Antidotes

ยาต้านพิษ ๒

Calcium Disodium EDTA

Botulinum Antitoxin

Digitalis Fab Fragment

Diphtheria Antitoxin

สปสช. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

สมาคมพิษวิทยาคลินิก THE THAI SOCIETY OF CLINICAL TOXICOLOGY

GPO องค์การเภสัชกรรม

จารุวรรณ ศรีอาภา บรรณาธิการ

Antidotes

ยาต้านพิษ ๒

สปสช.
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

สมาคมพิษวิทยาคลินิก
THE THAI SOCIETY OF CLINICAL TOXICOLOGY

GPO
องค์การเภสัชกรรม

จารุวรรณ ศรีอาภา บรรณาธิการ

ยาต้านพิษ ๒

ISBN

พิมพ์ครั้งที่ 1 พฤษภาคม 2555

จำนวน 3,000 เล่ม

จัดทำโดย **สมาคมพิษวิทยาคลินิก**

สำนักงานชั่วคราว ศูนย์พิษวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

270 ถนนพระราม 6 ราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ 0 2201 1084 โทรสาร 0 2201 1085 กด 1

ออกแบบ/พิมพ์ที่ บริษัท ศรีเมืองการพิมพ์ จำกัด

โทร 0 2214 4660 โทรสาร 0 2612 4509

E-mail : smprt2005@yahoo.com

คำนำ

โครงการเข้าถึงยากำพร้ากลุ่มยาต้านพิษ ได้มีความก้าวหน้าเป็นลำดับ โดยมียาต้านพิษที่จำเป็นเพิ่มขึ้นจากเดิมอีก 4 ชนิด ได้แก่ ยา แคลเซียม ไดโซเดียม อีดีทีเอ (Calcium Disodium EDTA), โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซิน (Botulinum antitoxin), ดิจิทาลิส แฟบ แฟรคเมนท์ (Digitalis Fab Fragment) และ ดิฟธีเรีย แอนตี้ท็อกซิน (Diphtheria antitoxin) ยาเหล่านี้จะช่วยให้ผู้ป่วยโรคที่ต้องใช้ยาทั้ง 4 ชนิด ได้รับการรักษาอย่างดี มีคุณภาพทัดเทียมกับประเทศอื่นๆ ที่มีคุณภาพการรักษาทางแพทย์สูง

หนังสือยาต้านสารพิษ ๒ เป็นหนังสือต่อเนื่องจากฉบับที่แล้วคือ ยาต้านพิษ ๑ มีวัตถุประสงค์เพื่อให้แพทย์ เภสัชกร พยาบาล บุคลากรทางแพทย์ และผู้สนใจได้ใช้เป็นคู่มือในการทำความรู้จักและเข้าใจกับยาต้านพิษทั้งสี่ รวมทั้งตัวอย่างผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาต้านพิษดังกล่าว

สมาคมพิษวิทยาคลินิก หวังว่าหนังสือยาต้านพิษ ๒ จะมีประโยชน์และมีส่วนช่วยให้การดูแลผู้ป่วยมีประสิทธิภาพมากขึ้น ทั้งนี้เพื่อประโยชน์สุขของผู้ป่วยและคนไทย และขอขอบคุณ สปสช. องค์การเภสัชกรรม และหน่วยอื่นๆ ที่ได้สนับสนุนโครงการนี้

(นายแพทย์วินัย วนานุกูล)

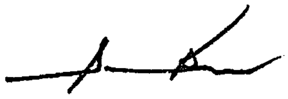
นายกสมาคมพิษวิทยาคลินิก

คำนำ

ยากำพร้าเป็นยาที่มีความจำเป็นต้องใช้เพื่อวินิจฉัย บรรเทา ป้องกันรักษา โรคที่พบได้น้อย เป็นยาที่มีอัตราการใช้ต่ำโดยไม่มียาอื่นมาใช้ทดแทนได้ มีปัญหาการขาดแคลน ซึ่งสภาพปัญหาการขาดแคลนยาดังกล่าวอาจก่อให้เกิดอันตรายร้ายแรงหรือก่อให้เกิดความทุพพลภาพอย่างต่อเนื่อง ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2553 เป็นต้นมา พบความร่วมมือของหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องมีการดำเนินการร่วมกันเพื่อแก้ไขปัญหายากำพร้าอย่างชัดเจนมากยิ่งขึ้น

ในปีงบประมาณ 2554 ที่ผ่านมาได้แก้ไขปัญหาการไม่มียาสำรองในประเทศ โดยเฉพาะกลุ่มยาต้านพิษได้รับการแก้ไขโดยสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติเป็นผู้สนับสนุนงบประมาณในการจัดหาผ่านองค์การเภสัชกรรม และได้รับความร่วมมือในการผลิตยาต้านพิษบางรายการจากสภากาชาดไทย ยากำพร้า "กลุ่มยาต้านพิษ" นี้ เป็นยากำพร้ากลุ่มที่ได้รับความร่วมมือจากสมาคมพิษวิทยาคลินิก โดยศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลรามาธิบดี และศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช สนับสนุนด้านวิชาการ การติดตามประเมินผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ เป็นที่ปรึกษาให้แก่สถานพยาบาลทั่วประเทศในการวินิจฉัยและการรักษาพยาบาล อีกทั้งร่วมเป็นแหล่งสำรองยาให้แก่สถานพยาบาลต่างๆ สมาคมพิษวิทยาคลินิก ได้ผลิตคู่มือวิชาการ "ยาต้านพิษ ๑" ใช้ประกอบการอบรมวิชาการให้แก่บุคลากรทางการแพทย์ทั่วประเทศ สำหรับปีงบประมาณ 2555 นี้ มีการพัฒนาระบบการสืบค้นแหล่งสำรองยาเพื่อเพิ่มความสะดวกให้กับหน่วยบริการมากขึ้น มีการขยายชุดสิทธิประโยชน์จากเดิม 6 รายการเป็น 10 รายการ รวมถึงได้รับความร่วมมือในการบริหารจัดการรายการยาที่ต้องการการสอบสวนโรค เช่น Diphtheria antitoxin และ Botulinum antitoxin จากสำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ด้วย

เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์สามารถให้การวินิจฉัย และทำการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ และสะดวกในการสืบค้นข้อมูลรายการยาที่อยู่ในโครงการเพิ่มการเข้าถึงยากำพร้าของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติได้รับความร่วมมือจากสมาคมพิษวิทยาคลินิก จัดทำคู่มือ "ยาต้านพิษ ๒ " ให้บุคลากรทางการแพทย์ในสถานพยาบาลใช้เป็นคู่มือในการให้บริการผู้ป่วยทุกสิทธิการรักษาพยาบาล ซึ่งในปีงบประมาณ 2555 นี้ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติมีความประสงค์ที่จะพัฒนาโครงการเพิ่มการเข้าถึงยากำพร้าให้มีการดำเนินงานแบบบูรณาการขยายไปยังยารายการอื่นๆ อันจะส่งผลให้ผู้ป่วยในทุกระบบหลักประกันสุขภาพของประเทศมีการเข้าถึงยาจำเป็นอย่างเท่าเทียมกัน โดยไม่เป็นภาระแก่ผู้ให้บริการ



(นายแพทย์วินัย สวัสดิวร)

เลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

สารบัญ

คำนำ

การบริหารจัดการยากำพร้ากลุ่มยาต้านพิษในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ปีงบประมาณ 2555 1

แคลเซียม ไดโซเดียม อีดีทีเอ (Calcium Disodium EDTA) 7

โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซิน (Botulinum antitoxin) 11

ดิจิทาลิส แฟบ แฟรคเมนท์ (Digitalis Fab Fragment) 17

ดิฟธีเรีย แอนตี้ท็อกซิน (Diphtheria antitoxin) 23

ตัวอย่างผู้ป่วย

ภาวะพิษจากตะกั่ว (LEAD POISONING) 29

โรคโบทูลิซึ่ม (Botulism) 31

ภาวะพิษจากดิจอกซิน (DIGOXIN POISONING) 37

ภาคผนวก

1. แนวทางการบริหารจัดการยากำพร้ากลุ่ม Antidotes กรณียา Botulinum antitoxin และ Diphtheria antitoxin 45
2. แบบฟอร์มขอเข้าร่วมโครงการยาต้านพิษ 51
3. แนวทางการบริหารจัดการยากำพร้ากรณียาหมดอายุ 53
4. แบบฟอร์มปรับปริมาณยอดคงเหลือระหว่างรอบ 55
5. แนวทางการเบิกชดเชยยา เวชภัณฑ์และวัคซีน กรณีเร่งด่วน 3 กองทุน 57
6. แบบฟอร์มการขอเบิกยา กรณีฉุกเฉิน 3 กองทุน 59

การบริหารจัดการยากำพร้ากลุ่มยาต้านพิษ ในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ปีงบประมาณ 2555

เภสัชกรหญิงวรรณภา ไกรโรจนานันท์
กองทุนยา เวชภัณฑ์ และวัคซีน
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

1. ความเป็นมา

ยากำพร้า ตามประกาศคณะกรรมการสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่องบัญชีรายการยากำพร้า พ.ศ. 2550 ลงวันที่ 15 สิงหาคม 2550 หมายถึง "ยาที่มีความจำเป็นต้องใช้เพื่อวินิจฉัย บรรเทา บำบัด ป้องกัน หรือรักษาโรคที่พบได้น้อย หรือโรคที่เป็นอันตรายร้ายแรง หรือโรคที่ก่อให้เกิดความทุพพลภาพอย่างต่อเนื่อง หรือยาที่มีอัตราพบได้ต่ำ โดยไม่มียาอื่นมาใช้ทดแทนได้ และมีปัญหาการขาดแคลน" รายการยากำพร้าตามประกาศฉบับนี้มี 50 รายการ 52 ตัวยา ซึ่งพบว่าเป็นรายการยากลุ่ม antidotes หลายรายการ

คณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติมีมติเห็นชอบการเพิ่มการเข้าถึงยากำพร้ากลุ่ม Antidotes ในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า เพื่อแก้ไขปัญหายากำพร้าทั้งระบบ และอนุมัติให้ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติดำเนินการในโครงการเพิ่มการเข้าถึงยากำพร้าตั้งแต่ปีงบประมาณ 2553 จนถึงปัจจุบัน

ในปีงบประมาณ 2555 สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติได้ขยายชุดสิทธิประโยชน์ ครอบคลุมยากำพร้ากลุ่มยาต้านพิษจำนวน 10 รายการ และเพื่อให้เกิดการสำรองยาที่จำเป็นต่อการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษ หน่วยบริการมียาใช้ทันต่อความจำเป็น สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงมอบองค์การเภสัชกรรมเป็นผู้ดำเนินการจัดหายาทั้งจากผู้ผลิตในประเทศและการจัดหาจากต่างประเทศ และกระจายยาไปยังหน่วยบริการด้วยการบริหารจัดการผ่านระบบ VMI โดยมีปัจจัยที่ใช้พิจารณาเกี่ยวกับการกระจายยาไปยังหน่วยบริการ ได้แก่

- ชนิดของ antidotes ความเร่งรีบในการใช้ยานั้น
- พื้นที่ที่มีโอกาสเกิดปัญหา (high risk area)
- ระยะทางระหว่างแหล่งที่สำรองยาไปหน่วยบริการอื่นที่มีความต้องการใช้ยา
- ความต้องการในการประเมิน/การตัดสินจากผู้เชี่ยวชาญ

2. สิทธิประโยชน์

รายการยากำพร้า กลุ่ม antidotes ที่ได้รับการจัดสรรงบประมาณ ปี 2555 ให้ดำเนินการมีจำนวน 10 รายการ ดังรายการและข้อบ่งใช้ต่อไปนี้

ตารางแสดงรายการและข้อบ่งใช้ยากำพร้ากลุ่มยาต้านพิษในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ปีงบประมาณ 2555

ที่	รายการยา	ขนาด ความแรง	ข้อบ่งใช้
1.	Dimercaprol (ampule)	50 mg/mL	รักษาพิษจากโลหะหนัก ได้แก่ arsenic, gold, mercury, lead, copper
2.	Sodium nitrite (ampule)	3% w/v	Cyanide poisoning
3.	Sodium thiosulfate (ampule)	25% w/v	Cyanide poisoning
4.	Methylene blue (vial)	1% w/v	Methemoglobinaemia
5.	Glucagon (vial)	1mg/mL	Beta-blocker and calcium channel blocker poisoning
6.	Succimer (capsule)	100 mg/cap	รักษาพิษจากโลหะหนัก ได้แก่ lead poisoning in children
7.	Botulinum antitoxin (bottle)	C. botulinum antitoxin Type A 750 I.U., Type B 500 I.U., Type E 50 I.U. per mL	รักษาพิษจาก botulinum antitoxin
8.	Diphtheria antitoxin (ampule)	1,000 I.U./mL	รักษาโรคคอตีบจาก diphtheria toxin
9.	Digoxin specific antibody fragment (vial)	40 mg/vial	รักษาพิษจากยา digoxin, cardiac glycoside เช่น ยี่โถ รำเพย คางคก
10.	Calcium Disoduim edetate (ampule)	200 mg/mL	รักษาพิษจากโลหะหนัก ได้แก่ lead, zinc, cadmium, manganese

หมายเหตุ

ก. การนำยาไปใช้ให้ครอบคลุมกับผู้ป่วยทุกสิทธิการรักษาพยาบาล ทั้งนี้ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ให้สิทธิประโยชน์สนับสนุนยากำพร้าดังกล่าวแก่หน่วยบริการเฉพาะผู้ป่วยสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าเท่านั้น สำหรับการนำไปใช้กับผู้ป่วยสิทธิการรักษาพยาบาลอื่น สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จะดำเนินรวบรวมการหักค่ายาทางบัญชีกับหน่วยบริการภายหลัง

ข. การใช้ยาเพื่อการรักษาโรคที่มักเกิดเป็นกลุ่มก้อน เช่น โรค botulism หรือโรค diphtheria ที่จำเป็นต้องมีการสอบสวนโรคร่วมด้วย โดยปฏิบัติตามแนวทางการบริหารจัดการยา botulinum antitoxin และ diphtheria antitoxin **รายละเอียดดัง<u>ภาคผนวก 1</u>**

3. เงื่อนไขการรับบริการ

ผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ และได้รับการวินิจฉัย ว่ามีความจำเป็นต้องได้รับยาต้านพิษในรายการยากลุ่มนี้เข้ารับบริการในหน่วยบริการในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

4. คุณสมบัติของหน่วยบริการที่เข้าร่วมโครงการ

เป็นหน่วยบริการภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ โดยสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจะแจ้งรายชื่อหน่วยบริการ/หน่วยงานที่เป็นแหล่งสำรองยา พร้อมรายชื่อและช่องทางติดต่อผู้ประสานงานของยาแต่ละรายการให้หน่วยบริการ/หน่วยงานที่เข้าร่วมโครงการทราบ และดำเนินการเชื่อมต่อข้อมูลปริมาณยาคงคลังของหน่วยบริการ/หน่วยงานที่เป็นแหล่งสำรองยาในระบบออนไลน์กับระบบ Geographic Information System (GIS) ให้หน่วยบริการที่เข้าร่วมโครงการสามารถสืบค้นได้จากหน้าเวบไซด์ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

หน่วยบริการ/หน่วยงานที่สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติพิจารณาให้เป็นแหล่งสำรองยากำพร้า กลุ่ม antidotes 10 รายการ แสดงไว้ดังตาราง

รายการยา	แหล่งสำรอง
Dimercaprol	รพท หรือ รพศ หรือ รพม. ในเขต สปสช. ละ 1- 2 แห่ง และศูนย์พิษวิทยา รพ.รามาธิบดี
Sodium nitrite 3%	รพท, รพศ, รพม. ทุกแห่ง, ศูนย์พิษวิทยา รพ.รามาธิบดี, ศูนย์พิษวิทยา รพ.ศิริราช
Sodium thiosulfate 25%	รพท, รพศ, รพม. ทุกแห่ง, ศูนย์พิษวิทยา รพ.รามาธิบดี, ศูนย์พิษวิทยา รพ.ศิริราช
Methylene blue 1%	รพท, รพศ, รพม. ทุกแห่ง, ศูนย์พิษวิทยา รพ.รามาธิบดี, ศูนย์พิษวิทยา รพ.ศิริราช
Glucagon	ศูนย์พิษวิทยา รพ.รามาธิบดี, ศูนย์พิษวิทยา รพ.ศิริราช, รพ.ราชวิถี
Succimer	องค์การเภสัชกรรม
Botulinum antitoxin	ศูนย์พิษวิทยา รพ.รามาธิบดี, สน.โรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค
Diphtheria antitoxin	ศูนย์พิษวิทยา รพ.รามาธิบดี, สน.โรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค, รพศ ทุกแห่ง และ รพท.ใน 4 จังหวัดภาคใต้
Digoxin specific antibody fragment	ศูนย์พิษวิทยา รพ.รามาธิบดี, องค์การเภสัชกรรม
Calcium disoduim edetate	ศูนย์พิษวิทยา รพ.รามาธิบดี, องค์การเภสัชกรรม

หมายเหตุ

ก. หน่วยบริการที่อยู่ห่างไกล หรือมีโอกาสใช้ยาในโครงการมากกว่าหน่วยบริการปกติ สามารถขอสำรองยาในโครงการเพิ่มเติมได้ โดยกรอกแบบฟอร์มขอสำรองยากำพร้าเพิ่มเติม **รายละเอียดดัง<u>ภาคผนวก 2</u>**

ข. หน่วยบริการที่สำรองยาจำเป็นต้องลงข้อมูลในโปรแกรมให้เป็นปัจจุบันเนื่องจากการลงข้อมูลจะส่งผลกระทบต่อภาพรวมระดับสินค้าคงคลังระดับประเทศ

ค. กรณียาหมดอายุ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจะดำเนินการแลกเปลี่ยนยาหมดอายุตามแนวทางการบริหารจัดการยากำพร้ากรณีหมดอายุ **รายละเอียดดัง<u>ภาคผนวก 3</u>**

ง. กรณีหน่วยบริการมียาที่สำรองเสียหายระหว่างการขนส่งหรือจัดเก็บ หน่วยบริการสามารถขอปรับยอดสินค้าคงคลังระหว่างการรอบได้ โดยกรอกแบบฟอร์มขอปรับยอดสินค้าคงคลังระหว่างรอบ **รายละเอียดดัง<u>ภาคผนวก 4</u>**

5. หน่วยงานที่ให้คำปรึกษาเรื่องพิษวิทยา

ในกรณีที่หน่วยบริการมีผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ และต้องการขอคำปรึกษาเรื่องแนวทางการวินิจฉัยและการใช้ยาแก้พิษ หน่วยบริการสามารถขอรับคำปรึกษาได้ที่

5.1 **ศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลรามาธิบดี (บริการตลอด 24 ชั่วโมง)** มีช่องทางในการติดต่อดังต่อไปนี้

1) ทางโทรศัพท์ หรือโทรสารในกรณีฉุกเฉินเมื่อเกิดภาวะเป็นพิษเฉียบพลัน
   - ✧ แจ้งชื่อ หน้าที่รับผิดชอบ สถานที่ทำงาน สถานที่ติดต่อของผู้ขอข้อมูล
   - ✧ แจ้งรายละเอียดอาการ อาการแสดงของผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารเคมี ยา สัตว์หรือพืชที่คาดว่าเป็นสาเหตุของการเกิดพิษ การปฐมพยาบาลที่ได้ให้ไปแล้ว
2) ทางจดหมาย โทรสาร โทรศัพท์ internet หรือขอรับบริการด้วยตนเอง ณ ที่ทำการศูนย์ฯ
   - ✧ แจ้งชื่อ หน้าที่รับผิดชอบ สถานที่ทำงาน สถานที่ติดต่อของผู้ขอข้อมูล
   - ✧ แจ้งรายละเอียดของสารเคมี หรือฐานข้อมูลที่ต้องการและวัตถุประสงค์ของการนำไปใช้

