

ชัชวาลย์

ถนนจรัญ 6 ราชเทวี กทม. 10400
ศูนย์พิษวิทยา อาคารศูนย์การแพทย์ศิริกิติ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
ศูนย์พิษวิทยา อาคารศูนย์การแพทย์ศิริกิติ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

POISON & DRUG

April - June 2003 Vol.11, No.2

INFORMATION BULLETIN

จุฬารพิษวิทยา เดือนเมษายน - มิถุนายน พ.ศ. 2546 ปีที่ 11 ฉบับที่ 2
ศูนย์พิษวิทยา อาคารศูนย์การแพทย์ศิริกิติ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

การปรับระดับยา cyclosporin และยา vancomycin: กรณีศึกษา.....	15
ToxCase Conference.....	18
Mercury intoxication	
ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในบ้านเรือน.....	21
ผลิตภัณฑ์กำจัดสัตว์กัดแทะและหนู (rodenticides)	
ภาวะการเกิดพิษที่รายงานมาที่ศูนย์พิษวิทยาในปี พ.ศ.2545.....	24



ศูนย์พิษวิทยา

(Ramathibodi Poison Center)

ชั้น 2 อาคารศูนย์การแพทย์ศิริกิติ์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

โทรศัพท์ : 0-2246-8282, 0-2201-1083

Hotline : 1367

โทรสาร : 0-2201-1083

Email : poisrequest@hotmail.com

URL : <http://www.i-spectrum.com/poisonra/>

<http://www.ra.mahidol.ac.th/poisoncenter/>

กิจกรรมของศูนย์ฯ

(เปิดบริการ 24 ชั่วโมง)

1. ให้บริการทางการแพทย์เกี่ยวกับข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาคลินิก วิธีวินิจฉัย รักษา ผู้ป่วยที่มีภาวะเป็นพิษจากยาและสารเคมี แก่แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์และประชาชนทั่วไป ทั้งทาง โทรศัพท์ โทรสาร จุดหมาย และ Internet

2. ให้บริการค้นข้อมูลเกี่ยวกับยา สารเคมีที่ใช้ใน โรงงานอุตสาหกรรม สิ่งแวดล้อม และในบ้านเรือน จากฐานข้อมูลที่มีอยู่ สำหรับรายละเอียดของฐานข้อมูลที่มีติดต่อกับเจ้าหน้าที่ของศูนย์ฯ

3. ให้บริการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ตรวจหาสารพิษ โลหะหนัก รวมทั้งการวิเคราะห์ยา ในเลือด

4. ให้การรักษาและรับโอนย้ายผู้ป่วยภาวะเป็นพิษ ที่มีอาการหนัก หรือมีปัญหาซับซ้อน หรือต้องรับ ยาทานพิษ

4. จัดทำจูลสารพิษวิทยา (Poison and Drug Information Bulletin) เพื่อเผยแพร่ข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาทุก 3 เดือน ท่านที่สนใจสมัครสมาชิก ติดต่อได้ที่ศูนย์ฯ

บรรณาธิการ

ศาสตราจารย์นายแพทย์สมิง เก้าเจริญ

กองบรรณาธิการ

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์

พันโทนายแพทย์สุรจิต สุนทรธรรม

ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุดา วรรณประสาท

ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงจุฬิฉัตร โฉมฉาย

อาจารย์ธีระ กลลดาเรืองไกร

อาจารย์สมมน โฉมฉาย

จากรวรรณ ศรีอำภา

จินตนา ศิริวรราชัย

อัจฉรา ทองภู

อุมาพร สดับธรรมารักษ์

นิตยา กล่อมจิต

ปวีณา บุญโสภิน

จูลสารพิษวิทยา

คำนำ

ภาวะผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ ไม่ว่าจะจากยา สารเคมีหรือยากำจัด-ศัตรูพืช เป็นโรคที่พบได้บ่อย สาเหตุการเกิดพิษมีหลายรูปแบบ เช่นการฆ่าตัวตาย การรับประทานยาผิด หรือเป็นพิษแบบเรื้อรัง เช่นโรคที่เกิดจากการทำงาน โรคที่เกิดจากมลภาวะทางสิ่งแวดล้อม

