วยไม่รู้สึกรู้ส ไม่หายใจ ปลายมือปลายเท้าเขียว และไม่มีชีพจร จึงได้ติดเครื่อง EKG monitor พบคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็น ventricular fibrillation

ตรวจร่างกายภายนอกไม่พบบาดแผลหรือรอยฟกช้ำ

heart : cannot evaluated

lung : equal breath sound (during ambu)

abdomen : soft, no mass, no ascites, no hepatosplenomegaly

extremities : cold and cyanosis both hands and feet

neurological examination : pupil fixed dilated both sides

problem lists

1. unconsciousness
2. no pulse (EKG : ventricular fibrillation)
3. history of ergotamine use (7 mg/day)

provisional diagnosis

ventricular fibrillation from ergotism

การวินิจฉัยแยกโรค

1. cardiac cause เช่น cardiac arrhythmia from acquired or congenital disease, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, coronary anomaly, acute myocardial infarction เป็นต้น

2. intracranial cause เช่น intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage เป็นต้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจพิเศษอื่นๆ

ไม่ได้ส่งตรวจเลือดเนื่องจากไม่สามารถเจาะเลือดได้

การวินิจฉัยโรคและการรักษา

แพทย์ได้ให้การวินิจฉัยในผู้ป่วยรายนี้ว่าเป็น ventricular fibrillation แต่ไม่ทราบสาเหตุของการเกิดภาวะดังกล่าว สันนิษฐานว่าน่าจะเป็นจากภาวะ ergotism มากที่สุด เพราะผู้ป่วยมีประวัติกินยากลุ่ม ergotamine เกินขนาดก่อนที่จะหมดสติ นอกจากนี้ ผู้ป่วยไม่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเส้นเลือดหัวใจตีบ และไม่มีอาการเจ็บหน้าอกมาก่อนจึงไม่น่าจะเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบเฉียบพลัน

แพทย์ได้ให้การรักษาโดยการ defibrillation 200 J พร้อมกับใส่ท่อช่วยหายใจและเริ่มทำการ CPR ในระหว่างการทำ CPR แพทย์ได้ทำ defibrillation 200 J ทั้งหมด 9 ครั้ง ซึ่งหลัง defibrillation แต่ละครั้ง EKG จะกลับมาเป็น sinus rhythm แต่ไม่สามารถคลำชีพจรได้ทั้งบริเวณ carotid artery และ femoral artery แพทย์จึงวินิจฉัยว่าเป็น PEA (pulseless electrical

activity) และได้ทำการกดหน้าอกของผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง ซึ่งผู้ป่วยรายนี้มีความแตกต่างจากผู้ป่วยรายอื่น ๆ คือ ไม่สามารถคลำชีพจรได้เลยตลอดการทำ CPR รวมทั้ง ไม่สามารถเจาะ arterial blood gas ได้ทั้งตำแหน่ง radial artery และ femoral artery

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการ resuscitation ด้วยการทำ chest compression โดยในระหว่างทำ CPR ไม่สามารถคลำชีพจรที่ตำแหน่งใดได้เลย หลังจากผ่านไป 90 นาที EKG ของผู้ป่วยเป็น asystole แพทย์จึงหยุดทำ CPR และแจ้งแก่ญาติว่าผู้ป่วยเสียชีวิต