   บริการจะเป็นรูปของการค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลที่มีอยู่ให้ตามรายละเอียดที่ขอมา
3) การส่งต่อผู้ป่วยหนักเนื่องจากสารพิษ หรือยา ให้ติดต่อกับศูนย์ฯ โดยตรง
4) การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ติดต่อสอบถามรายละเอียด วิธีการเก็บตัวอย่าง
5) วิธีติดต่อ
   - ✧ จดหมาย หรือติดต่อด้วยตนเอง ที่........
     ศูนย์พิษวิทยา ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ
     คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
     ถนนพระราม 6 ราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
   - ✧ โทรศัพท์: สายด่วน 1367
   - ✧ โทรสาร: 0-2-201-1084-6 กด1
   - ✧ Email : poisrequest@hotmail.com
   - ✧ URL : www.ra.mahidol.ac.th/poisoncenter/ หรือ PoisonCenter.mahidol.ac.th

5.2 **ศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช (บริการตลอด 24 ชั่วโมง)** มีช่องทางในการติดต่อดังนี้

1) ที่ตั้งหน่วยงาน : ตึกผะอบ ชั้น 3 โรงพยาบาลศิริราช
2) โทรศัพท์ : 02-4197317-8
3) โทรสาร : 02-418-1493
4) URL : http://www.si.mahidol.ac.th/th/division/shtc/

6. ระบบการเบิกยา

การลงบันทึกข้อมูลเบิกยาในโปรแกรมบริหารจัดการยากำพร้าของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ให้หน่วยบริการทำการบันทึกข้อมูลผู้ป่วยทุกสิทธิการรักษา หากเป็นผู้ป่วยนอกสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจะดำเนินการรวบรวมค่ายาและค่าขนส่งที่เกิดขึ้นหักค่าใช้จ่ายทางบัญชีของหน่วยบริการต่อไป

6.1 หน่วยบริการที่มีผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ และได้รับการวินิจฉัย ว่ามีความจำเป็นต้องได้รับยาต้านพิษ แต่ไม่ได้เป็นแหล่งสำรองยานั้น ให้หน่วยบริการเข้าไปทำการสืบค้นข้อมูลการสำรองยาจากเวปไซด์ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อพิจารณาว่าจะดำเนินการเบิกยาจากแหล่งสำรองยาใดได้สะดวกและรวดเร็ว ทั้งนี้หน่วยบริการสามารถเบิกยาจากแหล่งใดก็ได้โดยไม่ต้องคำนึงว่าเป็นหน่วยบริการในเขตเดียวกันหรือไม่ เมื่อทราบว่าจะเบิกยาจากแหล่งสำรองยาใด ให้หน่วยบริการประสานไปยังผู้ประสานงานตามที่ระบุไว้บนเวปไซด์ เพื่อให้แหล่งสำรองยาดังกล่าวจัดส่งยาให้ต่อไป

6.2 หน่วยบริการที่มีผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ และได้รับการวินิจฉัย ว่ามีความจำเป็นต้องได้รับยาแก้พิษและเป็นแหล่งสำรองยานั้น ให้หน่วยบริการบันทึกข้อมูลการเบิกใช้ยาลงในโปรแกรมของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ และสามารถนำยาไปใช้เพื่อการรักษาผู้ป่วยรายนั้น หากยาที่สำรองไว้ไม่เพียงพอ ให้หน่วยบริการบันทึกข้อมูลการเบิกใช้ยาลงในโปรแกรมของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ตามจำนวนที่มีและประสานขอยาเพิ่มเติมโดยดำเนินการตามข้อ 1

6.3 หน่วยบริการเอกชนที่รับผู้ป่วยฉุกเฉินที่ได้รับสารพิษ ให้ติดต่อศูนย์พิษวิทยา รพ.รามาธิบดี และศูนย์พิษวิทยา รพ.ศิริราช เมื่อได้รับการวินิจฉัย ว่ามีความจำเป็นต้องได้รับยาต้านพิษ ศูนย์พิษวิทยาจะดำเนินการสืบค้นแหล่งสำรองยา และแจ้งเบอร์โทรติดต่อผู้รับผิดชอบโครงการแหล่งสำรองยาที่ใกล้ที่สุด ให้หน่วยบริการเอกชนปฏิบัติตามแนวทางการเบิกยา เวชภัณฑ์และวัคซีนกรณีฉุกเฉิน 3 กองทุน **รายละเอียดดัง<u>ภาคผนวก 5</u>** และกรอกแบบฟอร์มขอเบิกยาจากแหล่งสำรองยา ตามแบบฟอร์มขอเบิกยา เวชภัณฑ์และวัคซีนกรณีฉุกเฉิน 3 กองทุน **รายละเอียดดัง<u>ภาคผนวก 6</u>**

6.4 หน่วยบริการที่เป็นแหล่งสำรองยา และได้รับการประสานขอเบิกยาจากหน่วยบริการอื่นที่รับผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ และได้รับการวินิจฉัย ว่ามีความจำเป็นต้องได้รับยาต้านพิษ ให้ดำเนินการจัดส่งยาไปยังหน่วยบริการที่ประสานขอยามา และบันทึกข้อมูลการเบิกยา พร้อมข้อมูลการจัดส่งยาในโปรแกรมการบริหารจัดการยากำพร้าของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อรับการชดเชยยา และค่าขนส่งต่อไป

7. ผู้ประสานงานโครงการ

- สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สาขาเขต
- ภญ.วรรณภา ไกรโรจนานันท์

  โทรศัพท์ : 02-141-4297

  โทรศัพท์เคลื่อนที่ : 084-387-8045

  E-mail address : wannapa.s@nhso.go.th

  ~~E-mail address : tanl_rx@yahoo.com~~

แคลเซียม ไดโซเดียม อีดีทีเอ

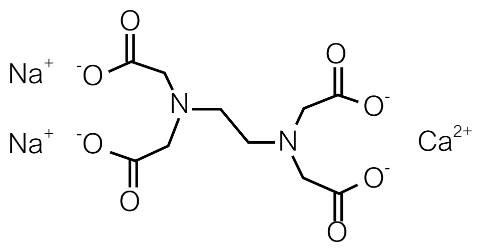
(Calcium Disodium EDTA)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Calcium disodium EDTA (ethylenediamine tetraacetic acid) หรือ $CaNa_2EDTA$ เป็นยาต้านพิษจากตะกั่วที่นิยมใช้กันมานาน



รูปแสดง สูตรโครงสร้างของ $CaNa_2EDTA$

เภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์

โดยปกติจะให้ยาทางหลอดเลือดดำ แต่การฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อจะมีการดูดซึมได้ดีเช่นกัน

การบริหารยาให้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ พบว่า ยาเกือบทั้งหมดจะอยู่ใน extracellular fluid และผ่านเข้าสู่ cerebrospinal fluid น้อยมาก

ยานี้ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง (metabolized) และไตจะขับยาออกทางปัสสาวะเกือบทั้งหมดโดยการกรองผ่านหน่วยไต (glomerular filtration)

ยาจะจับกับโลหะหนักและขับออกมาในปัสสาวะภายใน 1 ชั่วโมงแรก และจะขับออกสูงสุดที่ประมาณ 24 ชั่วโมง

กลไกการออกฤทธิ์ Calcium ใน $CaNa_2EDTA$ จะถูกแทนที่ด้วยโลหะที่เป็น divalent หรือ trivalent ซึ่งพันธะระหว่างโลหะกับ EDTA จะสูงกว่า affinity ระหว่างโลหะกับเอนไซม์หรือเนื้อเยื่อ จึงสามารถดึง (chelate) โลหะออกจากเอนไซม์หรือเนื้อเยื่อได้ โดยที่โลหะจะรวมตัวกับ EDTA เป็น complex ในกระแสเลือดที่ละลายน้ำได้ดี แล้ว complex นี้จะถูกไตขับออกมาทางปัสสาวะ

โลหะที่จับกับ $CaNa_2EDTA$ ได้ดีได้แก่ ตะกั่ว และสังกะสี แต่ที่จับได้บ้างได้แก่ แคดเมี่ยม ทองแดง เหล็ก และแมงกานีส

ข้อบ่งใช้

ใช้เป็นยาต้านพิษจากตะกั่วเป็นหลัก

แม้ว่า $CaNa_2EDTA$ จะจับกับโลหะหนักอื่นได้บ้าง แต่ผลการรักษาไม่ดี รวมทั้งมี chelating agents อื่นที่ใช้ได้ดีกว่า

การรักษาพิษจากตะกั่ว มีข้อบ่งใช้ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1. เป็นหรือสงสัยว่าเป็น lead encephalopathy
2. มีอาการที่เข้าได้กับพิษจากตะกั่วเช่น ซีด แขนขาอ่อนแรง ปวดท้อง และมีระดับตะกั่วในเลือด (blood lead level) สูงกว่า 70 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร
3. ในกรณีที่ไม่มีอาการ/อาการแสดงใด ๆ ในเด็กที่มีระดับตะกั่วในเลือดสูงกว่า 45 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร หรือในผู้ใหญ่ที่ระดับตะกั่วในเลือดสูงกว่า 100 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร

เนื่องจาก $CaNa_2EDTA$ กระจายเข้า cerebrospinal fluid ได้น้อยมาก และในการศึกษาพบว่าอาจเพิ่มปริมาณตะกั่วในสมอง ดังนั้นในกรณีที่เป็น lead encephalopathy ให้ใช้ยานี้ร่วมกับ dimercaprol (BAL)

อนึ่งแพทย์ผู้รักษาพึงเข้าใจด้วยว่าข้อบ่งใช้ดังกล่าวข้างต้นเป็นข้อบ่งใช้สำหรับการให้ chelating agents แต่การสงสัยว่าเป็นพิษจากตะกั่ว รวมทั้งการรักษาทั่วไปไม่จำเป็นต้องมีข้อบ่งใช้ดังข้างต้น การรักษาที่สำคัญได้แก่ การหาแหล่งที่มาของตะกั่ว และกำจัด/ป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยได้รับตะกั่วเพิ่ม

$CaNa_2EDTA$ ยังสามารถใช้ในการวินิจฉัยภาวะพิษจากตะกั่ว โดยเรียกว่า EDTA mobilization test โดยการให้ $CaNa_2EDTA$ แล้วตรวจหาระดับตะกั่วในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หรือ 8 ชั่วโมงในเด็ก ถ้าพบว่าตะกั่วในปัสสาวะสูงกว่า 0.6 ไมโครกรัมต่อ 1 มิลลิกรัมของ $CaNa_2EDTA$ ที่ให้ แสดงว่าผู้ป่วยมีภาวะเป็นพิษจากตะกั่ว

ข้อห้ามใช้

1. ภาวะไตวายขั้นรุนแรง
2. ภาวะตับวายขั้นรุนแรง

ข้อควรระวัง

1. ภาวะขาดน้ำ การทำงานของไตลดลง
2. ภาวะตับอักเสบ ตับวาย

อาการไม่พึงประสงค์

1. คลื่นไส้ อาเจียน ปวดเมื่อย ปวดศีรษะ
2. ความดันโลหิตลดลง แต่มักเป็นเพียงระยะเวลาสั้น ๆ ไม่รุนแรง
3. เจ็บปวดบริเวณที่ได้รับการฉีดยาในกรณีที่บริหารยาโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ
4. ในผู้ป่วยที่ให้ยาทางหลอดเลือดดำเร็วเกินไป หรือมีภาวะการทำงานของไตไม่ดีอยู่เดิม จะทำให้เกิดภาวะไตวายได้
5. ถ้าให้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ๆ อาจเกิดภาวะขาดสังกะสีได้

6. ระวังอย่าใช้ยา disodium EDTA แทนที่จะเป็น calcium disodium EDTA เพราะจะทำให้เกิดภาวะ severe hypocalcemia

ปฏิกิริยาต่อยาอื่น

ไม่ควรให้ร่วมกับผลิตภัณฑ์อินสุลินที่มีสังกะสีเป็นส่วนประกอบ

ขนาดและวิธีใช้

หลักการที่สำคัญเกี่ยวกับขนาดของยานี้คือ ต้องให้ยาในขนาดที่มากพอ โดยทางทฤษฎียา $CaNa_2$EDTA 1 กรัมจะจับตะกั่วออกมาในปัสสาวะได้มากถึง 5 มิลลิกรัม

ขนาดยาที่ใช้คือ 1000-1500 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวัน หรือ 50-75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ไม่เกิน 2 กรัมต่อวัน

การให้ทางหลอดเลือดดำ ให้ผสมกับ normal saline หรือ 5% dextrose 250-500 มิลลิกรัมต่อยา 1 กรัม ไม่ควรผสมใน 10% dextrose solution

แบ่งขนาดยาให้วันละ 2-3 ครั้ง โดยหยดทางหลอดเลือดดำช้า ๆ นานกว่า 1 ชั่วโมงต่อ 1 ครั้งของการให้ยา หรือจะหยดทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง (continuous venous drip) ก็ได้

ในกรณีที่ให้ยาทางหลอดเลือดดำไม่ได้ สามารถฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อลึก ๆ (deep intramuscular injection) แทนได้ โดยใช้ขนาดยาและแบ่งให้เช่นเดียวกับการให้ทางหลอดเลือดดำ แต่ไม่ต้องเจือจาง ควรให้ยาชาเฉพาะที่ร่วมด้วย และอาจแยกฉีด 2 ตำแหน่งเพราะปริมาตรยาอาจมากถึง 5 มิลลิลิตร

ให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยให้เพียงพอตลอดการรักษา

ให้ยาติดต่อกัน 5 วัน สามารถให้ยาซ้ำได้อีก 1 รอบ ถ้าอาการไม่ดีขึ้น หรือระดับตะกั่วในเลือดยังสูงอยู่ แต่ต้องเว้นระยะจากการให้รอบแรกอย่างน้อย 2 วัน

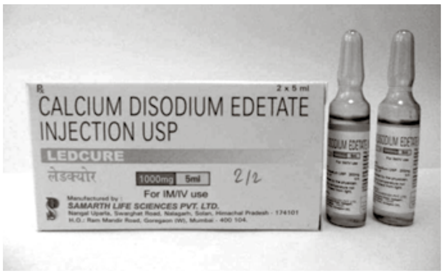
ถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการหรือมีอาการน้อย พิจารณาให้ขนาดยาเพียง 1000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวัน

ในกรณีผู้ป่วยเป็นหรือสงสัยว่าเป็น lead encephalopathy ต้องให้ยา dimercaprol ก่อนยา $CaNa_2$EDTA 4 ชั่วโมง

การทำ EDTA mobilization test ใช้ขนาดยาเพียง 1/2 เท่าของการรักษาและให้เพียงครั้งเดียว

รูปแบบของยา

$CaNa_2$EDTA อยู่ในรูปแบบสารละลาย ขนาดบรรจุ 5 มิลลิลิตรต่อหลอด (200 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)



เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Cory-Slechta DA, Weiss B, Cox C. Mobilization and redistribution of lead over the course of calcium disodium ethylenediamine tetraacetate chelation therapy. J Pharmacol Exp Ther 1987 Dec; 243 (3): 804-13.
2. Lahaye D, Everaet E, Roosels D. Value of the diagnostic sodium calcium edetate mobilization test as a criterion of lead absorption. J Soc Occup Med 1989 Winter; 39(4): 136-40.
3. Radwan H, Braun H, Bar-Sela S, Kott E. Lead encephalopathy treated by versenate (CA-EDTA). Eur Neurol 1982; 21 (3): 157-60.
4. Treatment guidelines for lead exposure in children. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Pediatrics 1995 Jul; 96 (1 Pt 1): 155-60.
5. Williams DR, Halstead BW. Chelating agents in medicine. J Toxicol Clin Toxicol 1982; 19(10): 1081-115.

โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซิน

(Botulinum antitoxin)

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

โรคโบทูลิซึ่ม (Botulism) เป็นโรคร้ายแรงที่เกิดจากสารพิษ “โบทูลินั่มท็อกซิน (botulinum toxin)” ซึ่งสร้างจากเชื้อแบคทีเรียชื่อ *Clostridium botulinum* ผู้ป่วยโรคนี้จะมีการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อทั่วร่างกาย โดยเฉพาะที่บริเวณหน้า และกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะการหายใจล้มเหลวและเสียชีวิตได้ ธรรมชาติของโรคโบทูลิซึ่ม จะก่อให้เกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงหลายสัปดาห์ การรักษาแบบประคับประคองอย่างเดียว ต้องใช้เวลานาน เกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ได้ง่าย และมีอัตราการตายจากโรคนี้สูง โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซิน (botulinum antitoxin) ช่วยหยุดการดำเนินของโรค และลดระยะเวลาของโรคให้สั้นลงได้ ทำให้อัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น

โบทูลินั่มท็อกซินสามารถแบ่งได้เป็น 7 ชนิดตามสายพันธุ์ของเชื้อ *Clostridium botulinum* ได้แก่ ชนิด A, B, C, D, E, F และ G โดยโบทูลินั่มท็อกซินชนิด A, B และ E ก่อให้เกิดโรคในคนมากที่สุด ในขณะที่ชนิด F ก่อให้เกิดไม่บ่อย ส่วนชนิด C และ D ก่อให้เกิดโรคเฉพาะในสัตว์ แต่ชนิด G ไม่มีรายงานการเกิดโรคเลย

โบทูลินั่มท็อกซินออกฤทธิ์โดยยับยั้งการหลั่งสื่อสัญญาณประสาท acetylcholine (ACh) ออกจากปลายประสาท กล้ามเนื้อ และระบบประสาทอัตโนมัติพาราซิมพาเธติก (parasympathetic) ผู้ป่วยโรคโบทูลิซึ่มจึงอยู่ในภาวะที่พร่อง ACh ทำให้มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ร่วมกับมีกลุ่มอาการแบบ anticholinergic (anticholinergic toxidrome) ได้แก่ อาการปากคอแห้ง ท้องผูก ปัสสาวะลำบาก เป็นต้น

โรคโบทูลิซึ่มแบ่งออกได้ตามมูลเหตุของการได้รับสารพิษ ดังนี้

1. โรคโบทูลิซึ่มจากอาหาร (Foodborne botulism) เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดโดยเกิดจากการกินอาหารที่เก็บไว้ในลักษณะสูญญากาศ และมีเชื้อ *Clostridium botulinum* อยู่ ทำการสร้างโบทูลินั่มท็อกซินปนเปื้อนอยู่ในอาหารนั้น เช่น อาหารกระป๋อง ในประเทศไทยที่พบได้บ่อย คือ หน่อไม้ปี๊บ
2. โรคโบทูลิซึ่มจากแผล (Wound botulism) เกิดจากแผลผู้ป่วยติดเชื้อ *Clostridium botulinum* และมีการสร้างโบทูลินั่มท็อกซินขึ้น
3. โรคโบทูลิซึ่มจากลำไส้เด็กหรือผู้ใหญ่ (Infantile botulism และ Adult intestinal toxemia botulism) เกิดจากการมีเชื้อ *Clostridium botulinum*ในลำไส้ของผู้ป่วย และภาวะในลำไส้นั้นเหมาะสมที่เชื้อจะขยายตัว และสร้างสารพิษได้
4. โรคโบทูลิซึ่มจากการสูดดม เนื่องจากโบทูลินั่มท็อกซินถูกใช้เป็นอาวุธชีวภาพ

5. โรคโบทูลิซึ่มจากการใช้โบทูลินั่มท็อกซินทางการแพทย์ เนื่องจากโบทูลินั่มท็อกซินชนิด A มีการใช้เพื่อรักษาโรคกล้ามเนื้อบางชนิดและเสริมความงาม หากผู้ป่วยได้รับในปริมาณที่มากเกินไป ก็สามารถทำให้เกิดโรคโบทูลิซึ่มได้เช่นกัน

เภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์

โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซิน (botulinum antitoxin) ในปัจจุบันได้จากน้ำเหลืองหรือเซรั่ม (serum) ของม้าที่ได้รับโบทูลินั่มท็อกซินชนิดต่างๆ หลังจากนั้นได้นำมาเข้าขบวนการแยก immunoglobulin และนำมาย่อยให้เหลือเฉพาะส่วน Fab ซึ่งเป็นส่วนที่มีความจำเพาะในการจับกับโบทูลินั่มท็อกซิน เมื่อโบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินจับกับโบทูลินั่มท็อกซิน แล้ว ทำให้ท็อกซินไม่สามารถออกฤทธิ์ได้

โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินเมื่ออยู่ในกระแสโลหิต จะมีค่าครึ่งชีวิต (t ½) ประมาณ 5-7 วัน ยาส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางไต

โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินมีหลายชนิด ขึ้นกับความสามารถในการต่อต้านชนิดของโบทูลินั่มท็อกซิน เช่น ชนิดต่อต้านโบทูลินั่มท็อกซิน A และ B (bivalent) ชนิดต่อต้านโบทูลินั่มท็อกซิน A, B และ E (trivalent) และชนิดต่อต้านโบทูลินั่มท็อกซินทั้ง 7 ชนิด (heptavalent)

ข้อบ่งชี้

1. เพื่อรักษาโรคโบทูลิซึ่ม

ผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดง ที่บ่งชี้ว่าเป็นโรคทูลิซึ่ม ควรได้รับการรักษาด้วยยาต้านพิษ คือ โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินโดยเร็วที่สุด และไม่ต้องรอผลตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยัน เนื่องจากผลการตรวจใช้เวลานาน

2. เพื่อป้องกัน

เป็นการบริหารยาให้กับผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคโบทูลิซึ่ม จากการได้รับโบทูลินั่มท็อกซิน ซึ่งจะไม่กล่าวถึงในบทความนี้

ข้อห้ามใช้

เนื่องจากโรคโบทูลิซึ่มมีความรุนแรงมาก การให้โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินแก่ผู้ป่วยที่มีประวัติเคยได้รับเซรั่มของม้ามาก่อน หรือเคยมีประวัติแพ้เซรั่มของม้า จึงไม่ได้เป็นข้อห้ามสมบูรณ์ (absolute contraindication) แต่ควรจะมีการประเมินและพิจารณาระหว่างผลดีและผลเสียจากการได้รับยาเป็นรายๆ ไป และควรมีมาตรการเตรียมพร้อมในการดูแลรักษาหากผู้ป่วยเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา (hypersensitivity) ระหว่างการบริหารยาให้แก่ผู้ป่วย

อาการไม่พึงประสงค์

โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินอาจก่อให้เกิดภาวะอันไม่พึงประสงค์ โดยเฉพาะปฏิกิริยาทาง immune ที่เป็นการแพ้ยาในรูปแบบต่างๆ ได้เนื่องจากยาเป็นโปรตีนชนิดหนึ่ง สามารถแบ่งตามระยะเวลาที่เกิดระหว่างการบริหารยาได้แก่

1. ปฏิกิริยาแบบ Anaphylactic และ Anaphylactoid

เป็นปฏิกิริยาการแพ้ที่รุนแรง และอาจทำให้เสียชีวิตได้ สามารถเกิดได้ภายในเวลาเป็นนาทีถึง 2 หรือ 3 ชั่วโมงหลังจากเริ่มบริหารยา อาการที่สำคัญได้แก่ ผื่นลมพิษ (urticaria) ปวดศีรษะ คลื่นไส้อาเจียน หายใจลำบาก ตรวจพบมีภาวะหลอดลมตีบ (bronchospasm) และช็อคได้

2. อาการไข้

เป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นได้ภายใน ½ – 2 ชั่วโมง หลังจากบริหารยา ผู้ป่วยจะมีอาการไข้หนาวสั่น และมีความดันโลหิตสูงขึ้นได้

3. ปฏิกิริยาแบบ Serum sickness

เป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นในเวลา 1 – 3 สัปดาห์ หลังจากได้รับยา ผู้ป่วยจะมีอาการเป็นไข้ คันมีผื่นคล้ายลมพิษ และปวดตามข้อได้

เนื่องจากโบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินในปัจจุบัน ไม่ใช่ immunoglobulin ทั้งโมเลกุล ส่วน Fc ที่เป็นสาเหตุของการเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาถูกตัดทิ้งไปเหลือแต่ส่วน Fab จึงทำให้อัตราการเกิดปฏิกิริยาทาง immune เหล่านี้ลดลงไปจากเดิมมาก กล่าวคือ อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาทุกชนิดมีประมาณร้อยละ 9 – 17 การเกิดปฏิกิริยาแบบ anaphylactic มีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 1 – 9 และยังพบว่าโบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินก่อให้เกิดปฏิกิริยาทาง immune น้อยกว่าเซรั่มพิษงู (antivenin)

ปฏิกิริยาต่อยาอื่น

โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินสามารถผสมกับน้ำเกลือชนิดใดก็ได้ แต่ไม่ควรผสมยานี้ในขวดเดียวกับยาชนิดอื่น

ขนาดและวิธีใช้

โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซิน มีทั้งเป็นแบบผงแห้ง (lyophilized) และสารละลายเข้มข้น (concentrated solution)

สำหรับโบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซิน ในโครงการยาต้านพิษนี้ เป็นสารละลายขนาด 250 มิลลิลิตรต่อขวด ขนาดที่ให้คือ 2 ขวดทางหลอดเลือดดำ อย่างไรก็ตาม โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินขนาด 1 ขวดอาจจะเพียงพอในผู้ป่วยบางราย ผู้ป่วยเด็กหรือผู้ใหญ่ใช้ยาในขนาดเท่ากัน

ก่อนบริหารยาอาจพิจารณาทำการตรวจสอบทางผิวหนังว่าผู้ป่วยจะแพ้ยาต้านสารพิษหรือไม่ ตามวิธีการที่ระบุไว้ แต่ผลการตรวจสอบอาจไม่ถูกต้องเสมอไป ฉะนั้นจึงควรเตรียมยา epinephrine และ antihistamine ไว้พร้อมก่อนบริหารยา หากเกิดการแพ้ยาอาจจะต้องพิจารณาการทำ desensitization เพื่อลดโอกาสการเกิดแพ้ยา (วิธี desensitization ระบุไว้ท้ายบท)

การบริหารยา โดยให้ขวดแรกช้าๆ เพื่อเฝ้าระวังการเกิดปฏิกิริยาทาง immune หลังจากนั้นให้ขวดที่สองต่ออีก 250 มิลลิลิตรทางหลอดเลือดดำ

เนื่องจากยาถูกเก็บไว้ในอุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียส ขณะบริหารยาให้กับผู้ป่วยยาควรมีอุณหภูมิใกล้เคียงกับอุณหภูมิของร่างกาย ฉะนั้นควรจะนำยาออกจากตู้เย็นและทิ้งไว้ในอุณหภูมิห้องก่อนเสมอ

รูปแบบของยา

โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินในโครงการยาต้านพิษนี้ ชื่อ “Botulismus-Antitoxin Behring” เป็นสารละลายใน 1 มิลลิลิตร ประกอบด้วย โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซิน ชนิด A 750 หน่วย (international unit), ชนิด B 500 หน่วย และชนิด E 50 หน่วย ขนาดบรรจุ 250 มิลลิลิตรต่อขวด

วิธีการตรวจสอบทางผิวหนัง

ขั้นตอนการตรวจสอบว่าผู้ป่วยจะมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาแพ้ จากได้รับโบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินหรือไม่ จะมีขั้นตอนดังนี้

1. Prick test

หยดสารละลาย 1:1,000 ของโบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินบนผิวหนังบริเวณท้องแขนที่มีการสะกิดไว้แล้ว โดยควรมีตัวควบคุมบวก (positive control) ซึ่งได้แก่ histamine และตัวควบคุมลบ (negative control) ได้แก่ น้ำเกลือเปล่า ที่บริเวณข้างๆ ด้วย

การแปลผลทำใน 15-20 นาที โดยอ่านผลว่าเป็นผลบวกเมื่อบริเวณที่หยดโบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินและ histamine มีวงของผื่นนูนแดง (erythema) เทียบกับตัวควบคุมลบ มากกว่า 3 เซนติเมตรขึ้นไป

2. Intradermal test

การทดสอบนี้จะทำการต่อเมื่อการทดสอบในขั้นที่ 1 ให้ผลเป็นลบแล้วเท่านั้น การทดสอบโดยฉีดยาที่เป็นสารละลายความเข้มข้น 1:1,000 ขนาด 0.02 มิลลิลิตร เข้าใต้ผิวหนัง

ถ้าให้ผลลบให้ทำซ้ำอีกครั้ง โดยเป็นสารละลายที่เข้มข้นขึ้นคือ 1:100 (ควรมีการฉีดตัวควบคุมบวกและลบ และการแปรผลคล้ายขั้นที่ 1)

ผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติแพ้เซรั่มหรือไม่เคยได้รับเซรั่มมาก่อนสามารถข้ามไปทดสอบด้วยสารละลายเข้มข้น 1:100 โดยไม่ต้องใช้ 1:1,000 ได้เลย

ข้อควรระวัง

ควรคำนึงไว้เสมอว่าการทดสอบ อาจก่อให้เกิดปฏิกิริยาที่รุนแรงจนทำให้เกิดการเสียชีวิตได้เช่นเดียวกัน ระหว่างที่ทำการทดสอบจึงควรมียา epinephrine (1:1,000) ที่พร้อมฉีดให้กับผู้ป่วยได้ทันที

การทดสอบที่ให้ผลลบ ไม่ได้หมายถึงว่าจะไม่มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาทาง immune กับผู้ป่วยได้อย่างแน่นอน มาตรการความปลอดภัยแก่ผู้ป่วยจึงยังคงต้องมีอยู่

วิธีการทำ Desensitization

เมื่อผู้ป่วยมีประวัติแพ้เซรั่มจากม้ามาก่อน หรือการทดสอบทางผิวหนังให้ผลบวก แพทย์อาจเลือกทำการ desensitization ก่อนบริหารยา

การทำ desensitization เป็นการฉีดโบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินในความเข้มข้นและขนาดจากน้อยไปหามาก เป็นช่วงๆ ห่างกันช่วงละ 15 นาที ตามตารางข้างล่าง

ตารางการทำ desensitization โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินทางหลอดเลือดดำ

ลำดับยา*	ความเข้มข้นของยา ในน้ำเกลือ normal saline	ขนาดยาที่ฉีด (มล.)
1	1:1,000	0.1
2	1:1,000	0.3
3	1:1,000	0.6
4	1:100	0.1
5	1:100	0.3
6	1:100	0.6
7	1:10	0.1
8	1:10	0.3
9	1:10	0.6
10	ไม่เจือจาง	0.1
11	ไม่เจือจาง	0.2
12	ไม่เจือจาง	0.6
13	ไม่เจือจาง	1.0

* บริหารยาห่างกันช่วงละ 15 นาที

หากผู้ป่วยเกิดปฏิกิริยาทาง immune เช่น anaphylaxis ควรฉีดยา adrenalineให้กับผู้ป่วยทันที การป้องกันไม่ให้เกิดปฏิกิริยาทาง immune โดยวิธี desensitization นี้ จะได้ผลต่อเมื่อมีการฉีดยาต่อเนื่องตามตารางนี้ หากมีการหยุดระหว่างการทำ จะทำให้วิธีการนี้ไม่ได้ผล

การรักษาปฏิกิริยา immune ที่เกิดจากโบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซิน

1. ปฏิกิริยา Anaphylaxis

   เมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะ anaphylaxis ขึ้น ให้ทำดังนี้

   1.1 หยุดการบริหารยาในทันที

   1.2 ให้ผู้ป่วยดมออกซิเจน

   1.3 ให้สารน้ำแก่ผู้ป่วย

1.4 ให้ยาต่อไปนี้

- Adrenaline
- Corticosteroid
- H_2 antagonist

1.5 ติดตามดูสัญญาณชีพ (vital signs) เป็นระยะ

2. อาการไข้

2.1 ตรวจดูค่าสัญญาณชีพ

2.2 ให้ยาลดไข้ รวมถึงวิธีการลดไข้อื่นๆ เช่นเช็ดตัว

2.3 กรณีที่มีอาการหนาวสั่นรุนแรง อาจยังพิจารณาให้ยา pethidine ฉีด

3. ปฏิกิริยา Serum sickness

3.1 ประเมินผู้ป่วยว่ามีระบบใดของร่างกายเกิดปฏิกิริยาบ้าง

3.2 พิจารณาให้ยากลุ่ม corticosteroid

3.3 ในรายที่รุนแรงพิจารณาการทำ plasmaphoresis

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Geyer HL. Botulism. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, eds. Goldfrank'sToxicologic Emergencies. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011: p 682-94.
2. Goldfrank LS, Geyer HL. Botulinum antitoxin. In: Nelson LA, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, eds. Goldfrank'sToxicologic Emergencies. 9thed. New York : McGraw-Hill; 2011: p 695-7.
3. Gomez HF. Botulism. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SC, Donovan JW, eds. Critical Care Toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient. 1st ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005: p 1351-8.
4. Chalk C, Benstead TJ, Keezer M. Medical treatment for botulism. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Mar 16;(3):CD008123.
5. Tacket CO, Shandera WX, Mann JM, Hargrett NT, Blake PA. Equine antitoxin use and other factors that predict outcome in type A foodborne botulism. Am J Med. 1984 May;76(5):794-8.
6. Jones RG, Corbel MJ, Sesardic D. A review of WHO International Standards for botulinum antitoxins. Biologicals. 2006 Sep;34(3):223-6.
7. Gottlieb SL, Kretsinger K, Tarkhashvili N, Chakvetadze N, Chokheli M, Chubinidze M, et al. Long-term outcomes of 217 botulism cases in the Republic of Georgia. Clin Infect Dis. 2007;45 (2):174-80.
8. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. JAMA 2001;285(8):1059-70

ดิจิทาลิส แฟบ แฟรคเมนท์

(Digitalis Fab Fragment)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สัมมน โฉมฉาย

ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

Digitalis Fab Fragment (DSFab) เป็นยาที่มีองค์ประกอบหลักเป็นส่วนของสารภูมิต้านทาน (antibody) ที่มีประโยชน์ในการรักษาภาวะพิษจากสารกลุ่มคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ (cardiac glycoside) อันได้แก่ ยาดิจอกซิน (digoxin) ยาดิจิทอกซิน (digitoxin) และสารพิษอื่นๆที่มีคุณสมบัติคล้ายคลึงกัน ซึ่งภาวะพิษชนิดนี้อาจทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้ ยา DSFab ได้มาจากการฉีดยาดิจอกซิน (digoxin-dicarboxymethoxylamine hapten) ในตัวแกะเพื่อให้สร้างสารภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อดิจอกซิน เมื่อสกัดสารภูมิคุ้มกันจากตัวแกะแล้วสารนี้จะผ่านกระบวนการย่อยและแยกส่วนจนได้ส่วน Fab ซึ่งเป็นส่วนย่อยของสารภูมิคุ้มกันที่จับกับดิจอกซินได้แต่มีคุณสมบัติเป็นสารก่อภูมิต้านทาน (antigen) น้อยกว่า มีการกระจายตัวและกำจัดจากร่างกายมนุษย์ได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับสารก่อภูมิคุ้มกันเต็มโมเลกุล DSFab มีความสามารถในการจับกับดิจอกซินอย่างจำเพาะซึ่งความสามารถนี้อาจน้อยลงในการจับกับสารกลุ่มคาร์ดิแอกไกลโคไซด์อื่นๆ

เนื้อหาในบทนี้เป็นข้อมูลที่จำเพาะกับยา DigiFab® เท่านั้น สำหรับข้อมูลผลิตภัณฑ์ DSFab อื่นๆ อาจมีข้อแตกต่างที่ปลีกย่อย

เภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์

ยา DSFab เป็นยาที่ใช้บริหารทางหลอดเลือดดำเท่านั้น โดยยานี้จะกระจายตัวในช่องว่างระหว่างเซลล์โดยมีปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) ประมาณ 0.3-0.4 ลิตรต่อกิโลกรัม ไม่มีหลักฐานว่ายานี้ซึมผ่านเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง ผ่านรกไปยังทารกในครรภ์ หรือ ผ่านในนมแม่หรือไม่

กลไกการออกฤทธิ์ ยาจะออกฤทธิ์โดยการจับกับดิจอกซินด้วยความสามารถในการจับที่สามารถดึงดิจอกซินออกจากตัวรับ (receptor) ที่หัวใจและกล้ามเนื้อได้ และกลายเป็น digoxin-Fab complex (DFC) ทำให้อนุภาคของดิจอกซินนั้นไม่ออกฤทธิ์อีกต่อไป อัตราส่วนในการจับของยาต่อสารพิษคือ DSFab (DigiFab®) 40 มิลลิกรัมต่อดิจอกซิน 0.5 มิลลิกรัม ซึ่ง DFC จะถูกกำจัดออกทางไตโดยมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 15-18 ชั่วโมงในผู้ที่ไตทำงานปกติ ส่วนภาวะไตวายนั้นแม้ปริมาตรการกระจายจะไม่เปลี่ยนแปลง แต่ค่าครึ่งชีวิตอาจยาวขึ้นได้มากถึงสิบเท่าของค่าปกติ ร่างกายจะกำจัด DFC ด้วยระบบ reticuloendothelial

เมื่อ DSFab จับกับดิจอกซินแล้วอาการของผู้ป่วยอาจเริ่มดีขึ้นในระยะเวลาประมาณ 20 นาทีหลังการบริหารยาเสร็จ และระดับยาดิจอกซินรวมในซีรั่ม (total serum digoxin) อาจสูงขึ้นมากกว่าระดับก่อนการรักษาถึงสิบเท่าภายใน 1-2 ชั่วโมงแรก ในขณะเดียวกันระดับยาดิจอกซินอิสระในซีรั่ม (free serum digoxin)

อาจลดลงจนไม่สามารถวัดได้ด้วยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ มีการศึกษาในผู้ป่วย 150 รายพบว่าระยะเวลาตั้งแต่การบริหารยาหมดจนถึงการออกฤทธิ์จนเต็มที่อาจใช้เวลาตั้งแต่ 0.5 ถึง 6 ชั่วโมง โดยระยะเวลาเฉลี่ยเท่ากับ 88 นาที

ข้อบ่งใช้

ข้อบ่งใช้ของ DSFab ได้แก่ ภาวะพิษจากสารกลุ่มคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ทั้งเฉียบพลันและเรื้อรัง โดยการพิจารณารักษาควรทำในผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงทางคลินิกของภาวะพิษที่รุนแรง และ/หรือมีระดับความเข้มข้นในสภาวะคงที่ (steady state concentration) ของดิจอกซินที่เป็นอันตรายต่อชีวิต (การเจาะเลือดเพื่อประเมินระดับดิจอกซินควรทำอย่างน้อย 8-10 ชั่วโมงหลังการบริหารดิจอกซินครั้งสุดท้าย)

ภาวะพิษจากสารกลุ่มคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ที่สามารถรักษาได้ด้วย DSFab ได้แก่ ภาวะพิษจากยาดิจิทอกซิน พิษจากยี่โถ (oleander) และคางคก รายละเอียดข้อบ่งใช้มีดังนี้

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เป็นอันตรายเช่น ภาวะ ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, cardiac arrest และภาวะ symptomatic bradyarrhythmia และ heart block ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย atropine หรือมีแนวโน้มในทางที่เลวลง
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงกว่า 5.5 มิลลิอิควิวาเลนซ์ต่อลิตร
3. ผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นดิจอกซินในเลือดสูงกว่า 10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรในภาวะพิษเฉียบพลัน
4. ผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นดิจอกซินในเลือดสูงกว่า 6 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรในภาวะพิษเรื้อรัง

ข้อห้ามใช้

ไม่มีข้อห้ามใช้แต่ควรใช้อย่างระมัดระวังในกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ผลิตภัณฑ์โปรตีนจากแกะ เอนไซม์ปาเปอิน มะละกอ หรือแมนนิทอล

อาการไม่พึงประสงค์

DSFab เป็นยาที่มีผลอันไม่พึงประสงค์ไม่รุนแรงและค่อนข้างปลอดภัย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อเทียบกับอันตรายที่เกิดจากพิษของคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานได้แก่ (ตัวเลขร้อยละในวงเล็บได้มาจากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้จำนวน 150 ราย)

1. ภาวะโพแทสเซียมในซีรั่มต่ำ (hypokalemia) (ร้อยละ 4) ซึ่งผู้ป่วยบางรายที่มีระดับโพแทสเซียมในซีรัมต่ำมาก (น้อยกว่า 2.5 มิลลิอิควิวาเลนซ์ต่อลิตร) ต้องได้รับการบริหารโพแทสเซียมเพื่อทดแทน
2. ภาวะหัวใจวายหรือ rapid ventricular responseในผู้ป่วยภาวะ atrial fibrillation อันเกิดจากการถอนฤทธิ์ยาดิจอกซินในผู้ป่วยโรคหัวใจที่ได้ประโยชน์จากฤทธิ์ยาดิจอกซินอยู่บ้าง (ร้อยละ 3)
3. ภาวะผื่นแพ้ที่ผิวหนัง (ร้อยละ 1)
4. เป็นยาที่อยู่ใน FDA pregnancy category C ซึ่งหมายความว่า การทดลองพบความเสี่ยงที่จะเกิดอันตรายต่อตัวอ่อนในครรภ์ของสัตว์ทดลอง แต่ยังไม่มีการศึกษาในสตรีมีครรภ์ หรือยังไม่มีการศึกษาทดลองในมนุษย์และสัตว์ทดลอง จึงต้องชั่งน้ำหนักระหว่างประโยชน์ในการรักษาภาวะพิษจากคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น