สถิติการปรึกษาศูนย์พิษวิทยา ในปีพ.ศ. 2545 มีประมาณ 3,000 ครั้ง ส่วนใหญ่ของผู้ปรึกษาเป็นแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ถึง 95% ซึ่งแสดงว่าประชาชนยังใช้ประโยชน์จากการปรึกษาศูนย์พิษฯ ค่อนข้างน้อย ต่างจากในต่างประเทศ ที่มีสัดส่วนการปรึกษาจากแพทย์ และประชาชน ประมาณ 50%:50% ดังนั้น เป้าหมายหนึ่งของศูนย์พิษฯ คือการวางแผนประชาสัมพันธ์ ให้ประชาชนรับทราบกิจกรรมของศูนย์พิษฯ ในการให้คำปรึกษาในภาวะเป็นพิษเฉียบพลัน การช่วยเหลือของศูนย์พิษฯดังกล่าวบ่อยครั้งที่สามารถช่วยชีวิตผู้ป่วยได้ นอกจากนี้ทางศูนย์พิษฯ ยังให้คำปรึกษาโดยไม่คิดมูลค่า และเปิดให้บริการตลอด 24 ชั่วโมงด้วย

ขณะนี้ศูนย์พิษฯ ได้ติดตั้งเบอร์โทรศัพท์ใหม่ เป็นเลข 4 ตัว คือ 1367 ซึ่งสามารถโทรศัพท์ได้จากทั่วประเทศ โดยไม่ต้องเสียค่าโทรศัพท์ ในอัตราทางไกล แต่จะเสียเพียง 3 บาทต่อครั้ง เหมือนกับโทรศัพท์ในเมือง

ในช่วงที่ผ่านมา ศูนย์พิษฯมีบทบาทที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งคือการเฝ้าระวังการเกิดโรคจากสารพิษ เนื่องจากเมื่อมีการเกิดโรคที่อาจเกิดจากสารพิษ แพทย์มักจะโทรศัพท์มาปรึกษาศูนย์พิษฯก่อน ศูนย์พิษฯอาจจะได้รับคำปรึกษาจากหลายๆ โรงพยาบาลที่มีผู้ป่วยแบบเดียวกัน ซึ่งทำให้เห็นลักษณะ pattern และ cluster ของการเกิดโรค ทำให้สามารถสืบสวนหาสาเหตุของโรค และเตือนหน่วยงานของรัฐที่เกี่ยวข้องเพื่อหามาตรการที่เหมาะสม และรวดเร็วทันเหตุการณ์ เช่น กรณีพิษจากปลาปักเป้า และไวน์ปลอมจาก gamma-butyrolactone (GBL) เป็นต้น

ศาสตราจารย์นายแพทย์สมิง เก้าเจริญ

๒๕๔๖ ๑ ๑ ๒ ๒ ๔ ๖ ๖

กรณีศึกษา:

การปรับระดับยา cyclosporin และ vancomycin

นพ. ธีระ กลลดาเรืองไกร
ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ผู้ป่วยอายุ 32 ปี มีประวัติเปลี่ยนกระจกตา เมื่อ 2 เดือนก่อน กินยา cyclosporin A (100) 300 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมงมาตลอด ก่อนกลับบ้านระดับยา cyclosporin ในเลือดเท่ากับ 227 ng/ml ครั้งเดือนก่อน มีปัญหาปวดตาได้รับการตรวจและวินิจฉัยว่าเป็น วัณโรคของข้อ ได้รับการรักษาวัณโรค ประกอบด้วย INH, rifampicin , pyrazinamide และ ethambutal