อภิปรายกรณีศึกษา

ผู้ป่วยรายนี้มีประวัติว่ามีอาการปวดศีรษะเป็นๆ หายๆ ซึ่งผู้ป่วยได้ไปซื้อยารักษาโรคปวดศีรษะไม่เกรนมากินเอง โดยไม่ได้ไปตรวจรักษากับแพทย์ ทำให้ไม่สามารถยืนยันการวินิจฉัยดังกล่าวได้ เพราะโดยปกติแล้วโรคปวดศีรษะไม่เกรนพบน้อยมากในผู้ชาย และผู้ป่วยยังมีโอกาสเป็นโรคทางสมองอื่น ๆ ได้ เช่น cerebral aneurysm, brain tumor หรือ meningioma เป็นต้น และผู้ป่วยไม่เคยได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองมาก่อน จึงมีโอกาสที่จะเป็นโรคเหล่านี้ได้ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยรายนี้ได้รับ ergotamine สำหรับรักษาโรคปวดศีรษะไม่เกรนและมีประวัติที่ชัดเจนว่าได้รับยา ergotamine เกินขนาด (7 mg/day) อาการแสดงที่เห็นในผู้ป่วยรายนี้ คือ คลำชีพจรไม่ได้และมือเท้าเย็น ซึ่งเข้าได้กับภาวะ ergotism เพียงแต่ ผู้ป่วยอาจเกิดจากภาวะหัวใจหยุดเต้นหรืออาจเกิดจากเส้นเลือดในสมองแตกเฉียบพลันและเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะทำให้หมดสติก็ได้ เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองและ lumbar puncture เพราะ CPR ไม่สำเร็จ โดยหากมีการตรวจน้ำไขสันหลังจะทำให้สามารถบอกได้ว่ามีเลือดออกในชั้น subarachnoid space หรือไม่ แต่อย่างไรก็ตามอาการแสดงของผู้ป่วยรายนี้มีจุดที่น่าสังเกต คือ แม้ว่าจะ

ทำการ CPR โดยการทำ chest compression ก็ยังไม่สามารถคลำชีพจรบริเวณ carotid และ femoral artery ร่วมกับ การที่ไม่สามารถคลำชีพจรเพื่อเจาะ arterial blood gas ได้เลย แสดงว่าน่าจะมีภาวะหลอดเลือดหดตัว (vasospasm) อย่างรุนแรง

การรายงานกรณีศึกษาที่คล้ายกับผู้ป่วยรายนี้ที่ประเทศเบลเยียม ในปี 2542⁹ พบว่า มีผู้หญิงอายุ 34 ปี มาตรวจด้วยอาการหมดสติ และพบว่า EKG เป็น ventricular fibrillation หลังจากได้รับยา ergotamine tartate (ไม่ทราบปริมาณยา) เพื่อรักษาอาการปวดศีรษะไม่เกรนเพียง 3 ชั่วโมง แพทย์ให้การรักษาโดยการทำการ defibrillation และผู้ป่วยหายเป็นปกติ สันนิษฐานว่าเกิดจากภาวะ ergotism ทำให้เกิด coronary spasm และ เกิดภาวะ ischemic ventricular fibrillation ตามมา

เมื่อพิจารณาจากข้อมูลของผู้ป่วยรายนี้ร่วมกับกรณีศึกษาข้างต้น⁹ จะเห็นได้ว่าอาการแสดงดังกล่าว เข้าได้กับภาวะหลอดเลือดหดตัวที่อาจเป็นผลมาจากยา ergotamine และเมื่อรวมกับประวัติที่ได้เพิ่มเติมว่า ผู้ป่วยกินยา ergotamine ทั้งหมด 7 เม็ด ภายในเวลาไม่ถึง 24 ชั่วโมง (7mg/day) สามารถอธิบายถึงหลอดเลือด หดตัวอย่างรุนแรงในผู้ป่วยรายนี้ได้และอาจส่งผลให้หลอดเลือดหัวใจหดตัวเป็นเหตุให้เกิดภาวะหัวใจขาดเลือด ซึ่งน่าจะเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในผู้ป่วยรายนี้ นอกจากนี้ผลของการรักษาจากตัวอย่างกรณีศึกษาข้างต้น⁹ ต่างจากผู้ป่วยรายนี้เนื่องจากผู้ป่วยกินยา ergotamine ถึง 7 mg/day ซึ่งเกินขนาดปกติที่แนะนำ คือ ไม่ควรเกิน 6 mg/day¹⁰ จึงอาจทำให้เกิดภาวะเส้นเลือดหดตัว (vasospasm) อย่างรุนแรงและนานกว่าปกติ จึงทำให้การทำ defibrillation และ CPR ไม่สามารถช่วยชีวิตผู้ป่วยรายนี้ได้