ปฏิกิริยาต่อยาอื่น

1. DSFab ไม่ทำปฏิกิริยากับยาอื่นนอกจากดิจอกซิน ซึ่งอาจทำให้การรักษาด้วยดิจอกซินไม่ได้ผลจนกว่า DSFab จะหมดจากร่างกายซึ่งใช้เวลาประมาณ 2-3 วันในคนปกติและอาจนานถึง 7-10 วันในผู้ที่มีไตวาย

2. การรักษาด้วย DSFab ทำให้เกิด digoxin-Fab complex ซึ่งรบกวนการตรวจวัดระดับดิจอกซินรวมในซีรั่มจากการตรวจด้วยวิธี immunoassay ซึ่งใช้ในห้องปฏิบัติการทางคลินิก ดังนั้นการประเมินระดับดิจอกซินรวมในซีรั่มจึงควรทำการตรวจด้วยวิธีตรวจวัดระดับดิจอกซินอิสระในซีรัมเท่านั้น

ขนาดและวิธีใช้

การคำนวณขนาด DSFab มี 4 วิธี ซึ่งแต่ละวิธีขึ้นกับความเหมาะสมตามสถานการณ์และข้อจำกัดนั้นๆ ดังสรุปในตาราง

วิธีที่	สถานการณ์	วิธีที่ใช้	รายละเอียด	ข้อจำกัด
1	ทราบขนาดยาดิจอกซินที่กิน (ตัวอย่างที่ 1)	คำนวนขนาด DSFab จากขนาดดิจอกซิน	- ชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ของดิจอกซินเท่ากับร้อยละ 80 - DSFab 1 ขวดเล็กสำหรับดิจอกซิน 0.5 มิลลิกรัม	ขนาดยาดิจอกซินอาจคลาดเคลื่อน
2	ทราบระดับดิจอกซินในซีรั่ม (ตัวอย่างที่ 2)	คำนวนขนาด DSFab จากข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์	ปริมาตรการกระจายของดิจอกซิน 5 ลิตรต่อกิโลกรัม (บางรายงานมีค่า 8 ลิตรต่อกิโลกรัม)	ความคลาดเคลื่อนของปริมาตรการกระจายที่ใช้
3	ไม่ทราบขนาดยาและระดับดิจอกซิน	รักษาด้วย DSFab จากข้อมูลเชิงประสบการณ์	<u>ภาวะพิษเฉียบพลัน</u> : 10-20 ขวดเล็ก <u>ภาวะพิษเรื้อรัง</u> : ผู้ใหญ่ 3-6 ขวดเล็ก เด็ก 1-2 ขวดเล็ก	ขนาด DSFab อาจไม่เพียงพอ หรือมากเกินไป
4	ผู้ป่วยที่อาจได้ประโยชน์จากยาดิจอกซินเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น หัวใจวาย	การให้ยาทีละน้อยเพื่อให้ผู้ป่วยพ้นจากภาวะพิษ แต่ยังได้ประโยชน์จากฤทธิ์ของยาดิจอกซิน	บริหาร DSFab ครั้งละ 1-3 ขวดเล็ก ประเมินผล 1 ชั่วโมง หลังการบริหาร และบริหารซ้ำหากยังไม่ได้ผลที่ต้องการ	ทำได้เฉพาะผู้ที่มีระดับสัญญาณชีพปกติและไม่มีภาวะฉุกเฉิน

ตัวอย่างที่ 1 ผู้ป่วยให้ประวัติว่ากินดิจอกซินขนาด 0.25 มิลลิกรัมต่อเม็ด จำนวน 30 เม็ด
ปริมาณยาดิจอกซินที่ผู้ป่วยได้รับ คือ 0.25 มิลลิกรัม x 30 เม็ด เท่ากับ 7.5 มิลลิกรัม
เนื่องจากยา 1 ขวดเล็ก (vial) มี DSFab 40 มิลลิกรัมซึ่งสามารถจับดิจอกซินได้ 0.5 มิลลิกรัม
ดังนั้น ต้องใช้ DSFab จำนวนทั้งสิ้น

= ปริมาณยาดิจอกซินที่ผู้ป่วยได้รับ (7.5 มิลลิกรัม) / ปริมาณดิจอกซินที่ DSFab จับ (0.5 มิลลิกรัม)

= 15 ขวดเล็ก

ตัวอย่างที่ 2 ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัว 60 กิโลกรัม มีระดับดิจอกซินในซีรัม 10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ปริมาตรการกระจายของดิจอกซิน (Vd) 5 ลิตรต่อกิโลกรัม

สูตร

จำนวน DSFab ที่ต้องใช้ (ขวดเล็ก)

= ปริมาณดิจอกซินในร่างกาย (มิลลิกรัม) / ปริมาณดิจอกซินที่ DSFab จับ (0.5 มิลลิกรัม)

= [ระดับดิจอกซิน (นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) x Vd x น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)] / [1000 x 0.5 มิลลิกรัมต่อขวดเล็ก]

= [10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร x 5 ลิตรต่อกิโลกรัม x 60 กิโลกรัม] / [1000 x 0.5 มิลลิกรัมต่อขวดเล็ก]

= 6 ขวดเล็ก

ดังนั้นผู้ป่วยรายนี้ควรได้รับการรักษาด้วยยา DSFab จำนวน 6 ขวดเล็ก

หมายเหตุ : 1. หากคำนวณได้จำนวนขวดเป็นทศนิยม ควรปัดขึ้นเป็นจำนวนเต็ม

2. ระดับยาที่ใช้ประกอบการคำนวณ ต้องเป็นระดับยาในสภาวะคงที่ ซึ่งหมายถึงระดับยาที่เจาะเลือดตรวจอย่างน้อย 8-10 ชั่วโมงหลังการกินดิจอกซินครั้งสุดท้ายเสมอ

3. เนื่องจากปริมาตรการกระจายของดิจอกซินอาจมีความหลากหลาย หากผู้ป่วยไม่ดีขึ้นด้วยขนาดที่ได้จากการคำนวนด้วยปริมาตรการกระจาย 5 ลิตรต่อกิโลกรัม ภายใน 1 ชั่วโมงหลังการบริหารยาเสร็จ อาจพิจารณาให้ DSFab ซ้ำในขนาดเดิมอีกครั้งหนึ่ง

การรักษาภาวะพิษจากสารกลุ่มคาร์ดิแอกไกลโคไซด์เช่น ภาวะพิษจากยาดิจิทอกซิน ยี่โถ (oleander) และคางคกด้วยยา DSFab ควรพิจารณาใช้ขนาดยาแบบการรักษาดิจอกซินเชิงประสบการณ์และอาจพิจารณาให้ยา DSFab ซ้ำตามความจำเป็น

การผสมยาควรปฏิบัติตามเอกสารกำกับยาหรืออาจปฏิบัติโดยผสมยา 1 ขวดเล็ก (vial) ในน้ำกลั่นปลอดเชื้อ 4 มิลลิลิตร ซึ่งจะทำให้ได้ยาเป็นของเหลวใส ไม่มีสี ที่มีความเข้มข้นประมาณ 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร หลังจากนั้นอาจผสมในน้ำเกลือเพื่อการบริหารทางหลอดเลือดดำตามความต้องการ เมื่อผสมยาแล้วยังไม่ได้ใช้ อาจเก็บยาในตู้แช่ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส เป็นเวลาไม่เกิน 4 ชั่วโมง การบริหารยาควรหยดทางหลอดเลือดดำผ่านตัวกรองขนาด 0.22 ไมครอน โดยบริหารในระยะเวลา 30 นาที หากผู้ป่วยมีภาวะหัวใจหยุดเต้นอาจฉีดยาให้หมดในครั้งเดียวได้

รูปแบบของยา

ยา DSFab (DigiFab®) อยู่ในรูปผงแห้ง (lyophilized form) บรรจุ 40 มิลลิกรัมต่อขวดเล็ก

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Ujhelyi MR, Robert S. Pharmacokinetic aspects of digoxin-specific Fab therapy in the management of digitalis toxicity. Clin Pharmacokinet. 1995 Jun;28(6):483-93.
2. Schmidt TA, Kjeldsen K. Enhanced clearance of specifically bound digoxin from human myocardial and skeletal muscle samples by specific digoxin antibody fragments: subsequent complete digitalis glycoside receptor (Na,K-ATPase) quantification. J Cardiovasc Pharmacol. 1991 Apr;17(4):670-7.
3. Ward SB, Sjostrom L, Ujhelyi MR. Comparison of the pharmacokinetics and in vivo bioaffinity of DigiTAb versus Digibind. Ther Drug Monit. 2000 Oct;22(5):599-607.
4. Antman EM, Wenger TL, Butler VP, Jr., Haber E, Smith TW. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. Circulation. 1990 Jun;81(6):1744-52.
5. Marchlinski FE, Hook BG, Callans DJ. Which cardiac disturbances should be treated with digoxin immune Fab (ovine) antibody? Am J Emerg Med. 1991 Mar;9(2 Suppl 1):24-8; discussion 33-4.
6. Howland MA. Digoxin-Specific Antibody Fragments (Fab). In: Nelson L, Lewin N, Howland MA, Hoffman R, Goldfrank L, Flomenbaum N, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. New York: McGraw-Hill Professional Publishing; 2010.
7. Kearney TE. Digoxin-Specific Antibodies. In: Olson K, editor. Poisoning and Drug Overdose. New York: McGraw-Hill Professional; 2011.

ดิฟธีเรีย แอนตี้ท็อกซิน

(Diphtheria antitoxin)

เภสัชกรศิริรัตน์ เตชะธวัช
สำนักโรคติดต่อทั่วไป
กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

โรคคอตีบ (Diphtheria) เป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย *Corynebacterium diphtherriae* สายพันธุ์ที่สร้างพิษ (toxogenic strain) ทำให้มีการอักเสบที่ทอนซิล คอหอย หลอดคอ โพรงจมูก และบางครั้งอาจเป็นที่เยื่อบุอื่น หรือที่ผิวหนัง ลักษณะเฉพาะของโรคซึ่งเกิดจากพิษ (exotoxin) คือมีแผ่นเยื่อสีขาวปนเทาติดแน่นอยู่บนส่วนที่มีการอักเสบ ตำแหน่งที่พบแผ่นเยื่อได้บ่อยที่สุดเมื่อมีการติดเชื้อคอตีบคือในลำคอ ในรายที่รุนแรงโดยเฉพาะในเด็กเล็ก อาจทำให้เกิดการตีบตันของหลอดคอ จึงเรียกว่าโรคคอตีบ และบางรายอาจมีต่อมน้ำเหลืองที่คอโตและมีการบวมของคอโดยรอบ ทำให้มีลักษณะที่เรียกว่า คอวัว (Bull neck) นอกจากนี้พิษหรือท็อกซินยังทำให้เกิดการอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจ และปลายประสาททำให้เกิดอัมพาตได้ สาเหตุการตายที่สำคัญคือ การตีบตันของทางเดินหายใจและกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ

ดังนั้น ในรายที่สงสัยว่าอาการที่เกิดขึ้นนั้นมีสาเหตุมาจากเชื้อคอตีบ ควรรีบให้ดิฟธีเรีย แอนตี้ท็อกซิน (diphtheria antitoxin, DAT) เพื่อไปทำลายท็อกซินที่อยู่ในกระแสเลือดให้เร็วที่สุด โดยไม่ต้องรอผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และให้ยาปฏิชีวนะควบคู่ไปด้วยเสมอ โดยยาที่ได้ผลดีคือ penicillin และ erythromycin ซึ่งจะได้ผลต่อเชื้อ streptococci ซึ่งพบร่วมกับเชื้อคอตีบ

เภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์

เป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้มาจากม้าที่ถูกกระตุ้นให้สร้างภูมิคุ้มกันด้วยดิฟธีเรียท็อกซอยด์และท็อกซิน เซรุ่มที่ได้ทำให้บริสุทธิ์ และมี phenol ไม่เกิน 0.25% เป็นสารกันเสีย ในอดีตองค์การเภสัชกรรม ประเทศไทย และสวิสเซรุ่มและวัคซีนสถาน ประเทศสวิสเซอร์แลนด์ เป็นผู้ผลิต แต่ปัจจุบันได้เลิกผลิตแล้ว จึงต้องนำเข้าจากประเทศอินเดีย ทั้งจากบริษัท Serum Institute of India และ Vins Bioproducts

กลไกการออกฤทธิ์ ดิฟธีเรีย แอนตี้ท็อกซิน คือ เบต้าและแกมม่ากลอบุลิน (β and γ globulin) ที่จะจับกับท็อกซินของเชื้อคอตีบ ทำให้ไม่มีท็อกซินไปเกาะยึดกับเซลล์ของอวัยวะต่างๆ หรือเยื่อบุ

ข้อบ่งใช้

รักษาโรคคอตีบ

ข้อห้ามใช้

ไม่มี

ข้อควรระวัง

การฉีดเซรุ่มที่ทำจากเลือดสัตว์ อาจทำให้แพ้เมื่อฉีดซ้ำอีกโดยเซรุ่มจากสัตว์ชนิดเดียวกัน ฉะนั้นควรสอบถามผู้ป่วยถึงประวัติการแพ้โดยละเอียด และทดสอบการแพ้ด้วยวิธีฉีดเข้าในผิวหนัง 0.1 มิลลิลิตร โดยเจือจาง DAT 1 : 100 ด้วย normal saline solution (NSS) รอดูผล 20 นาที หรือหยอดเข้าเยื่อบุตา 1 หยด โดยเจือจาง DAT 1 : 10 ด้วย NSS รอดูผล 15 นาที ก่อนฉีดเซรุ่มต้องเตรียมมาตรการทุกอย่างให้พร้อมในการที่จะแก้ไขอาการแทรกซ้อนทางระบบหัวใจ หลอดเลือดและระบบหายใจ ซึ่งอาจเกิดจากปฏิกิริยาแพ้แบบเฉียบพลัน (anaphylaxis) และหลังฉีดเซรุ่มสองสามวัน อาจเกิดปฏิกิริยาที่เรียกว่า serum sickness ขึ้นได้

อาการไม่พึงประสงค์

อาจเกิดอาการคัน ผื่นลมพิษ ปวดข้อและกล้ามเนื้อ ไข้ และต่อมน้ำเหลืองโต ซึ่งเป็นอาการของ serum sickness นั่นเอง

ขนาดและวิธีใช้

เอกสารกำกับยาของบริษัท Serum Institute of India และ Vins Bioproducts ระบุว่า ในรายที่มีอาการน้อยและรายที่มีอาการปานกลางอาจฉีดเข้ากล้าม 10,000-30,000 ยูนิต และในรายที่มีอาการหนักให้ฉีดแบบหยดเข้าเส้นเลือดดำ (Intravenous : IV) 40,000-100,000 ยูนิต ภายใน 30 นาทีถึง 2 ชั่วโมง หลังจากแบ่งส่วนหนึ่งฉีดเข้ากล้ามไปแล้ว

คำแนะนำของกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข กำหนดว่า เมื่อทำการทดสอบทางผิวหนัง หรือเยื่อบุตาแล้วไม่แพ้ จึงให้ DAT เข้าหลอดเลือดดำครั้งเดียว โดยผสมกับ NSS 1 : 20 และให้ในความเร็ว 1 มิลลิลิตร/นาที ขนาดของ DAT พิจารณาตามความรุนแรงของโรค ซึ่งดูจากขนาดและตำแหน่งของแผ่นเยื่อที่เกิดขึ้น และระยะเวลาที่เป็นมาก่อนได้รับการรักษา ดังนี้

- ในรายที่เป็นมาภายในระยะเวลา 48 ชั่วโมง ให้ 20,000-40,000 ยูนิต
- ในรายที่เป็นมากและเป็นมา 72 ชั่วโมง หรือเกินกว่า หรือเป็นหลายตำแหน่งร่วมกันให้ 80,000 ยูนิต
- ในรายที่รุนแรงมากแบบ bull neck ให้ 100,000-120,000 ยูนิต
- ในรายที่เป็นที่จมูกแห่งเดียวให้ 10,000-20,000 ยูนิต และที่ผิวหนังให้ 20,000-40,000 ยูนิต

และศูนย์ควบคุมโรคแห่งชาติ สหรัฐอเมริกา แนะนำให้แบบ IV โดยเฉพาะที่มีอาการรุนแรง โดยการนำ DAT ผสมใน NSS 250-500 ml ในเวลา 2-4 ชั่วโมง โดยขนาดที่แนะนำมีดังนี้

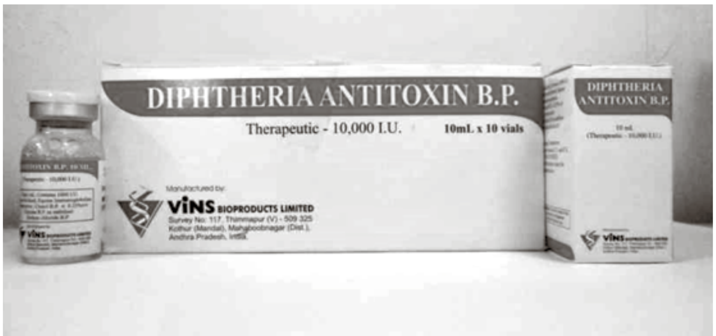
- Pharyngeal or laryngeal disease of 2 days duration : 20,000-40000 units
- Nasopharyngeal disease : 40,000-60,000 units
- Systemic disease of 3 or more days duration or any patient with diffuse swelling of the neck : 80,000-100,000 units
- Skin lesions only : 20,000-40,000 units

โดยขนาดยาที่ใช้ในเด็กเท่ากับในผู้ใหญ่ และไม่แนะนำให้ซ้ำ

การเก็บรักษา ให้เก็บในอุณหภูมิ 2 ถึง 8 องศาเซลเซียส ป้องกันแสง และ ห้ามแช่แข็ง

รูปแบบของยา

เป็นยาน้ำปราศจากเชื้อ ใสไม่มีสี หรือออกเหลืองเล็กน้อย ขนาดบรรจุ : 10,000 ยูนิต (10 มิลลิลิตร) ต่อขวดเล็ก



เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. กลุ่มโรคติดต่อที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน สำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. คู่มือการปฏิบัติงานการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค สำหรับเจ้าหน้าที่สาธารณสุข. กรุงเทพฯ : สำนักงานกิจการโรงพิมพ์ องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก. 2547.
2. Use of Diphtheria Antitoxin (DAT) for Suspected Diphtheria cases. Available from: URL:http://ww.cdc.gov./vaccines/vpd-vac/diphtheria/dat/downloads/protocol_032504.pdf/ cited in April 2012
3. Leaflet of Diphtheria antitoxin, Swiss Serum and Vaccine Institute Berne, Switzerland.
4. Leaflet of Diphtheria antitoxin, Serum Institute of India Limited, India.
5. Leaflet of Diphtheria antitoxin, Vins Bioproducts Limited, India.