1 สัปดาห์ก่อน สังเกตความมองเห็นได้น้อยลงและกระจกตาขุ่นมากขึ้น จึงมาโรงพยาบาลได้รับการตรวจกระจกตาวินิจฉัยว่า corneal graft rejection ได้ทำการตรวจย้อมเชื้อ-ไม่พบเชื้อ ตรวจระดับ cyclosporin ได้เท่ากับ 30 ng/ml

คำถาม

- ระดับของ cyclosporin A ที่ต้องการคือเท่าไร
- อะไรคือข้อควรคำนึงในการใช้ cyclosporin A ระดับที่สูงเกินไป และ/หรือระดับที่ต่ำเกินไป
- ทำไมระดับ cyclosporin A ในรายนี้ไม่คงที่อย่างที่ควรจะเป็น
- ขั้นตอนในการคิดคำนวณเพื่อปรับระดับยาให้เหมาะสมในแต่ละบุคคลอย่างไร

คำตอบ

- ขนาดยา cyclosporin A ที่นิยมให้คือ 15 mg/kg/day โดยแบ่งให้เป็น 2 ครั้ง ในรูปแคปซูล 100 มิลลิกรัม โดยมุ่งหวังว่าระดับยาในเลือดควรอยู่ในระดับ 150-400 µg/L (ng/ml)
- ระดับที่สูงเกินไป ทำให้เกิดผลต่อการทำงานของไต ซึ่งมักดีขึ้นเมื่อหยุดยาอื่นๆ นอกจากนี้ทำให้มีความดันโลหิตสูง, tremor, headache, paresthesia, GI reaction, hepatotoxicity ระดับที่ต่ำเกินไปทำให้ไม่สามารถกดภูมิคุ้มกัน ทำให้เกิดภาวะ host-graft rejection ได้
- ยา cyclosporin ดูดซึมได้ดีทางทางเดินอาหารโดยจุดสูงสุดอยู่ที่ 6 ชั่วโมงหลังกิน และการขจัดของยาเป็นการขจัดผ่านตับเกือบทั้งหมด ทำให้ผู้ป่วยที่การทำงานของตับแย่งลง หรือมีการขัดขวางกระบวนการทำงานของตับ มีผลต่อระดับยาในเลือดได้ เนื่องจากผู้ป่วย

รายนี้ได้ยา rifampicin ซึ่งเป็น inducer CYP 3A4 ต่อ substance cyclosporin ทำให้มีการทำลายหรือขจัดยาออกมากกว่าปกติ

ง. ขั้นตอนการคำนวณคือ

ใช้ค่า parameter ของ cyclosporin ที่มีอยู่แล้วคือ

Salt form(S) = 1 , Bioavailability (F) = 0.3,

Volume of distribution (Vd) = 4.5 L/kg

กำหนดค่าที่ได้ในผู้ป่วยนี้คือ

Dose 300,000 µg/dose (300 mg)

Concentration (Cpss) = 90 ng/mL (µg/L)

Interval (T) = 12 hours

น้ำหนักตัวผู้ป่วย (BW) 50 กิโลกรัม

เพื่อคำนวณหาค่า parameter ที่ต้องการ

ขั้นตอนที่ 1. สูตรค่าคงที่การขจัดของ cyclosporin ในผู้ป่วยรายนี้ขณะนี้ คือ

$$K = [\text{Ln} \{ (C_{pss} + ((S)(F)(Dose)/Vd)) / C_{pss} \}] / T$$
$$= [\text{Ln} \{ (30 + ((1)(0.3)(300000)/4.5*50)) / 30 \}] / 12$$
$$= 0.221 \text{ hr}^{-1}$$

ขั้นตอนที่ 2. เมื่อได้ค่าการขจัด สามารถคำนวณหาค่าครึ่งชีวิตของการขจัดได้โดย

$$T_{1/2} = \text{Ln} 2 / K$$
$$= 0.693 / 0.221$$
$$= 4.9 \text{ hours}$$

ทำให้เรารู้ว่าระดับยา cyclosporin ในผู้ป่วยรายนี้จะมีค่าลดลงเหลือ 50% ทุกๆ 3 ชั่วโมง ซึ่งเปรียบเทียบกับค่าปกติประมาณ 6 ชั่วโมง แสดงว่ายายาหายไปจากร่างกายเร็วกว่าปกติด้วยสาเหตุใดสาเหตุหนึ่ง ในรายนี้คือเกิด drug interaction เร่งการขจัดยาที่ตับนั่นเอง