จากกรณีศึกษาที่มีก่อนหน้านี้⁹⁻¹² พบว่า การวินิจฉัยภาวะ ergotism ใช้เพียงประวัติการกินยา ร่วมกับ อาการหรืออาการแสดงที่ตรวจพบ โดยมีการยืนยันว่ามีการเกิด vasospasm ด้วยการตรวจพิเศษต่าง ๆ เช่น doppler ultrasonography, arteriography และ MRA เป็นต้น เนื่องจากปัจจุบัน

ยังไม่มีการศึกษาในคนว่า ระดับยา ergotamine ในเลือดระดับเท่าใดที่จะทำให้เกิดภาวะดังกล่าว มีเพียงการศึกษาในระดับ LD50 ในสัตว์ ทดลองเท่านั้น ซึ่งในหนูทดลองพบว่า LD50 (lethal dose 50) เมื่อฉีดยา ergotamine tartate เข้าทางหลอดเลือดดำอยู่ในช่วงประมาณ 110-210 mg/kg^{13,14}

ตารางที่ 1 สรุปรายละเอียดของกรณีศึกษา

รายที่	เพศ	อายุ	ยาอื่นที่ได้รับ	ขนาดยา ergotamine	ระยะเวลาที่ป่วย	อาการสำคัญ	สถานะผู้ป่วย	หมายเหตุ
1	ชาย	18	none	7 mg/day	1 วัน	cardiac arrest ventricular fibrillation	dead	ไม่ได้ตรวจ ชันสูตรพลิกศพ

บทเรียนจากกรณีศึกษา

จากกรณีศึกษาดังกล่าวจะเห็นได้ว่า ผู้ป่วยได้รับผลข้างเคียงจากยาในกลุ่ม ergotamine ซึ่งเป็นการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่า เป็นโรคปวดศีรษะไมเกรน ซึ่งสามารถหาซื้อได้เองตามร้านขายยา ถึงแม้ว่ายาในกลุ่ม ergotamine ไม่ใช่ยาในกลุ่มแรกที่ใช้ในการรักษาปวดศีรษะไมเกรนก็ตาม แต่ร้านขายยาทั่วไป ก็มักจะจ่ายยาดังกล่าว ให้กับผู้ป่วยเป็นอันดับแรก ซึ่งไม่เป็นไปตามมาตรฐานการรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนในปัจจุบัน

นอกจากนี้ถ้าผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะข้างเดียว เมื่อพบแพทย์หรือไปที่ร้านขายยามักจะได้รับ การวินิจฉัยว่าเป็นโรคปวดศีรษะไมเกรน และส่วนใหญ่มักจะได้รับยา ergotamine มากินโดยที่ไม่มีการยืนยัน การวินิจฉัยที่แน่นอน ซึ่งสุดท้ายแล้วผล

ข้างเคียงจากยาที่เกิดขึ้นก็จะตกแก่ผู้ป่วยอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้และไม่มีผู้รับผิดชอบช่วยเหลือ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องให้ความรู้ทั้งแก่ผู้ป่วย รวมทั้งแพทย์ผู้วินิจฉัย และรักษาอาการปวดศีรษะข้างเดียวว่าเป็นโรคอะไรได้บ้าง หรือแม้แต่การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนจริงหรือไม่ ตลอดจนทราบถึงข้อบ่งชี้ในการใช้ยา ergotamine ว่ามีอะไรบ้าง เพื่อที่จะช่วยให้ผู้ป่วยที่ได้รับยา ergotamine ปลอดภัยจากอาการข้างเคียงของยาซึ่งสามารถทำให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตได้

จากการทบทวนกรณีศึกษาจาก medline ที่มีรายงานเกี่ยวกับภาวะหัวใจขาดเลือดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันหรือภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่สัมพันธ์กับยา ergotamine พบว่า มีรายงานผู้ป่วยจำนวนเพียง 3 ราย ดังตารางที่ 2^{9,11,12}

ตารางที่ 2 กรณีศึกษาผู้ป่วยที่กินยา ergotamine ร่วมกับการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและหัวใจขาดเลือด

รายที่	เพศ	อายุ	ขนาดยา ergotamine	ระยะเวลา ที่ป่วย	อาการไม่พึงประสงค์	สถานะ ผู้ป่วย	เอกสาร อ้างอิง
1	หญิง	34	unknown	1 วัน	ventricular fibrillation	resolved	9
2	หญิง	45	2 mg	1 วัน	acute myocardial infarction	resolved	11
3	หญิง	middle age	chronic abuse	1 วัน	acute myocardial infarction ventricular fibrillation	resolved	12

สำหรับแนวทางการวินิจฉัยภาวะ ventricular fibrillation จากยา ergotamine นั้นไม่มีแนวทางที่ชัดเจน เพราะเป็นกรณีศึกษาที่พบน้อยมาก (มีการรายงานเพียง 3 ราย) จากกรณีศึกษาในตาราง รายแรกพบว่า ผู้ป่วยหญิงอายุ 34 ปี หมดสติจากภาวะ ventricular fibrillation หลังจากกินยา ergotamine เพื่อรักษาอาการปวดศีรษะ ไม่เกรนเพียง 3 ชั่วโมง แต่หลังจากที่ได้รับการรักษาด้วย defibrillation ก็กลับมามีสติเหมือนเดิม ซึ่งกรณีศึกษาดังกล่าวผู้ที่รายงานเชื่อว่าการกินยา ergotamine สามารถทำให้เส้นเลือดหัวใจหดตัวได้และจะทำให้เกิดภาวะ ischemic ventricular fibrillation⁹ โดยไม่ได้มีการวัดระดับยาในเลือดหรือทำการสวนหัวใจเพื่อยืนยันเช่นเดียวกับกรณีศึกษารายที่นำเสนอโดยการรักษาภาวะ ventricular fibrillation จากยา ergotamine ในรายนี้ก็คือ การทำ defibrillation ตามปกติ เพียงแต่ต้องแก้ไขที่สาเหตุหลักของการเกิดภาวะ ventricular fibrillation เช่น ถ้ามีหัวใจขาดเลือดก็ทำการสวนหัวใจร่วมด้วย¹²

จากข้อมูลในตารางพบว่า ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันสามารถเกิดได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ergotamine ซึ่งผู้ป่วยรายที่ 2 และ 3 ได้รับการยืนยันด้วยการสวนหัวใจเพื่อดูว่ามีเส้นเลือดอุดตันหรือไม่ โดยผลจากการสวนหัวใจพบว่า รายที่สอง

แพทย์ได้ทดลองฉีด ergonovine maleate 0.05 mg เข้าทางหลอดเลือด เลือดดำพบว่า มีการหดตัวของเส้นเลือด right coronary artery ซึ่งเป็นเส้นเดิมกับที่ผู้ป่วยมีอาการในตอนแรก สำหรับผู้ป่วยรายที่สามเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันร่วมกับมี ventricular fibrillation โดยหลังจาก ได้รับการรักษา ภาวะดังกล่าวอีก 3 วันต่อมาผู้ป่วยได้รับการฉีดสีซึ่งพบว่า มีเพียงการตีบของเส้นเลือด left anterior descending artery ส่วนปลายเท่านั้น และอีก 3 เดือนต่อมาผู้ป่วยได้รับการสวนหัวใจซ้ำอีกครั้ง ผลการตรวจพบว่า เส้นเลือดดังกล่าวไม่พบการตีบตัน แพทย์จึงให้การวินิจฉัยทั้ง 2 รายว่าเป็นภาวะ กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันเป็นจากยา ergotamine

อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะกินยาเกินขนาดคือ 7 เม็ดภายใน 24 ชั่วโมง ซึ่งถือว่าเกินจากที่ควรจะเป็นเพียงแค่ 1 เม็ด แต่ก็มีโอกาสที่จะทำให้เกิดภาวะ ergotism ได้ เพราะบางครั้งการตอบสนองของยาในแต่ละคนอาจไม่เท่ากัน มีรายงานกรณีศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยกินยาไม่ถึง 6 เม็ดใน 24 ชั่วโมง แต่เกิดภาวะ ergotism ที่มีอาการ vasospasm ได้ โดยส่วนใหญ่แล้วจะเกิดจากปฏิกิริยาร่วมกันของยาที่กินกับยา ergotamine ดังตัวอย่างในตาราง