ตัวอย่างผู้ป่วย

ภาวะพิษจากตะกั่ว

(LEAD POISONING)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยชายอายุ 45 ปี ทำงานโรงงานแบตเตอรี่ อยู่จังหวัดปทุมธานี ประวัติได้จากผู้ป่วยเชื่อถือได้
CC : ตรวจเลือดประจำปีพบตะกั่วในเลือดสูง
PI : 2 เดือนก่อน ตรวจเลือดประจำปีพบตะกั่วในเลือดสูง 85 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร

ท่านในฐานะแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยรายนี้จะทำอย่างไร

แนวทางการดูแลรักษา

1. สัมภาษณ์ประวัติเพิ่มเติม
   - ประวัติอาการของพิษตะกั่ว ได้แก่ อ่อนเพลีย ปวดท้องเรื้อรัง ท้องผูก ท้องเสีย ชา ฯลฯ
   - ประวัติการทำงาน ทำงานตำแหน่งใด นานเท่าไร ทำงานวันละกี่ชั่วโมง มาตรการการป้องกันของสถานทำงาน
   - ระดับตะกั่วในเลือดก่อนหน้านี้
   - ประวัติทั่วไปอื่น ๆ
2. ตรวจร่างกาย
   - ซีด ***
   - Lead line (พบได้น้อยมาก และเป็นอาการแสดงที่เชื่อถือได้น้อย)
   - Neurological deficits เน้นที่ peripheral nervous system
3. ตรวจทางห้องปฏิบัติการ
   - CBC, BUN/Cr, serum uric acid, liver function test
   - Serum/urine ALAD, erythrocytic protoporphyrins ถ้าทำได้
4. พิจารณาว่ามีข้อบ่งใช้ chelating agents หรือไม่

ข้อมูลเพิ่มเติม

ประวัติ : ทำงานโรงงานนี้มา 20 ปี ตำแหน่งเชื่อมประสานขั้วแบตเตอรี่ ปกติแข็งแรงดี แต่ในช่วง 6 เดือนมานี้รู้สึกอ่อนเพลีย

ผลตะกั่วในเลือดในช่วง 5 ปีหลังประมาณ 50-60 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ทุกปี

ที่โรงงานมีหน้ากากผ้าให้ใช้ มีพัดลมดูดอากาศ แต่มีฝุ่นคลุ้งบ่อย คนงานทุกคนต้องเปลี่ยนชุดเป็นชุดทำงาน ก่อนทำงานทุกครั้ง และล้างมือก่อนกินอาหารทุกครั้ง

ไม่ดื่มเหล้า ไม่สูบบุหรี่

ตรวจร่างกาย mild pale conjunctiva

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC : Hb 9.2 gm/dL, Hct 28%, WBC 4,500 /cumm, platelet 250 x 10^3 /cumm, normochromic normocytic anemia with basophilic stippling

การรักษา

ให้ $CaNa_2EDTA$ 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมงทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 5 วัน หลังจากนั้นประมาณ 1 สัปดาห์ CBC : Hb 11 กรัม/เดซิลิตร

ตรวจ blood lead level หลังการรักษาได้ 60 และ 47 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ

ให้โรงงานปรับปรุงระบบระบายอากาศ และทำความสะอาดพื้นบ่อยๆ ระหว่างการทำงาน รวมทั้งให้คนงานใช้หน้ากากที่ได้มาตรฐาน

โรคโบทูลิซึ่ม

(Botulism)

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ชาวบ้านชาย-หญิงจำนวน 5 คน จากหมู่บ้านแห่งหนึ่งมาโรงพยาบาลชุมชน ด้วยอาการปวดท้อง คลื่นไส้อาเจียนก่อนมาโรงพยาบาล 2-3 ชั่วโมง ตรวจร่างกายทุกคนอยู่ในเกณฑ์ปกติ

เหตุการณ์เช่นนี้ทำให้คิดถึงอะไรบ้าง

การที่มีผู้ป่วยมีอาการคล้ายกันในคราวเดียวกันจำนวนมากๆ ทำให้ต้องคิดถึงว่า อาจจะมีอุบัติการณ์ของโรคติดต่อ หรือโรคจากสารพิษบางชนิดเกิดขึ้น ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการทางระบบทางเดินอาหาร สาเหตุที่พบได้บ่อย ได้แก่

1. ภาวะติดเชื้อไวรัส เช่น Rotavirus หรือ เชื้อแบคทีเรีย เช่น *Staphylococus aureus* หรือ *Vibrio parahemolyticus*
2. ภาวะเป็นพิษ เช่น พิษจากสารกำจัดแมลงกลุ่มออร์กาโนฟอสฟอรัส หรือคาร์บาเมท พิษจากเห็ดพิษ เช่น *Amanita pantherina, Amanita phalloides*

จากการซักประวัติเพิ่มเติมพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้ทุกคนได้ไปร่วมงานบุญของหมู่บ้านเมื่อ 1 วันก่อน มีอาหารหลายชนิดที่จัดเลี้ยงแก่ผู้ไปร่วมงาน ระหว่างนี้ให้การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้แบบประคับประคองด้วยการให้ยาระงับปวด ยาระงับอาเจียน และสารน้ำ (intravenous fluid) และสืบสวนหาสาเหตุของโรคนั้น

มีผู้ป่วยรายหนึ่งเริ่มมีอาการตาพร่ามัว เวียนศีรษะ จุกแน่นคอ กลืนลำบาก และหายใจไม่สะดวก แขนอ่อนแรง ต้องใส่ท่อช่วยหายใจและเครื่องช่วยหายใจ ตรวจร่างกายพบว่าผู้ป่วยรู้ตัวดี (conscious) มีหนังตาตก (ptosis) หายใจเร็วแต่ตื้น (shallow breathing)

โรคที่จะต้องคิดถึงคืออะไร และต้องใช้ข้อมูลอะไรเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยโรค

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยทำให้สามารถตัดภาวะป่วยจากอาหารเป็นพิษทั่วไปที่พบได้และต้องคิดถึงภาวะเจ็บป่วยที่มีอาการเริ่มแรกที่ระบบทางเดินอาหารตามด้วยระบบประสาทหรือกล้ามเนื้อ ได้แก่

1. พิษจากสารกำจัดแมลงกลุ่มออร์กาโนฟอสฟอรัส หรือคาร์บาเมท
2. พิษจากสารพิษเตโตรโดท็อกซิน (Tetrodotoxin) หรือเสสิท็อกซิน (Saxitoxin)
3. พิษจากโบทูลินั่มท็อกซิน (Botulinum toxin)

ผู้ป่วยไม่มีอาการชาที่ใดๆ ไม่พบว่ามีเสมหะ เหงื่อออก แต่ปากแห้งและปัสสาวะไม่ออก ตรวจร่างกายเพิ่มเติมพบว่าผู้ป่วยมีการอ่อนแรงกล้ามเนื้อบริเวณใบหน้า กล้ามเนื้อการหายใจ และต้นแขน แต่มือยังสามารถขยับได้

ผู้ป่วยเหล่านี้แจ้งว่าในงานบุญ มีหน่อไม้ปี๊บหั่นเป็นท่อนๆ เป็นอาหารจิ้มน้ำพริกร่วมด้วย แทบทุกคนได้กินหน่อไม้ในวันนั้น

การวินิจฉัยผู้ป่วยรายนี้คืออะไร?

ถ้าเป็นพิษจากสารกำจัดแมลงกลุ่มออร์กาโนฟอสฟอรัส หรือคาร์บาเมทซึ่งพบได้บ่อยกว่าสองภาวะหลังนั้น ผู้ป่วยควรมีภาวะที่มีเสมหะและสิ่งคัดหลั่งมาก จากการที่มีสารสื่อประสาท acetylcholine มากผิดปกติ (cholinergic syndrome) ร่วมกับระดับความรู้สึกตัวที่เปลี่ยนแปลง (alteration of consciousness) ร่วมกับภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง เมื่อตรวจไม่พบภาวะที่กล่าวมานี้ทำให้โอกาสที่ผู้ป่วยจะเป็นพิษจากสารกำจัดแมลงกลุ่มออร์กาโนฟอสฟอรัส หรือคาร์บาเมทเป็นไปได้ต่ำ และทำให้ความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยจะเป็นพิษจากสารพิษเตโตรโดท็อกซิน หรือสารพิษโบทูลินั่มสูงขึ้น ความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกระหว่างโรคทั้งสองมีดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงความแตกต่างระหว่างพิษจากสารพิษโบทูลินั่มและสารพิษเตโตรโดท็อกซิน (หรือเสสิท็อกซิน)

	พิษจากโบทูลินั่มท็อกซิน	พิษจากเตโตรโดท็อกซิน (หรือเสสิท็อกซิน)
ระยะเวลาฟักตัว	1-8 วัน	1/2-12 ชั่วโมง
ลักษณะกล้ามเนื้ออ่อนแรง	เริ่มจากส่วนกลางไปสู่ส่วนปลาย : ใบหน้า ไปสู่กล้ามเนื้อหายใจ และแขนขา (Descending paralysis)	เริ่มจากส่วนปลายไปสู่ส่วนกลาง : แขนขา ไปสู่ กล้ามเนื้อหายใจและใบหน้า (Ascending paralysis)
ประสาทความรู้สึก	ไม่มีความผิดปกติ	มีชาที่ลิ้นรอบปาก และ ปลายมือ-เท้า
ระยะเวลาของโรค	6-8 สัปดาห์	2-3 วัน
อาหารที่เป็นสาเหตุ	อาหารกระป๋อง, หน่อไม้ปี๊บ	ปลาปักเป้า, ไข่แมงดาทะเล
ความทนต่อความร้อนของสารพิษ	ถูกทำลายด้วยความร้อน	ทนความร้อนได้ดี

จากลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยคือ มีการอ่อนแรงแบบ balbar palsy กล้ามเนื้อการหายใจและกล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรงมากกว่าส่วนปลาย ร่วมกับอาการและอาการแสดงแบบ anticholinergic และไม่มีความผิดปกติของประสาทรับความรู้สึก ทำให้เข้าได้กับวินิจฉัยว่าเป็นโรคโบทูลิสซึ่ม (Botulism) ซึ่งเกิดพิษจากโบทูลินั่มท็อกซิน และมีประวัติที่สนับสนุน คือการกินหน่อไม้ปี๊บ ซึ่งเคยมีอุบัติการณ์ของโรคโบทูลิสซึ่มจากการกินหน่อไม้ปี๊บมาก่อนแล้ว

โรคโบทูลิสซึ่มและโบทูลินั่มท็อกซินคืออะไร?

เชื้อ *Clostridium botulinum* เป็นเชื้อแบคทีเรียชนิดแท่งติดสีกรัมบวก (gram positive bacilli) ที่เติบโตได้ในสภาวะไร้ออกซิเจนเท่านั้น (obligated anaerobic) เชื้อแบคทีเรียชนิดนี้เมื่ออยู่ในสภาวะที่ไม่เหมาะกับการเจริญเติบโต กล่าวคือ บรรยากาศปกติที่มีออกซิเจน จะอยู่ในรูปสปอร์ซึ่งทนกับความร้อนได้ดี การทำลายเชื้อในรูปสปอร์ต้องใช้อุณหภูมิมากกว่า 120 องศาเซลเซียส เป็นเวลานานกว่า 30 นาที แต่เมื่ออยู่ในภาวะที่เหมาะสมคือ สิ่งแวดล้อมที่อาศัยอยู่ไม่มีออกซิเจน เชื้อจะเจริญเติบโตและสร้างสารพิษชื่อ “โบทูลินั่มท็อกซิน (botulinum toxin)” ขึ้นมา เชื้อ *Clostridium botulinum* มี 7 ชนิดตามชนิดท็อกซิน คือ A, B, C, D, E, F และ G สายพันธุ์ A, B และ E เป็นชนิดที่ทำให้เกิดโรคในคนบ่อยที่สุด ชนิด F พบได้ประปราย ชนิด C และ D ก่อให้เกิดโรคในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมและนกเท่านั้น ส่วนชนิด G ยังไม่มีรายงานการเกิดโรคเลย

โบทูลินั่มท็อกซิน เป็นสาย polypeptide ประกอบด้วย 2 ส่วน เรียกว่า “light chain” และ “heavy chain” เมื่อเข้าไปถึงปลายประสาทแล้ว heavy chain จะทำหน้าที่จับกับผนังเซลล์ ส่วน light chain เป็นเอนไซม์ zinc dependent endoprotease ซึ่งจะทำลาย polypeptide ที่เป็นส่วน SNARE proteins (soluble N-ethylmaleimide–sensitive factor attachment protein receptor) ที่ใช้ในขบวนการ exocytosis เพื่อปลดปล่อย acetylcholine ออกจากปลายประสาท ทำให้ไม่สามารถปลดปล่อยสารสื่อประสาท acetylcholine ออกมาได้ และขบวนการยับยั้งนี้เป็นแบบถาวรไม่ผันกลับ (irreversible inhibition) จึงมีผลทำให้กล้ามเนื้อไม่หดตัว และไม่มีการส่งต่อสัญญาณไฟฟ้าในระบบประสาทอัตโนมัติพาราซิมพาเธติก แต่ไม่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง เนื่องจากโบทูลินั่มท็อกซินไม่เข้าสมอง

โรคโบทูลิซึ่ม (botulism) เป็นโรคที่เกิดจากโบทูลินั่มท็อกซิน (botulinum toxin) สามารถแบ่งตามมูลเหตุของการได้รับพิษเป็น 5 ชนิดคือ

1.1 Foodborne botulism : โรคโบทูลิซึ่มที่เกิดจากการกินอาหารที่มีโบทูลินั่มท็อกซินปนเปื้อนอยู่ จัดเป็นชนิดที่พบได้มากที่สุด อาหารที่เป็นสาเหตุของโรคโบทูลิซึ่มมักเป็นอาหารที่ผ่านขบวนการถนอมอาหารและการบรรจุที่ไม่ได้มาตรฐาน ทำให้อาหารเก็บอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่ขาดออกซิเจนและเหมาะสมกับการเจริญเติบโตและสร้างท็อกซินที่พบบ่อยได้แก่ อาหารกระป๋องต่างๆ สำหรับประเทศไทยผู้ป่วยโบทูลิซึ่ม ส่วนใหญ่เกือบทั้งหมดเกิดจากการกินหน่อไม้ปี๊บโดยไม่ได้ผ่านความร้อนอีกครั้งก่อนกิน

1.2 Intestinal botulism : โรคโบทูลิซึ่มที่เกิดจากผู้ป่วยกินสปอร์ของเชื้อ *Clostridium botulinum* เข้าไปในลำไส้ หลังจากนั้นเชื้อในลำไส้เจริญเติบโตและสร้างสารพิษโบทูลินั่มในลำไส้ ชนิดนี้มีทั้งในทารก (infantile botulism) และชนิดผู้ใหญ่ (adult intestinal toxemia botulism)

1.3 Wound botulism : โรคโบทูลิซึ่มที่เกิดจากแผลที่มีการติดเชื้อ *Clostridium botulinum* และเกิดมีโบทูลินั่มท็อกซินขึ้น ปัจจุบันได้มีการเกิดโรคนี้ในผู้ที่ใช้สารเสพติดโดยการฉีด

1.4 Biological weapon : มีการผลิตโบทูลินั่มท็อกซินเพื่อเป็นอาวุธสงครามชีวภาพ ตั้งแต่สมัยสงครามโลกครั้งที่ 2 และมีการใช้ท็อกซินนี้ในสงครามและการก่อการร้าย โดยท็อกซินจะแพร่กระจายในอากาศและอาหาร

1.5 Iatrogenic botulism : ปัจจุบันมีการใช้โบทูลินั่มท็อกซินชนิด A เพื่อรักษาโรคบางชนิด หากผู้ป่วยได้รับยามากเกินไป ก็สามารถทำให้เกิดโรคได้

ลักษณะทางคลินิก

โรคโบทูลิซึ่มมักมีระยะเวลาฟักตัวนานประมาณ 1-8 วัน (ค่ามัธยฐานประมาณ 2 วัน) หลังจากผู้ป่วยได้รับโบทูลินั่มท็อกซิน อาการแบ่งเป็นระยะๆ ได้ดังนี้

ระยะที่ 1 อาการของระบบทางเดินอาหาร : ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน บางรายอาจจะมีอาการท้องเสียร่วมด้วย

ระยะที่ 2 อาการระบบประสาทและกล้ามเนื้อ : ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงแบบจากส่วนกลางไปสู่ส่วนปลาย (descending paralysis) ร่วมกับกลุ่มอาการของ anticholinergic syndrome กล่าวคือ อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงของผู้ป่วยเริ่มจากมีอาการตามัว เห็นภาพซ้อน หนังตาตก กลืนลำบาก พูดเสียงขึ้นจมูก จุกแน่นหน้าอก ต่อมามีอาการหายใจลำบากและแขนขาอ่อนแรงร่วมด้วย ส่วนกลุ่มอาการของ anticholinergic syndrome ได้แก่ ปากแห้ง คอแห้ง ท้องอืด ท้องผูก และเบ่งปัสสาวะไม่ออก

ในรายที่รุนแรงมากผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนแรงทั่วร่างกาย รวมทั้งที่รูม่านตาด้วย ทำให้ดูเหมือนผู้ป่วยสมองตาย (brain death) ได้ เพราะผู้ป่วยไม่สามารถขยับกล้ามเนื้อได้เลย แม้กระทั่งรูม่านตาก็ขยายใหญ่และไม่สามารถหดตัวตอบสนองแสงได้ ที่จริงแล้วผู้ป่วยเหล่านี้จะรู้สึกตัวดีตลอดเวลา

อาการของโรคจะเป็นอยู่นานหลายวันถึงหลายสัปดาห์ ผู้ป่วยมีภาวะหายใจล้มเหลวต้องอยู่ในเครื่องช่วยหายใจเป็นเวลาหลายสัปดาห์จึงจะหาย ในรายที่มีกล้ามเนื้อหายใจอ่อนแรงต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ผู้ป่วยจะมีอัตราการเสียชีวิตสูง ทั้งนี้ขึ้นกับความสามารถและมาตรฐานในการดูแลระบบทางเดินหายใจเป็นหลัก

จะมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อยืนยันได้อย่างไรบ้าง?

การตรวจพิสูจน์ว่าเป็นโรคโบทูลิสซึ่ม สามารถตรวจได้หลายวิธีในปัจจุบันได้แก่

1. การตรวจหาเชื้อหรือโบทูลินั่มท็อกซิน
   - Mouse bioassay
   - Immunoassay for toxin
   - Polymerase chain reaction (PCR) for toxin
   - Culture for *Clostridium botulinum*
2. การตรวจเพื่อประเมินการผิดปกติ
   - การตรวจการทำงานของปอด (Pulmonary function tests) รวมถึง negative inspiration force (NIF)
   - การตรวจคลื่นไฟฟ้าของกล้ามเนื้อ (Electromyography)

การดูแลรักษาที่สำคัญคืออะไรบ้าง?

เมื่อพิจารณาจากพยาธิสภาพที่สำคัญของโรคโบทูลิซึ่ม สรุปได้คือ

- ❍ มีการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อการกลืน
- ❍ กล้ามเนื้อหายใจอ่อนแรง
- ❍ เสมหะและสิ่งคัดหลั่งแห้ง
- ❍ การเคลื่อนตัวของลำไส้และกระเพาะปัสสาวะผิดปกติ

การดูแลที่สำคัญ พอสรุปได้ดังนี้

1. ระวังป้องกันการสำลัก โดยอาจจะให้งดการดื่มน้ำ หรือกินอาหารทางปากไว้ก่อน หรือพิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจ (endotracheal tube) เพื่อปกป้องทางเดินหายใจส่วนต้น ถ้าผู้ป่วยมีความเสี่ยงของการสำลักสูง การให้ผู้ป่วยทำ negative inspiration force (NIF) เป็นตัวบอกที่ดีว่าผู้ป่วยควรได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจหรือไม่
2. พิจารณาใช้เครื่องช่วยหายใจ ถ้าผู้ป่วยหายใจไม่พอ ในกรณีนี้เราจะตรวจไม่พบอาการแสดงของ paradoxical movement เนื่องจากกล้ามเนื้อกระบังลม (diaphragm) อ่อนแรงด้วยเช่นกัน
3. สวนอุจจาระเป็นระยะ ถ้าผู้ป่วยท้องผูก
4. ใส่สายสวนปัสสาวะ เพราะผู้ป่วยไม่สามารถเบ่งปัสสาวะออกมาได้
5. อาจพิจารณาให้ผงถ่านกัมมันต์ 1 ครั้ง
6. ให้โบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซิน ผู้ป่วยควรได้รับยาอย่างเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้ ซึ่งจะช่วยให้การดำเนินโรคไม่รุนแรงมากขึ้น หายจากภาวะหายใจไม่เพียงพอเร็วขึ้น ทำให้ความจำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจสั้นลง และสามารถจำหน่ายจากโรงพยาบาลเร็วขึ้น

เนื่องจากการดำเนินของโรคใช้เวลาประมาณ 5-8 สัปดาห์กว่าอาการอ่อนแรงจะดีขึ้น การดูแลเรื่องการหายใจ และการป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาลโดยเฉพาะระบบทางเดินหายใจและทางเดินปัสสาวะจึงเป็นสิ่งสำคัญที่แพทย์ควรสนใจเป็นพิเศษ

พยากรณ์โรค

โรคโบทูลิซึ่มเป็นโรคร้ายแรงที่ก่อให้เกิดอัตราการเสียชีวิตที่สูง ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมักมีการหายใจล้มเหลวเป็นเวลาประมาณ 2 เดือน ระหว่างนั้นผู้ป่วยมีโอกาสเกิดการติดเชื้อ และมีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ได้มากทำให้มีโอกาสเสียชีวิตสูง ในอดีตอัตราการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 26 ในปี พ.ศ. 2493-2502 (ค.ศ. 1950-1959) เนื่องจากการแพทย์มีพัฒนาการที่ดีขึ้นอย่างมาก โดยเฉพาะการดูแลผู้ป่วยวิกฤต และการดูแลรักษาด้านการหายใจ ตลอดจนการป้องกันและรักษาการติดเชื้อ ทำให้ผู้ป่วยหายจากภาวะวิกฤติเร็วขึ้น และมีอัตราการเสียชีวิตลดลงตามลำดับ กล่าวคืออัตราการเสียชีวิตลดเหลือร้อยละ 6 ในปี พ.ศ. 2533-2539 (ค.ศ. 1990-1996) และเมื่ออุบัติการณ์ของโรคโบทูลิซึ่มในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2549 ซึ่งมีผู้ป่วยมากถึง 190 คนในคราวเดียว ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 42 คนที่มีภาวะหายใจล้มเหลวต้องพึ่งเครื่องช่วยหายใจ ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงทุกคนได้รับโบทูลินั่ม แอนตี้ท็อกซินแม้จะค่อนข้างช้า คือในวันที่ 6-9 ของโรค แต่ด้วยความร่วมมือร่วมใจของบุคลากรทางการแพทย์ในทุกๆ ฝ่าย สามารถทำให้ผู้ป่วยทุกคนหายจากภาวะวิกฤตโดยไม่มีการเสียชีวิต และมีระยะเวลาที่ต้องรักษาในโรงพยาบาลสั้นกว่าที่เคยรายงาน

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Geyer HL. Botulism. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011: p 682-94.
3. Gomez HF. Botulism. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SC, Donovan JW, eds. Critical Care Toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient. 1st ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005: p 1351-8.
4. Swaddiwudhipong W, Wongwatcharapaiboon P. Foodborne botulism outbreaks following consumption of home-canned bamboo shoots in Northern Thailand. J Med Assoc Thai 2000;83 (9):1021-5.
5. Botulism from home-canned bamboo shoots--Nan Province, Thailand, March 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006 Apr 14;55(14):389-92.
6. Kongsaengdao S, Samintarapanya K, Rusmeechan S, Wongsa A, Pothirat C, Permpikul C, et al. An outbreak of botulism in Thailand: clinical manifestations and management of severe respiratory failure. Clin Infect Dis. 2006 Nov 15;43(10):1247-56.
7. Wongtanate M, Sucharitchan N, Tantisiriwit K, Oranrigsupak P, Chuesuwan A, Toykeaw S, et al. Signs and symptoms predictive of respiratory failure in patients with foodborne botulism in Thailand. Am J Trop Med Hyg. 2007 Aug;77(2):386-9.
8. Witoonpanich R, Vichayanrat E, Tantisiriwit K, Wongtanate M, Sucharitchan N, Oranrigsupak P, Chuesuwan A, Nakarawat W, Tima A, Suwatcharangkoon S, Ingsathit A, Rattanasiri S, Wananukul W. Survival analysis for respiratory failure in patients with food-borne botulism. Clin Toxicol (Phila). 2010;48:177-83.
11. Gottlieb SL, Kretsinger K, Tarkhashvili N, Chakvetadze N, Chokheli M, Chubinidze M, et al. Long-term outcomes of 217 botulism cases in the Republic of Georgia. Clin Infect Dis. 2007;45 (2):174-80.
12. วินัย วนานุกูล. ลักษณะทางคลินิกของภาวะพิษเฉียบพลันจากสารออร์กาโนฟอสฟอรัสและคาร์บาเมต ใน: วินัย วนานุกูล, บรรณาธิการ. ภาวะเป็นพิษจากสารออร์กาโนฟอสฟอรัสและคาร์บาเมต. กรุงเทพฯ: โครงการตำรารามาธิบดี คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล; 2552. หน้า 51-9.
13. วินัย วนานุกูล. โรคโบทูลิซึ่ม (Botulism). ใน: นครินทร์ ศันสนยุทธ, สมิง เก่าเจริญ. บรรณาธิการ. Common problems in Internal Medicine. กรุงเทพฯ:สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร 2551: หน้า 79-94.
14. ฝ่ายแบคทีเรียไร้อากาศ. คู่มือการตรวจวินิจฉัย Botulinum toxin ในตัวอย่างผู้ป่วย. สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. นนทบุรี 2549.

ภาวะพิษจากดิจอกซิน

(DIGOXIN POISONING)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สัมมน โฉมฉาย
ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้ป่วยหญิง 60 ปี ป่วยเป็นเบาหวานชนิดไม่พึ่งพาอินสุลิน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง โรคหัวใจขาดเลือดไปเลี้ยงและatrial fibrillation

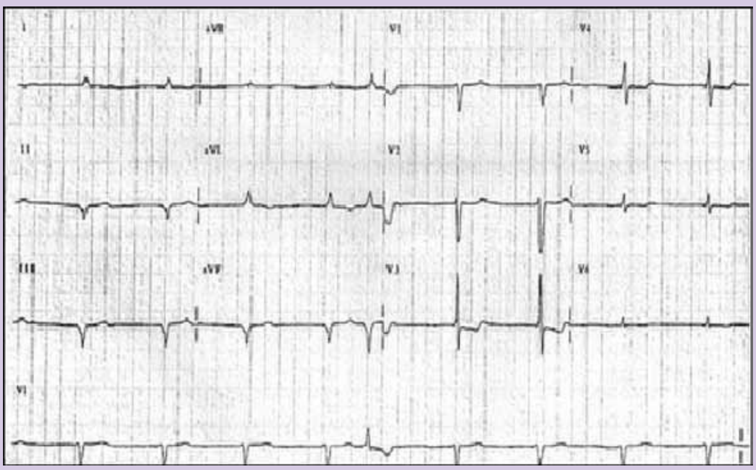
มาโรงพยาบาลด้วยอาการซึมลง อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร และคลื่นไส้ ประมาณหนึ่งสัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยได้รับการรักษาโรคเรื้อรังที่คลินิกด้วยยา glipizide 5 มิลลิกรัม/วัน humulin-N 20 unit/วัน enalapril 10 มิลลิกรัม/วัน atorvastatin 10 มิลลิกรัม/วัน isosorbide dinitrate 30 มิลลิกรัม/วัน aspirin 81 มิลลิกรัม/วัน furosemide 40 มิลลิกรัม/วัน และ digoxin 0.25 มิลลิกรัม/วัน และทานยาอย่างสม่ำเสมอ ตรวจร่างกายแรกรับพบ ความดันโลหิต 100/60 ปรอท อัตราชีพจร 52 ครั้ง/นาที หายใจ 20 ครั้ง/นาที ไม่มีไข้ ผู้ป่วยซึมแต่ปลุกให้ตื่นได้ ไม่สับสน

การตรวจร่างกายอื่นๆอยู่ในเกณฑ์ปกติ

การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจแรกรับพบลักษณะดังภาพที่ 1

การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ serum sodium 136 มิลลิอิควิวาเลนซ์ต่อลิตร potassium 2.8 มิลลิอิควิวาเลนซ์ต่อลิตร chloride 102 มิลลิอิควิวาเลนซ์ต่อลิตร bicarbonate 21 มิลลิอิควิวาเลนซ์ต่อลิตร BUN 82 มิลลิกรัม/เดซิลิตร creatinine 3.8 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ serum digoxin 5.4 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (ผู้ป่วยกินยา digoxin ครั้งล่าสุดประมาณ 10 ชั่วโมง ก่อนมาโรงพยาบาล)

ภาพที่ 1 *คลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วย มีลักษณะเป็น atrial fibrillation with complete heart block และ junctional ectopy, อัตราเฉลี่ยประมาณ 53/นาที QRS และ QTc interval 102 และ 486 millisecond ตามลำดับ*



จากกรณีปัญหาผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังหลายชนิดและมาโรงพยาบาลด้วยอาการคลื่นไส้ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร ซึ่งแต่ละอาการเป็นสิ่งที่ไม่จำเพาะต่อโรคใดโรคหนึ่งและอาจทำให้แพทย์วินิจฉัยแยกโรคได้หลายชนิด เช่น ภาวะไตวาย ภาวะติดเชื้อ ภาวะหัวใจวาย เมื่อนำผลการตรวจร่างกายและคลื่นไฟฟ้าหัวใจมาประกอบการพิจารณาแนวทางวินิจฉัยแยกโรคอาจมีความรัดกุมมากขึ้น และอาจจำกัดอยู่แต่ภาวะที่เกี่ยวข้องกับระบบหัวใจเช่น ภาวะหัวใจขาดเลือด และ ภาวะพิษจากดิจอกซิน ซึ่งภาวะหัวใจขาดเลือดเป็นภาวะที่ต้องนึกถึงเสมอในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง ถึงแม้ว่าผู้ป่วยอาจไม่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกก็ตาม ในขณะที่ภาวะพิษจากดิจอกซินเป็นอีกภาวะหนึ่งที่มีอันตรายถึงชีวิตและมักถูกมองข้าม เพราะอาการและอาการแสดงมักมีลักษณะที่ไม่จำเพาะ จึงต้องอาศัยการที่แพทย์สามารถนึกถึงภาวะนี้ ส่งตรวจพิเศษอย่างเหมาะสมและทันท่วงที เช่น ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและระดับดิจอกซินในซีรั่ม นอกจากนี้ยังมีปัจจัยแวดล้อมอื่นที่ต้องพิจารณาร่วมด้วยเช่น ระดับโพแทสเซียมและแมกนีเซียมในซีรั่ม และการทำหน้าที่ของไต

ดิจอกซิน (digoxin) เป็นยาที่เป็นสารในกลุ่มคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ที่ใช้ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจในภาวะ supraventicular tachycardia และรักษาภาวะหัวใจวาย สารอื่นๆ ในกลุ่มคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ที่มีฤทธิ์คล้ายคลึงกันได้แก่ ดิจิทอกซิน (digitoxin) ยี่โถ (yellow oleander, Nerium spp.) คางคก (Bufo toads) กลไกการออกฤทธิ์หลักของสารกลุ่มคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ได้แก่ การยังยั้งการทำงานของ sodium-potassium adenosine triphosphate (Na-K ATPase) pumps ซึ่งมีอยู่ทั่วร่างกาย แต่ส่วนที่ทำให้เกิดผลที่สำคัญได้แก่ Na-K ATPase ที่กล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่ง Na-K ATPase ทำหน้าที่รักษาศักย์ไฟฟ้า (membrane potential) ของเซลกล้ามเนื้อหัวใจโดยนำโซเดียมออกจากเซลและโพแทสเซียมเข้าเซล การยับยั้ง Na-K ATPase ทำให้ระดับโซเดียมในเซลสูงขึ้น ซึ่งส่งผลให้แคลเซียมในเซลสูงขึ้นผ่านกลไกตัวแลกเปลี่ยนโซเดียม-แคลเซียม (sodium calcium exchanger) ของเซล ผลที่ตามมาโดยรวมมีดังนี้

1. กล้ามเนื้อหัวใจหดตัวดีขึ้น ซึ่งเป็นผลที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจวาย
2. การนำกระแสผ่าน AV node น้อยลงซึ่งเป็นผลที่ใช้ในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจในภาวะ supraventicular tachycardia และเมื่อเกิดภาวะพิษการยับยั้งการนำไฟฟ้านี้ทำให้เกิด heart block ดังที่พบในผู้ป่วยรายนี้
3. การที่กล้ามเนื้อหัวใจโดยเฉพาะอย่างยิ่งส่วน ventricle ไวต่อการกระตุ้นมากขึ้นทำให้เกิดการทำงานได้เอง (automaticity) หรือการถูกกระตุ้นง่ายขึ้น (excitability) ซึ่งทำให้เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติหลายชนิด เช่น ectopic beats, premature ventricular contraction (PVC), bigeminy, ventricular tachycardia และ fibrillation และ bidirectional ventricular tachycardia
4. ภาวะโพแทสเซียมสูงในเลือด (hyperkalemia) จากการที่โพแทสเซียมเข้าสู่เซลไม่ได้

ลักษณะทางคลินิกของภาวะพิษจากคาร์ดิแอกไกลโคไซด์

ประกอบด้วยอาการและอาการแสดงในหลายระบบได้แก่

1. ระบบทางเดินอาหาร อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องเป็นอาการที่พบได้บ่อยมาก (ประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วย)
2. ระบบประสาทส่วนกลาง อาการซึม สับสน (confusion and delirium) การมองเห็นไม่ชัดเจน ภาพมัว มีสีเปลี่ยนแปลง หรือเห็นเป็นจุดเป็นดวง

3. ระบบหัวใจและไหลเวียน

- Bradyarrhythmias : AV blocks (1st, 2nd, 3rd degree), atrial fibrillation with slow ventricular response (< 60/minute)
- Tachyarrrhythmias : ventricular ectopic beats, bigeminy, supraventricular tachycardia with AV block, ventricular tachycardia
- ความดันโลหิตต่ำ เป็นลม

4. ระบบไตและอิเลคโตรลัยต์ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia)

ภาวะพิษจากคาร์ดิแอกไกลโคไซด์

ที่พบบ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติในประเทศไทยได้แก่ ภาวะพิษจากยาดิจอกซินซึ่งยานี้มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ดังนี้

- ชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ร้อยละ 60-80
- การดูดซึมยาจนได้ระดับในซีรั่มสูงสุด 1-2 ชั่วโมงหลังการบริหาร และ การดูดซึมยาจนได้ระดับความเข้มข้นในสภาวะคงที่ (steady state concentration) 6-8 ชั่วโมงหลังการบริหาร
- ปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) 5-8 ลิตรต่อกิโลกรัม
- ระยะเวลาที่เริ่มออกฤทธิ์เต็มที่หลังการบริหารยา 10-12 ชั่วโมง
- ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยา 30-40 ชั่วโมง โดยมีการขับทางไตเป็นหลักและค่าครึ่งชีวิตจะยาวขึ้นมากหากผู้ป่วยมีภาวะไตวาย

ลักษณะการเกิดภาวะพิษ

แบ่งออกได้เป็น 2 แบบได้แก่

1. ภาวะพิษแบบเฉียบพลัน ซึ่งเกิดในผู้ที่ไม่เคยได้รับดิจอกซินอยู่เดิมได้รับยาดิจอกซินหรือคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ในปริมาณมากจนเกิดภาวะพิษ ขนาดดิจอกซินที่อาจทำให้เกิดภาวะพิษเฉียบพลันในผู้ใหญ่ได้แก่ขนาดอย่างน้อย 1 มิลลิกรัม

2. ภาวะพิษแบบเรื้อรัง หมายถึงภาวะพิษจากดิจอกซินในผู้ที่ได้รับยาดิจอกซินอยู่เดิม ภาวะนี้อาจเกิดจากการมีระดับยาดิจอกซินในร่างกายสูงกว่าเดิมหรือเกิดจากการที่ร่างกายมีความไวต่อฤทธิ์ของดิจอกซินมากขึ้น ภาวะพิษดิจอกซินแบบเรื้อรังนี้พบได้บ่อยในทางคลินิก ปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะพิษดิจอกซินแบบเรื้อรังได้แก่

- การมีภาวะไตวายซึ่งทำให้การขับถ่ายดิจอกซินลดลงและระดับดิจอกซินในร่างกายเพิ่มขึ้น
- การเปลี่ยนแปลงอิเลคโตรลัยต์ในร่างกาย ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) และ/หรือแมกนีเซียมในเลือดต่ำ (hypomagnesemia) ซึ่งทำให้หัวใจมีความไวต่อฤทธิ์ยาดิจอกซินมาก ขึ้นจนเกิดภาวะพิษ ภาวะเหล่านี้มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะ เช่น furosemide หรือ thiazide ร่วมกับดิจอกซิน ซึ่งการเปลี่ยนแปลงอิเลคโตรลัยต์เกิดเป็นผลข้างเคียงของยาเหล่านี้ นอกจากนี้ยังอาจพบในผู้ป่วยที่ได้ดิจอกซินและเกิดเจ็บป่วยจนรับประทานไม่ได้หรือมีภาวะอาเจียนหรือท้องเสียร่วมด้วย
- การทำปฏิกิริยากับยาอื่นๆ เช่น amiodarone verapamil quinidine cyclosporine ยาต้านจุลชีพกลุ่ม macrolide เช่น erythromycin และ clarythromycin ที่ทำให้ร่างกายมีระดับยาดิจอกซินเพิ่มขึ้น

ภาวะพิษจากดิจอกซินแบบเฉียบพลันและเรื้อรังอาจมีข้อแตกต่างกันดังแสดงในตาราง

ภาวะพิษจากดิจอกซินแบบเฉียบพลัน	ภาวะพิษจากดิจอกซินแบบเรื้อรัง
ผู้ป่วยมักมีอายุน้อย	ผู้ป่วยมักมีอายุมาก
ผู้ป่วยมักไม่มีโรคหัวใจอยู่เดิม	ผู้ป่วยมักมีโรคหัวใจอยู่เดิม
พบ bradyarrhythmia บ่อยกว่า	พบ tachyarrhythmia บ่อยกว่า
ระดับโพแทสเซียมในซีรั่มปกติหรือสูง	ระดับโพแทสเซียมในซีรั่มปกติหรือต่ำเพราะมียาหรือภาวะอื่นร่วมด้วย
ระดับดิจอกซินในซีรัมมักสูงมาก (9 นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	ระดับดิจอกซินในซีรั่มอาจไม่สูง
อัตราการเสียชีวิตต่ำกว่าแบบเรื้อรัง	อัตราการเสียชีวิตสูง

การวินิจฉัยทำโดยพิจารณาอาการและอาการแสดงทางคลินิกร่วมกับคลื่นไฟฟ้าหัวใจและระดับดิจอกซินในเลือดในสภาวะคงที่ (steady state concentration) ซึ่งควรตรวจอย่างน้อย 8-10 ชั่วโมงหลังการบริหารยาครั้งหลังสุด แพทย์ควรนึกถึงภาวะพิษดิจอกซินหากผู้ป่วยที่เดิมได้ดิจอกซินอยู่มีผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างใดอย่างหนึ่งดังนี้

1. supraventricular tachyarrhythmia ร่วมกับ atrioventricular block
2. junctional escape rhythms
3. bigeminy premature ventricular contraction

และควรเริ่มการสืบค้นอันควรประกอบด้วยระดับอิเลคโตรลัยต์ หน้าที่ของไต และระดับดิจอกซินในซีรั่มในสภาวะคงที่ ระดับดิจอกซินในซีรั่มในสภาวะคงที่มักมีความสอดคล้องดีกับภาวะพิษ โดยระดับที่ใช้ในการรักษาอยู่ในช่วง 0.6-2.0 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ผู้ป่วยในภาวะพิษเฉียบพลันมักมีระดับดิจอกซินสูงมากจนถึงระดับ 10-20 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในขณะที่ผู้เกิดภาวะพิษแบบเรื้อรังอาจมีระดับดิจอกซินอยู่ในช่วงการรักษาแต่เกิดภาวะพิษได้เพราะร่างกายมีความไวต่อฤทธิ์ของดิจอกซินมากขึ้น สำหรับผู้ป่วยภาวะพิษคาร์ดิแอกไกลโคไซด์การตรวจทางห้องปฏิบัติเพื่อวัดระดับดิจอกซินด้วยวิธี immunoassay อาจให้ผลบวกซึ่งจะช่วยยืนยันการมีคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ในผู้ที่ไม่ได้รับยาดิจอกซินอยู่