ตารางที่ 3 กรณีศึกษาผู้ป่วยที่กินยา ergotamine และเกิดภาวะ ergotism ที่มีอาการ vasospasm

รายที่	เพศ	อายุ	ยาอื่นที่ได้รับ	ขนาดยา ergotamine	ระยะเวลาที่ป่วย	อาการสำคัญ	สถานะผู้ป่วย	เอกสารอ้างอิง
1	ชาย	36	2 unknown	2 mg	1 วัน	progressive bilateral claudication and forefoot cyanosis	resolved	15
2	หญิง	28	ritonavir	3 mg over 5 days	4 วัน	painful sensations in both legs	resolved	16
3	หญิง	34	ritonavir	3 mg over 4 days	4 วัน	dizziness, loss of vision, headache, vomiting and a feeling of cold in her left foot	irreversible coma	17
4	ชาย	36	ritonavir, amprenavir	chronic user (1mg / day)	ไม่ทราบ	lower limbs, intermittent claudication and paresthesias	resolved	18
5	หญิง	40	nefinavir	2 mg	1 วัน	pain and cyanosis in all her toes.	resolved	19
6	ชาย	31	ritonavir	2 mg	1 วัน	pain, paresthesias and cyanosis in both feet	resolved	20
7	ชาย	30	indinavir	2mg over 2 day	5 วัน	numbness and cyanosis in the toes of the left feet	resolved	21
8	หญิง	40	ritonavir	1 mg	หลายชั่วโมง	cold feet and leg pain	resolved	22

จากตารางที่ 3 จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยมีภาวะ ergotism โดยมีอาการแสดงเด่นไปทางด้าน vasospasm คือ มือเท้าเย็น ซ้ามือ ซาเท้า หรือแม้แต่ปลายมือ ปลายเท้าเขียว โดยที่กลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ไม่จำเป็นต้องกินยาเกินขนาด แต่กินยาที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยา ซึ่งทำให้ยา ergotamine ออกฤทธิ์นานขึ้น จนเกิดภาวะ ergotism ได้ ซึ่งก็เป็นข้อมูลที่ช่วยสนับสนุนผู้ป่วยรายนี้ เพราะมีอาการคล้ายกับเกิดภาวะ vasospasm ร่วมกับประวัติการกินยา ergotamine มากเกินขนาด

เมื่อเปรียบเทียบกรณีศึกษาที่นำเสนอกับผู้ป่วย 3 รายในตารางที่ 2 จะพบว่า อาการและอาการแสดงใกล้เคียงกัน เพียงแต่ผู้ป่วยรายที่นำเสนอไม่ได้

ทำการฉีดสีเพื่อดูว่ามีการตีบตันของเส้นเลือดหัวใจ เพราะผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนได้ทำการรักษา ดังนั้นการวินิจฉัยภาวะ ventricular fibrillation จากยา ergotamine ในรายที่นำเสนอนี้ จึงเป็นเพียงสมมติฐานจากคำบอกเล่าของเพื่อนที่พักอยู่ด้วยกันที่อ้างว่าเห็นผู้ป่วยกินยาดังกล่าวจำนวน 7 เม็ด ภายใน 24 ชั่วโมงที่ผ่านมา ซึ่งถ้าผู้ป่วยกินดังกล่าวจริง ก็อาจจะทำให้เกิดภาวะ ergotism ได้ แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยได้รับยา ergotamine เกินขนาดจริงหรือไม่ยังทราบแน่ชัด และแพทย์ได้ให้การวินิจฉัยผู้ป่วยรายนี้ว่า มีความน่าจะเป็น ventricular fibrillation ที่เกิดหลังจากได้รับยา ergotamine แต่ไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจนของการเกิดภาวะดังกล่าว เนื่องจากไม่ได้ส่งตรวจเลือดทาง