การรักษาผู้ป่วยภาวะพิษดิจอกซินเริ่มจากการรักษาประคับประคองตามอาการสำหรับภาวะคลื่นไส้อาเจียน ความดันโลหิตต่ำ และการเปลี่ยนแปลงความรู้สติ ในผู้ที่ได้รับดิจอกซินแบบเฉียบพลันอาจพิจารณาทำการรักษาด้วยการล้างท้องหรือการบริหารผงถ่านกัมมันต์ตามความเหมาะสม ผู้ป่วยที่มีระดับโพแทสเซียมและแมกนีเซียมในซีรั่มต่ำควรได้รับการรักษาด้วยการทดแทนโพแทสเซียมและแมกนีเซียมจนได้ระดับปกติซึ่งวิธีนี้อาจทำให้ผู้ป่วยดีขึ้นได้ในผู้ป่วยภาวะพิษเรื้อรังที่ระดับดิจอกซินไม่สูง ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะโพแทสเซียมในซีรั่มสูงควรได้รับการรักษาด้วย glucose, insulin และ sodium bicarbonate ทางหลอดเลือดดำ การบริหาร calcium gluconate ทางหลอดเลือดดำควรเป็นการรักษาที่พิจารณาหลังจากการรักษาด้วย glucose, insulin, sodium bicarbonate แล้วไม่ได้ผล (คลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่เปลี่ยนแปลงในทางดีขึ้น) เท่านั้น

ผู้ป่วยที่มีภาวะ bradyarrhythmia ที่มีผลต่อความดันโลหิตควรได้รับการรักษาด้วยการบริหาร atropine ทางหลอดเลือดดำ และการทำ external cardiac pacing หากมีความจำเป็นต้องทำ transvenous cardiac pacing แพทย์ผู้ดูแลควรตระหนักว่าหัตถการนี้อาจทำให้เกิดภาวะ ventricular tachyarrhythmiaได้ในอัตราสูง (ร้อยละ 36) ซึ่งมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง (ร้อยละ 13) ด้วย การรักษาด้วยยา phenytoin และ lidocaine ทางหลอดเลือดดำอาจเป็นประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ tachyarrhythmia จากดิจอกซิน อย่างไรก็ตาม แพทย์ควรพิจารณาให้การรักษาด้วย Digitalis Fab Fragment หากผู้ป่วยมีภาวะพิษจากดิจอกซินที่รุนแรงเช่น มีระดับโพแทสเซียมในซีรั่มสูงมาก หรือมี bradyarrhythmia หรือ tachyarrhythmia ที่เป็นภัยคุกคามต่อชีวิต

ในกรณีผู้ป่วยที่นำเสนอข้างต้นนั้น ผู้ป่วยน่าจะมีภาวะพิษดิจอกซินแบบเรื้อรังเพราะอาการและอาการแสดงในระบบทางเดินอาหาร ระบบประสาท และหัวใจเข้าได้กับภาวะนี้ อีกทั้งคลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วยมีลักษณะที่บ่งชี้ต่อภาวะนี้ เช่น atrial fibrillation with heart block และ junctional ectopy และระดับดิจอกซินที่สภาวะคงที่ที่สูง สาเหตุของภาวะพิษนี้น่าจะเกิดจากภาวะ acute kidney injury ซึ่งอาจเป็นทั้งเหตุ (ทำให้การกำจัดดิจอกซินลดลง) และผล (อาการคลื่นไส้ อาเจียนทำให้เกิดภาวะขาดสารน้ำในระบบไหลเวียนและมีผลต่อไต) ของภาวะพิษดิจอกซิน นอกจากนี้ผู้ป่วยรายนี้ยังมีระดับโพแทสเซียมในซีรั่มต่ำซึ่งน่าจะเป็นผลจากยาขับปัสสาวะและทำให้หัวใจไวต่อฤทธิ์ของดิจอกซินมากขึ้นด้วย การรักษาผู้ป่วยรายนี้ควรเริ่มโดยการรักษาประคับประคองตามอาการ การประเมินและทดแทนปริมาตรสารน้ำในระบบไหลเวียน การทดแทนโพแทสเซียมในซีรั่มให้ได้ระดับปกติ (ประมาณ 3.5-4 มิลลิอิควิวาเลนซ์ต่อลิตร) ในขณะเดียวกันควรมีการเฝ้าติดตามสัญญาณชีพและคลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วยเพราะอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนในลักษณะ bradyarrhythmia หรือ tachyarrhythmia ได้อย่างฉับพลัน หากผู้ป่วยมีภาวะชีพจรช้าและมีผลกระทบต่อระบบไหลเวียนเลือด ควรพิจารณาให้การรักษาด้วย atropine external cardiac pacing และ Digitalis Fab Fragment ตามความเหมาะสม

จากกรณีผู้ป่วยข้างต้นจะเห็นได้ว่ากลุ่มยาที่ผู้ป่วยได้รับเป็นกลุ่มยาที่ใช้บ่อยในเวชปฏิบัติ ภาวะแทรกซ้อนในลักษณะต่างๆ อาจทำให้ผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้สูงอายุเกิดภาวะพิษจากดิจอกซินได้ ซึ่งภาวะพิษชนิดนี้ มักไม่แสดงลักษณะทางคลินิกที่จำเพาะ การดูแลผู้ป่วยจึงต้องอาศัยความสามารถของบุคลากรทางการแพทย์ในการนึกถึงภาวะนี้ได้

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Lip GY, Metcalfe MJ, Dunn FG. Diagnosis and treatment of digoxin toxicity. Postgrad Med J. 1993 May;69(811):337-9.
2. Kemmerer DA. Devious digoxin: a case review. J Emerg Nurs. 2008 Oct;34(5):487-9.
3. Ma G, Brady WJ, Pollack M, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: digitalis toxicity. J Emerg Med. 2001 Feb;20(2):145-52.
4. Prybys KM. Deadly drug interactions in emergency medicine. Emerg Med Clin North Am. 2004 Nov;22(4):845-63.

ภาคผนวก

ภาคผนวก 1
แนวทางการบริหารจัดการยากำพร้ากลุ่ม Antidotes
กรณียา Botulinum antitoxin และ Diphtheria antitoxin

1. ความเป็นมา

ตามที่คณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ มีมติให้ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ดำเนินการแก้ปัญหายากำพร้า โดยเฉพาะยากลุ่มยาต้านพิษเป็นการเร่งด่วน โดยได้ดำเนินการตั้งแต่ปีงบประมาณ 2553 จำนวน 6 รายการ และเพิ่มรายการยาในชุดสิทธิประโยชน์จำนวน 4 รายการ รวมเป็น 10 รายการ ในปีงบประมาณ 2554 นั้น เพื่อให้เกิดการสำรองยาที่จำเป็นต่อการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษ หน่วยบริการมียาใช้ทันต่อความจำเป็น กองทุนยา เวชภัณฑ์และวัคซีน เป็นผู้รับผิดชอบจัดระบบการจัดหาและกระจายยาไปสำรองยังหน่วยบริการต่างๆ ให้กระจายอยู่ทั่วประเทศ ทั้งนี้ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ มอบองค์การเภสัชกรรมเป็นผู้ดำเนินการจัดหายาทั้งจากผู้ผลิตในประเทศและการจัดหาจากต่างประเทศ และกระจายยาไปยังหน่วยบริการด้วยการบริหารจัดการผ่านระบบ VMI โดยมีปัจจัยที่ใช้พิจารณาเกี่ยวกับการกระจายยาไปยังหน่วยบริการ ได้แก่

- ชนิดของ antidotes ความเร่งรีบในการใช้ยานั้น
- พื้นที่ที่มีโอกาสเกิดปัญหา (high risk area)
- ระยะทางระหว่างแหล่งที่สำรองยาไปหน่วยบริการอื่นที่มีความต้องการใช้ยา
- ความต้องการในการประเมิน/การตัดสินจากผู้เชี่ยวชาญ

ทั้งนี้รายการยาที่เพิ่มเติมในชุดสิทธิประโยชน์ปีงบประมาณ 2554 มียาจำนวน 2 รายการที่มีระบบการบริหารจัดการแตกต่างจากรายการยากำพร้ากลุ่มยาต้านพิษอื่นๆ ได้แก่ Botulinum antitoxin และ Diphtheria antitoxin เนื่องจากต้องมีการสอบสวนโรคร่วมด้วยเพื่อให้สามารถควบคุมโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพและป้องกันความเสียหายในวงกว้างต่อไป

ในการนี้สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงขอแจ้งแนวทางการบริหารจัดการยาทั้ง 2 รายการดังกล่าวเพิ่มเติม รายละเอียดดังต่อไปนี้

2. สิทธิประโยชน์

รายการ	จำนวนที่มีสำรองในประเทศ	แหล่งสำรองยา
1. Botulinum antitoxin	10 vial	1.1 ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี 1.2 สน.โรคติดต่อทั่วไป กรม คร.
2. Diphtheria antitoxin	2000 vial	2.1 ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี 2.2 สน.โรคติดต่อทั่วไป กรม คร. 2.3 โรงพยาบาลศูนย์ 2.4 โรงพยาบาลทั่วไป ใน 4 จังหวัดภาคใต้

การนำยาไปใช้ให้ครอบคลุมกับผู้ป่วยทุกสิทธิการรักษาพยาบาล ทั้งนี้ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ให้สิทธิประโยชน์สนับสนุนยากำพร้าดังกล่าวแก่หน่วยบริการเฉพาะผู้ป่วยสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าเท่านั้น สำหรับการนำไปใช้กับผู้ป่วยสิทธิการรักษาพยาบาลอื่น สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจะดำเนินรวบรวมการหักค่ายาทางบัญชีกับหน่วยบริการภายหลัง

3. เงื่อนไขการรับบริการ

ผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ และได้รับการวินิจฉัย ว่ามีความจำเป็นต้องได้รับยาแก้พิษในรายการยากลุ่มนี้ เข้ารับบริการในหน่วยบริการในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

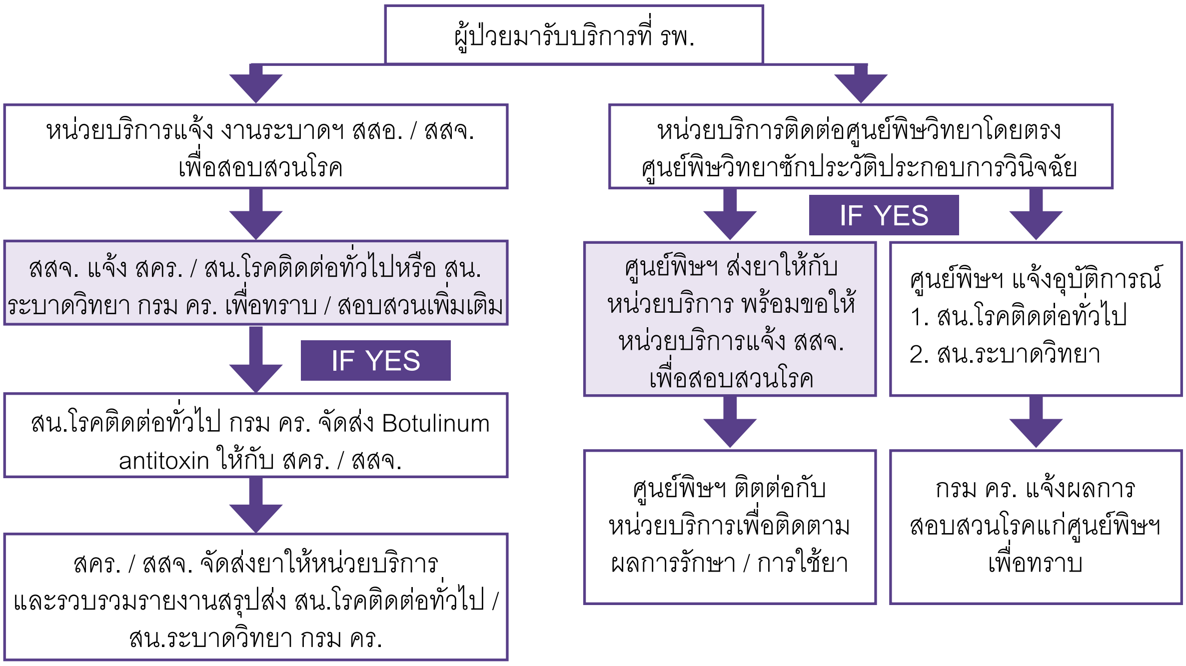
4. คุณสมบัติของหน่วยบริการที่เข้าร่วมโครงการ

เป็นหน่วยบริการภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ โดยสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจะแจ้งรายชื่อหน่วยบริการ/หน่วยงานที่เป็นแหล่งสำรองยา พร้อมรายชื่อและช่องทางติดต่อผู้ประสานงานของยาแต่ละรายการให้หน่วยบริการ/หน่วยงานที่เข้าร่วมโครงการทราบ และดำเนินการเชื่อมต่อข้อมูลปริมาณยาคงคลังของหน่วยบริการ/หน่วยงานที่เป็นแหล่งสำรองยาในระบบออนไลน์กับระบบ Geographic Information System (GIS) ให้หน่วยบริการที่เข้าร่วมโครงการสามารถสืบค้นได้จากหน้าเวบไซด์ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

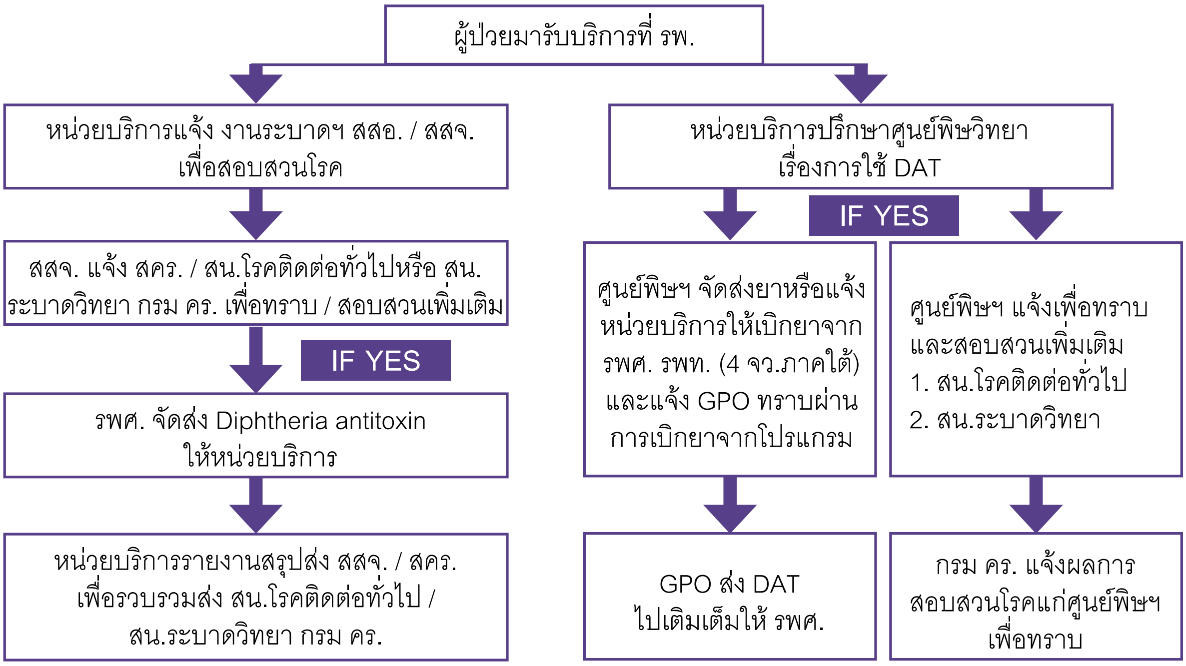
5. วิธีการเบิกชดเชยยา

การเบิกชดเชยยา Botulinum antitoxin และ Diptheria antitoxin สามารถดำเนินการได้ 2 ช่องทาง รายละเอียดดังแผนภาพ 1 และ 2 ตามลำดับ

แผนภาพ 1 การเบิกชดเชยยา Botulinum antitoxin



แผนภาพ 2 การเบิกชดเชยยา Diphtheria antitoxin



หมายเหตุ : ใน 4 จังหวัดภาคใต้ที่มีการระบาดจะมีการสำรองยาที่ รพท. ด้วย
ใน กทม. สำรองที่ ศูนย์พิษวิทยา รพ.รามาธิบดี

5.1 การเบิกชดเชยยา Botulinum antitoxin

หน่วยบริการสามารถเบิกชดเชยยาได้ 2 ช่องทาง

1. ติดต่อผ่านหน่วยงานของกรมควบคุมโรค

ก. หน่วยบริการแจ้งกลุ่มงานระบาดวิทยา สำนักงานสาธารณสุขอำเภอ (สสอ.) หรือ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัด (สสจ.) เพื่อสอบสวนโรค

ข. สำนักงานสาธารณสุขอำเภอ (สสอ.) หรือ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัด (สสจ.) แจ้ง สำนักงานควบคุมโรคเขต (สคร.) หรือ สำนักโรคติดต่อทั่วไป หรือ สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค เพื่อทราบและสอบสวนโรคเพิ่มเติม

ค. สำนักโรคติดต่อทั่วไปจัดส่ง Botulinum antitoxin ให้กับ สำนักงานควบคุมโรคเขต (สคร.) หรือ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัด (สสจ.)

ง. สำนักงานควบคุมโรคเขต (สคร.) หรือ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัด (สสจ.) กระจายยาให้กับหน่วยบริการพร้อมสรุปรายงานการสอบสวนโรคให้ สำนักโรคติดต่อทั่วไป หรือ สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค

จ. หน่วยบริการกรอกข้อมูลในโปรแกรมการเบิกชดเชยยากำพร้ากลุ่มยาต้านพิษของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

ฉ. ศูนย์พิษวิทยาฯ ติดตามประเมินผลการใช้ยา และประเมินผลโครงการ

2. ติดต่อผ่านศูนย์พิษวิทยา รพ.รามาธิบดี

ก. หน่วยบริการปรึกษาศูนย์พิษวิทยา รพ.รามาธิบดี

ข. ศูนย์พิษวิทยาจัดส่งยา Botulinum antitoxin ให้หน่วยบริการ พร้อมแจ้งหน่วยบริการประสาน สำนักงานสาธารณสุขอำเภอ (สสอ.) หรือ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัด (สสจ.) เพื่อสอบสวนโรค

ค. ศูนย์พิษวิทยาแจ้ง สน.ระบาดวิทยา หรือ สน.โรคติดต่อทั่วไป เพื่อทราบและดำเนินการสอบสวนโรคเพิ่มเติม และ สน.ระบาดวิทยา หรือ สน.โรคติดต่อทั่วไปสรุปรายงานการสอบสวนโรคแจ้งศูนย์พิษเพื่อทราบ

ง. หน่วยบริการกรอกข้อมูลในโปรแกรมการเบิกชดเชยยากำพร้ากลุ่มยาต้านพิษของ สปสช.

จ. ศูนย์พิษวิทยาฯติดตามประเมินผลการใช้ยา และประเมินผล

5.2 การเบิกชดเชยยา Diphtheria antitoxin

หน่วยบริการสามารถเบิกชดเชยยาได้ 2 ช่องทาง

1. ติดต่อผ่านหน่วยงานของกรมควบคุมโรค

ก. หน่วยบริการแจ้งกลุ่มงานระบาดวิทยา สสอ. หรือ สสจ. เพื่อสอบสวนโรค

ข. สสอ. หรือ สสจ. แจ้ง สคร. หรือ สน.โรคติดต่อทั่วไป หรือ สน.ระบาดวิทยา กรม คร. เพื่อทราบและสอบสวนโรคเพิ่มเติม

ค. สน.โรคติดต่อทั่วไปจัดส่ง Diphtheria antitoxin ให้กับหน่วยบริการ หรือแจ้งหน่วยบริการรับยาจาก รพศ. หรือ รพท. ใกล้เคียงที่เป็นแหล่งสำรองยา

ง. หน่วยบริการกรอกข้อมูลในโปรแกรมการเบิกชดเชยยากำพร้ากลุ่มยาต้านพิษของ สปสช.

จ. สสจ. หรือ สคร. รวบรวมรายงานการสอบสวนโรคสรุปส่ง สน.ระบาดวิทยา หรือ สน.โรคติดต่อทั่วไป กรมคร.