ห้องปฏิบัติการ ไม่ได้ส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง และไม่ได้ชันสูตรพลิกศพเพื่อยืนยันสาเหตุของการเสียชีวิตของผู้ป่วยรายนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Sanders-Bush E, Mayer S. 5-Hydroxytryptamine (Serotonin): receptor agonist and antagonist. In: Goodman Gilman A, Hardman JG, Limbird LE, editors. The Pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. Buenos Aires: McGraw-Hill 2001; p.283-4.
2. Zavaleta EG, Fernandez BB, Grove MK, Kaye MD. St. Anthony's fire (ergotamine induced leg ischemia) a case report and review of the literature. Angiology 2001; 52: 349-56.
3. Eadie MJ. Clinically significant drug interactions with agents specific for migraine attacks. CNS Drugs. 2001; 15: 105-18.
4. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. Clin Pharmacokinet 2000; 38: 41-57.
5. Meyler WJ. Side effect of ergotamine. Cephalgia 1996; 16: 5-10.
6. Reynolds J. Martindale: The extra pharmacopoeia. London: Royal Pharmaceutical Society 1996; p.481-3.
7. Kumar GN, Rodrigues AD, Buko AM, Denisien JF. Cytochrome P-450 mediated metabolism of the HIV-1 protease inhibitor ritonavir (ABT-538) in human liver microsomes. J Pharmacol Exp Ther 1996; 227: 423-31.
8. Baldwin ZK, Ceraldi CC. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. J Vasc Surg 2003; 37: 676-8.
9. Velez Roa S, Preumont N, Mols P, Stoupel E, Renard M. Ventricular fibrillation secondary to ergotamine in a healthy young woman. Acta Cardiol 1999; 54: 283-6.
10. Liaudet L, Buclin T, Jaccard C, Eckert P. Drug points: Severe ergotism associated with interaction between ritonavir and ergotamine. BMJ 1999; 318: 771.
11. Yasue, Hirofumi, Takizawa, Akinori, Nagao, Masao. Acute myocardial infarction induced by ergotamine tartrate: possible role of coronary arterial spasm. Angiology 1981; 32: 414.
12. Roithinger FX, Punzengruber C, Gremmel F, Hinterreiter M, Holzner F, Pachinger O. Myocardial infarction after chronic ergotamine abuse. Eur Heart J 1993; 14: 1579-81.
13. BSAMA5 Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften. (Schwabe & Co., Steinentorstr. 13, CH-4010 Basel, Switzerland) V.1-1944: 2, 1, 1946/1947.
14. RPOBAR Research Progress in Organic-Biological and Medicinal Chemistry. (New York, NY) V.1-3, 1964-72. Discontinued. V.2; 284, 1970.
15. Pardo Rey C, Yebra M, Borrallo M, Vega A, Ramos A, Montero MC. Irreversible coma, ergotamine, and ritonavir. Clin Infect Dis 2003; 37: 72-3.
16. Vila A, Mykietiuik A, Bonvehi P, Temporiti E, Uruena A, Herrera F. Clinical ergotism induced by ritonavir. Scand J Infect Dis 2001; 33: 788-9.

17. Mortier E, Pouchot J, Vinceneux P, Lalande M. Ergotism related to interaction between nelfinavir and ergotamine. *Am J Med* 2001; 110: 594.
18. Blanche P, Rigolet A, Gombert B, Ginsburg C, Salmon D, Sicard D. Ergotism related to a single dose of ergotamine tartrate in an AIDS patient treated with ritonavir. *Postgrad Med J* 1999; 75: 546-7.
19. Rosenthal E, Sala F, Chichmanian RM, Batt M, Cassuto JP. Ergotism related to concurrent administration of ergotamine tartrate and indinavir. *JAMA* 1999; 281: 987.
20. Montero A, Giovannoni AG, Tvrde PL. Leg ischemia in a patient receiving ritonavir and ergotamine [letter]. *Ann Intern Med* 1999; 130: 329-30.