2. ติดต่อผ่านศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

ก. หน่วยบริการปรึกษาศูนย์พิษวิทยา

ข. ศูนย์พิษวิทยาจัดส่ง Diphtheria antitoxin ให้กับหน่วยบริการ หรือแจ้งหน่วยบริการรับยาจาก รพศ. หรือ รพท. ใกล้เคียงที่เป็นแหล่งสำรองยา พร้อมแจ้งหน่วยบริการประสาน สสอ. หรือ สสจ. เพื่อสอบสวนโรค

ค. ศูนย์พิษวิทยาแจ้ง สน.ระบาดวิทยา หรือ สน.โรคติดต่อทั่วไป เพื่อทราบและดำเนินการสอบสวนโรคเพิ่มเติม และ สน.ระบาดวิทยา หรือ สน.โรคติดต่อทั่วไปสรุปรายงานการสอบสวนโรคแจ้งศูนย์พิษเพื่อทราบ

ง. หน่วยบริการกรอกข้อมูลในโปรแกรมการเบิกชดเชยยากำพร้ากลุ่มยาต้านพิษของ สปสช.

6. หน่วยงานที่ให้คำปรึกษาเรื่องพิษวิทยา

ในกรณีที่หน่วยบริการมีผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ และต้องการขอคำปรึกษาเรื่องแนวทางการวินิจฉัยและการใช้ยาแก้พิษ หน่วยบริการสามารถขอรับคำปรึกษาได้ที่

6.1 **ศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลรามาธิบดี** (บริการตลอด 24 ชั่วโมง) มีช่องทางในการติดต่อดังต่อไปนี้

1. ทางโทรศัพท์ หรือโทรสารในกรณีฉุกเฉินเมื่อเกิดภาวะเป็นพิษเฉียบพลัน
   - แจ้งชื่อ หน้าที่รับผิดชอบ สถานที่ทำงาน สถานที่ติดต่อของผู้ขอข้อมูล
   - แจ้งรายละเอียดอาการ อาการแสดงของผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารเคมี ยา สัตว์หรือพืชที่คาดว่าเป็นสาเหตุของการเกิดพิษ การปฐมพยาบาลที่ได้ให้ไปแล้ว
2. ทางจดหมาย โทรสาร โทรศัพท์ internet หรือขอรับบริการด้วยตนเอง ณ ที่ทำการศูนย์ฯ
   - แจ้งชื่อ หน้าที่รับผิดชอบ สถานที่ทำงาน สถานที่ติดต่อของผู้ขอข้อมูล
   - แจ้งรายละเอียดของสารเคมี หรือฐานข้อมูลที่ต้องการและวัตถุประสงค์ของการนำไปใช้บริการจะเป็นรูปของการค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลที่มีอยู่ให้ตามรายละเอียดที่ขอมา
3. การส่งต่อผู้ป่วยหนักเนื่องจากสารพิษ หรือยา ให้ติดต่อกับศูนย์ฯ โดยตรง
4. การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ติดต่อสอบถามรายละเอียด วิธีการเก็บตัวอย่าง และราคาค่าตรวจวิเคราะห์ได้ที่ศูนย์ฯ
5. วิธีติดต่อ
   - จดหมาย หรือติดต่อด้วยตนเอง ที่........
     ศูนย์พิษวิทยา ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ
     คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
     ถนนพระราม 6 ราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
   - โทรศัพท์ : สายด่วน : 1367
   - โทรสาร : 0-2-201-1084-6 กด1
   - E-mail address : poisrequest@hotmail.com
   - URL : www.ra.mahidol.ac.th/poisoncenter/ หรือ PoisonCenter.mahidol.ac.th

6.2 **ศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช (บริการตลอด 24 ชั่วโมง) มีช่องทางในการติดต่อดังนี้**

1. ที่ตั้งหน่วยงาน : ตึกผะอบ ชั้น 3 โรงพยาบาลศิริราช
2. โทรศัพท์ : 02-4197317-8
3. โทรสาร : 02-418-1493
4. URL : http://www.si.mahidol.ac.th/th/division/shtc/

7. ผู้ประสานงานโครงการ

1. **สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ**
   - ภญ. วรรณภา ไกรโรจนานันท์
     โทรศัพท์ : 02-1414297, 084-3878045
     E-mail address : wannapa.s@nhso.go.th

2. **ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี**

❍ คุณจารุวรรณ ศรีอาภา

โทรศัพท์ : 0-2-201-1084-6 กด 5

โทรสาร : 0-2-201-1084-6 กด 1

E-mail address : charuwan.sri@mahidol.ac.th

3. **กรมควบคุมโรค**

3.1 กรณี Botulinum antitoxin

1. สำนักโรคติดต่อทั่วไป (กลุ่มพัฒนาวิชาการที่ 1)

1.1 นพ. พรชนก รัตนดิลก ณ ภูเก็ต

โทรศัพท์ : 02-5903189, 081-8394154

โทรสาร : 02-9510918

1.2 นส.กรกานต์ ป้อมบุญมี

โทรศัพท์ : 02-5903183, 089-6805690

โทรสาร : 02-5908436

2. สำนักระบาดวิทยา

2.1 นพ.ภาสกร อัครเสวี (ผอก.สนร.)

โทรศัพท์ : 02-5901776, 087-0568866

2.2 พญ.พจมาน ศิริอารยาภรณ์

โทรศัพท์ : 02-5901779, 089-6379012

3.2 กรณี Diphtheria antitoxin

1. สำนักโรคติดต่อทั่วไป (กลุ่มพัฒนาวิชาการที่ 2)

1.1 นพ.พรศักดิ์ อยู่เจริญ

โทรศัพท์ : 02-5903196-9, 081-4276276

โทรสาร : 02-9659152

1.2 นางพอพิศ วรินทร์เสถียร

โทรศัพท์ : 02-5903196-9, 081-6478831

โทรสาร : 02-9659152

2. สำนักระบาดวิทยา

2.1 นพ.ภาสกร อัครเสวี (ผอก.สนร.)

โทรศัพท์ : 02-5901776, 087-0568866

2.2 พญ.พจมาน ศิริอารยาภรณ์

โทรศัพท์ : 02-5901779, 089-637901

ภาคผนวก 2
แบบฟอร์มขอเข้าร่วมโครงการยาต้านพิษ

ชื่อโรงพยาบาล......................

รายละเอียดผู้รับผิดชอบโครงการ

ชื่อผู้รับผิดชอบโครงการ	
รหัสบัตรประชาชน	
เบอร์โทรติดต่อ	
อีเมลล์	

รายละเอียดการจัดส่งยา

จังหวัด	
หน่วยบริการ	
รหัสหน่วยบริการ	
ชื่อผู้รับยา	
สถานที่รับยา	
ที่อยู่	
ตำบล	
อำเภอ	
จังหวัด	
รหัสไปรษณีย์	
เบอร์โทรติดต่อ	

รายการและจำนวนยาที่สำรอง

ที่	รายการ	ความแรง/หน่วยบรรจุ	จำนวน
1	Sodium nitrite 3%	3% (10 mL)	
2	Sodium thiosulfate 25%	25% (18 mL)	
3	Succimer	100 mg/cap	
4	Methylene blue 1%	10 mg/mL (5 mL)	
5	Glucagon	1 mg/vial	
6	Dimercaprol (British Anti-Lewisite; BAL)	50 mg/mL (2 mL)	
7	Digoxin-specific Antibody Fragments	40 mg/vial	
8	Sodium Calcium edetate (Calcium disodium edetate) (Ca Na_2 EDTA)	200 mg/mL (5 mL)	
9	Botulinum antitoxin	250 mL/bottle	
10	Diptheria antitoxin	1,000 unit/mL (10 mL)	

ภาคผนวก 3
แนวทางการบริหารจัดการยากำพร้ากรณียาหมดอายุ

ตามที่กรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติมีมติให้ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติดำเนินการโครงการแก้ไขปัญหายากำพร้า โดยเริ่มจากยากำพร้ากลุ่มยาต้านพิษจำนวน 6 รายการในปีงบประมาณ 2553 และเริ่มมียาให้บริการแก่หน่วยบริการตั้งแต่วันที่ 1 พฤศจิกายน 2553 ที่ผ่านมานั้น ทั้งนี้จะมียาในโครงการจะหมดอายุในปีงบประมาณ 2554-2555

เพื่อให้การดำเนินงานตามโครงการเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติขอแจ้งแนวทางการบริหารจัดการยากำพร้า กรณียาหมดอายุรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. สปสช. จัดทำข้อมูลรายการยาที่จะหมดอายุแยกรายรุ่นการผลิต ส่งให้ สปสช. สาขาเขต พร้อมแบบฟอร์มยืนยันปริมาณยาคงเหลือจากหน่วยบริการ

↓

2. สปสช. สาขาเขต ยืนยันยอดคงเหลือจากหน่วยบริการ

↓

3. หน่วยบริการยืนยันยอดคงเหลือ และเตรียมยาตามยอดที่ยืนยันรอรับยาแลกเปลี่ยนจากองค์การเภสัชกรรม

↓

4. สปสช. สาขาเขต สรุปยอดยาคงเหลือรายเขตส่ง สปสช. ส่วนกลาง

↓

5. สปสช. ส่วนกลาง สรุปยอดยาแลกเปลี่ยนทั้งประเทศส่งองค์การเภสัชกรรม

↓

6. องค์การเภสัชกรรมนำยารุ่นการผลิตใหม่จัดส่งให้หน่วยบริการ ภายในเดือนที่ยาสำรองที่หน่วยบริการจะหมดอายุ

↓

7. องค์การเภสัชกรรมสรุปยอดยาที่รับกลับแยกรายตัวยา รายรุ่นการผลิต แจ้ง สปสช. เพื่อ สปสช. ขออนุมัติทำลายยา

แนวทางการบริหารจัดการยากำพร้ากรณียาหมดอายุ

1. กองทุนยา เวชภัณฑ์และวัคซีน สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ดึงยอดการจ่ายยา รายการยา รายรุ่นการผลิต รายวันหมดอายุ ส่งให้สำนักงานหลักประกันสุขภาพสาขาเขต พร้อมแบบฟอร์มยืนยันปริมาณคงเหลือจากหน่วยบริการ
2. สปสช. สาขาเขตยืนยันยอดคงเหลือจากหน่วยบริการ โดยให้หน่วยบริการกรอกแบบฟอร์มยืนยันปริมาณคงเหลือจากหน่วยบริการ
3. หน่วยบริการยืนยันยอดคงเหลือ และเตรียมยาตามยอดที่ยืนยันรอรับยาแลกเปลี่ยนจากองค์การเภสัชกรรม ทั้งนี้หากมีการใช้ยาไประหว่างรอการแลกเปลี่ยน หน่วยบริการสามารถปรับปริมาณยอดคงเหลือได้ โดยกรอกแบบฟอร์มปรับปริมาณยอดคงเหลือระหว่างรอการแลกเปลี่ยน (ภาคผนวก 4)
4. สปสช. สาขาเขต สรุปยอดยาคงเหลือรายเขตส่ง สปสช. ส่วนกลาง
5. สปสช. ส่วนกลาง สรุปยอดยาแลกเปลี่ยนทั้งประเทศส่งองค์การเภสัชกรรม
6. องค์การเภสัชกรรมนำยารุ่นการผลิตใหม่จัดส่งให้หน่วยบริการภายในเดือนที่ยาที่สำรองที่หน่วยบริการจะหมดอายุ พร้อมรับยารุ่นการผลิตที่จะหมดอายุกลับตามจำนวนที่หน่วยบริการยืนยันยอดคงเหลือ
7. องค์การเภสัชกรรมสรุปยอดยาที่รับกลับแยกรายตัวยารายรุ่นการผลิต แจ้ง สปสช. เพื่อ สปสช. ขออนุมัติทำลายยา
8. สปสช. ส่วนกลางทำเรื่องขออนุมัติทำลายยาที่หมดอายุในระบบ

หากมีข้อสงสัย หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติม กรุณาติดต่อ

- ภญ.วรรณภา ไกรโรจนานันท์

  โทรศัพท์ : 02-1414297

  โทรสาร : 02-1439754

  โทรศัพท์เคลื่อนที่ : 084-387-8045

  E-mail address : wannapa.s@nhso.go.th

ภาคผนวก 4
แบบฟอร์มปรับปริมาณยอดคงเหลือระหว่างรอบ

ชื่อหน่วยบริการ	
รหัสหน่วยบริการ (5 หลัก)	
ชื่อผู้ให้ข้อมูล	
เบอร์ติดต่อกลับ	
e-mail address	

ที่	รายการที่ขอปรับ	ขนาดบรรจุ	ปริมาณยืนยันเดิม	ปริมาณยืนยันใหม่
1	Methylene blue	vial		
2	Sodium nitrite	amp		
3	Sodium thiosulfate	amp		
4	Dimercaprol	amp		
5	Glucagon	vial		
6	Succimer	cap		
7	Botulinum antitoxin	bottle		
8	Diphtheria antitoxin	amp		
9	Digoxin specific antibody fragment	vial		
10	Calcium disodium edetate	amp		

รายการยาที่สามารถเบิกชดเชยยากำพร้าและยาขาดแคลน

ที่	รายการยา	ขนาด ความแรง	ข้อบ่งใช้
1.	Dimercaprol (ampule)	50 mg/mL	รักษาพิษจากโลหะหนัก ได้แก่ arsenic, gold, mercury, lead, copper
2.	Sodium nitrite (ampule)	3% w/v	Cyanide poisoning
3.	Sodium thiosulfate (ampule)	25% w/v	Cyanide poisoning
4.	Methylene blue (vial)	1% w/v	Methemoglobinaemia
5.	Glucagon (vial)	1 mg/mL	Beta-blocker and calcium channel blocker poisoning
6.	Succimer (capsule)	100 mg/cap	รักษาพิษจากโลหะหนัก ได้แก่ lead poisoning in children
7.	Botulinum antitoxin (bottle)	C. botulinum antitoxin Type A 750 I.U., Type B 500 I.U., Type E 50 I.U. per mL	รักษาพิษจาก botulinum antitoxin
8.	Diphtheria antitoxin (ampule)	1,000 I.U./mL	รักษาโรคคอตีบจาก diphtheria toxin
9.	Digoxin specific antibody fragment (vial)	40 mg/vial	รักษาพิษจากยา digoxin, cardiac glycoside เช่น ยี่โถ รำเพย คางคก
10.	Calcium Disoduim edetate (ampule)	200 mg/mL	รักษาพิษจากโลหะหนัก ได้แก่ lead, zinc, cadmium, manganese

แนวทางการเบิกชดเชยยากำพร้ากลุ่มยาต้านพิษ

ก. กรอกข้อมูลผู้ป่วยในโปรแกรม EMCO ที่ www.emco.nhso.go.th

ข. กดเลือก ยา Antidote โปรแกรมจะนำเข้าสู่ http://drug.nhso.go.th/Antidotes/ ซึ่งเป็น website สำหรับดำเนินการสืบค้นและเบิกชดเชยยาต้านพิษ หน่วยบริการสามารถสืบค้นแหล่งสำรองยาผ่านหน้าโปรแกรม โดยเลือกเมนูสืบค้นยาโดยไม่ต้อง Login หรือติดต่อศูนย์พิษวิทยา เพื่อยืนยันการวินิจฉัย และการใช้ยาต้านพิษที่

a. ศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลรามาธิบดี 1367 หรือ

b. ศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช 02-4197317-8

ค. Download แบบฟอร์มเบิกชดเชยยาตามแบบฟอร์มเบิกชดเชยยากำพร้ากลุ่มยาต้านพิษ 3 กองทุน ที่ www.emco.nhso.go.th (ภาคผนวก 6) กรอกแบบฟอร์มให้มากที่สุด

ง. **ส่งแบบฟอร์มที่กรอกครบถ้วนแล้วให้หน่วยสำรองยาที่ใกล้ที่สุดเพื่อขอเบิกยาเร่งด่วน**

จ. หน่วยบริการที่เป็นหน่วยสำรองยาส่งยาให้หน่วยบริการที่ขอเบิก **โดยสำนักงานฯ จะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการจัดส่งยาทั้งหมด**

ฉ. เมื่อรักษาผู้ป่วยเสร็จสิ้น ให้หน่วยบริการสรุปข้อมูลเพื่อกรอกแบบฟอร์มเบิกชดเชยยากำพร้ากลุ่มยาต้านพิษ 3 กองทุน (ภาคผนวก 6) **ให้ครบถ้วน** และจัดส่งให้หน่วยบริการที่สำรองยา

ช. หน่วยบริการที่สำรองยากรอกข้อมูลลงในโปรแกรมเบิกชดเชยยากำพร้าของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อเบิกชดเชยยา

ซ. องค์การเภสัชกรรมจัดส่งยาชดเชยยาที่ใช้ไปให้กับหน่วยสำรองยา

ฌ. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ รวบรวมข้อมูลเพื่อจ่ายชดเชยค่าขนส่งและค่าบริหารจัดการข้อมูลให้แก่หน่วยบริการที่สำรองยาต่อไป

ญ. กรณีมีข้อสงสัย หรือต้องการติดต่อเป็นการเร่งด่วน สามารถติดต่อสำนักงานหลักประกันสุขภาพสาขาเขต

ภาคผนวก 6
แบบฟอร์มการขอเบิกยา กรณีฉุกเฉิน 3 กองทุน

โปรดกรอกข้อความให้ครบถ้วน ชัดเจน แล้วส่งให้หน่วยสำรองยาเพื่อกรอกข้อมูลในโปรแกรมเบิกชดเชยยากำพร้าต่อไป

1. ข้อมูลโรงพยาบาล

ชื่อโรงพยาบาล .... เลขที่ .... หมู่ที่ ....

ถนน .... ตำบล / แขวง .... อำเภอ / เขต ....

จังหวัด .... รหัสไปรษณีย์ ....

2. ข้อมูลผู้ป่วย

ชื่อ –สกุล ....

HN .... AN .... เพศ ☐ ชาย ☐ หญิง อายุ .... ปี .... เดือน

การวินิจฉัยเบื้องต้น ....

3. รายการยาที่เบิก (กากบาทเลือกรายการที่ต้องการ และ ระบุจำนวน)

ลำดับที่	ชื่อยา	จำนวน
☐ 1.	5% IVIG 50 ml inj. (2.5 g)	
☐ 2.	5% IVIG 100 ml inj. (5 g)	
☐ 3.	Liposomal Amphotericin B 50 mg inj.	
☐ 4.	Dimercaprol inj, (BAL)	
☐ 5.	Sodium nitrite inj.	
☐ 6.	Sodium thiosulfate inj.	
☐ 7.	Methylene blue inj.	
☐ 8.	Glucagon inj.	
☐ 9.	Succimer cap. (DMSA)	
☐ 10.	Botulinum antitoxin inj.	
☐ 11.	Diphtheria antitoxin inj.	
☐ 12.	Digoxin specific antibody fragment inj.	
☐ 13	Calcium disodium edetate inj	

4. **ข้อมูลผู้ส่งเบิกยา** **ชื่อ-สกุล ผู้ส่งข้อมูล** .... **โทรศัพท์** .... **โทรศัพท์ มือถือ** .... **โทรสาร** .... **อีเมล์** ....
5. **ข้อมูลสถานที่จัดส่งยา** **ให้จัดส่งยาที่** ☐ **คลังยา** ☐ **ห้อง ยานอกเวลา** ☐ **ห้องจ่ายยาใน** ☐ **ห้องจ่ายยานอก** **ชื่อ ผู้ประสานงานรับยาของโรงพยาบาล** .... **โทรศัพท์** ....

มีผู้ป่วยสารพิษ
ศูนย์พิษรามาช่วยชีวิตได้

สายด่วน 1367
ตลอด 24 ชั่วโมง

ห้องปฏิบัติการพิษวิทยาคลินิก โทรศัพท์ : 0-2419-7317-8
หน่วยข้อมูลยาและพิษวิทยา โทรศัพท์ : 0-2419-7007

เพื่อสุขภาพที่ดี ของคนไทย

เพราะคุณภาพยา ที่ได้มาตรฐานสากล เป็นความมุ่งมั่นอันยิ่งใหญ่
เพื่อดูแลสุขภาพและคุณภาพชีวิตที่ดีของคนไทย ให้ทัดเทียมสากล
ด้วยความรับผิดชอบที่มีมากกว่าผู้ผลิตยา
เราจึงไม่หยุดนิ่ง ที่จะคิดค้น วิจัย สร้างสรรค์นวัตกรรมและคุณภาพยา
ให้ทันทุกสถานการณ์ การเปลี่ยนแปลงของโลก

องค์การเภสัชกรรม
รับผิดชอบชีวิต..ผลิตยาคุณภาพ

GPO องค์การเภสัชกรรม

www.gpo.or.th

องค์การเภสัชกรรม 75/1 ถนนพระรามที่ 6 ราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 โทร. 0 2203 8000