ขั้นตอนที่ 3. ในค่าที่ได้มาใช้ในการปรับขนาดยาใหม่ เพราะตอนนี้ทราบค่าการขจัดแล้ว ทำให้สามารถกำหนดระดับยาที่ต้องการและคำนวณหาขนาดยาที่ต้องให้เพื่อให้เกิดระดับยาที่ต้องการนั้นได้ โดยย้อนไปใช้สูตรในขั้นตอนที่ 1 แต่กลับสูตรเป็น

$$Dose = [(C_{pss})(Vd)(1-e^{-KT})] / [(S)(F)(e^{-KT})]$$

โดยกำหนดให้ ระดับยามาตรฐานที่ต้องการระหว่าง 200-400 ng/ml และบริหารยาให้ในช่วงระยะทางเท่าเดิม คือ 12 ชั่วโมง

$$= [(200)(Vd)(1-e^{-KT})] / [(1)(0.3)(e^{-KT})]$$

$$= 666666 \mu\text{g} \text{ ทุก } 12 \text{ ชั่วโมง}$$

= 666 mg หรือประมาณ 600-700 มก. ทุก 12 ชั่วโมง

จากการคำนวณครั้งนี้ ทำให้สามารถแนะนำขนาดยาที่ควรให้ในผู้ป่วยรายนี้คือ 600-700 มิลลิกรัมต่อมื้อ โดยมีข้อกำหนดว่า

1. ผู้ป่วยจะต้องอยู่สภาวะเดิม เช่น ยาที่รับประทานอยู่เป็นยาเดิม ตัวยังทำงานเหมือนเดิม

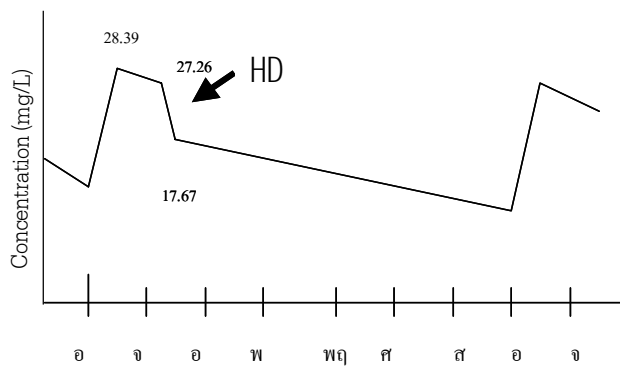
2. ควรเลือกยาในค่าน้อยไว้ก่อน เนื่องจากการคำนวณมีค่าผิดพลาดได้ ทั้งเพิ่มขึ้นและลดลง

3. ควรเจาะเลือดซ้ำหลังเปลี่ยนขนาดยาใหม่ โดยกำหนดระยะเวลาประมาณ 3-4 เท่าของค่าครึ่งชีวิต เพื่อให้ระดับยาใหม่เข้าสู่ภาวะสมดุลทั่วร่างกายก่อน เพราะยากระจายทั้งในเลือดและในเนื้อเยื่อ ดังนั้น การตรวจเร็วเกินไปก่อให้เกิดการประเมินค่าผิดพลาดเพราะนำเฉพาะค่ามาคำนวณ ทำให้ระดับยาสูงเกินจริง

4. ควรตรวจระดับซ้ำ ในกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของร่างกาย หรือมีการเพิ่มยาที่จะมีผลต่อการกำจัดของยาเดิม

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Winter ME. Basic clinical pharmacokinetics. 3rd ed. Applied Therapeutic, WA 1994.
2. Yee GC, Mcguire TR. Pharmacokinetic drug interactions with cyclosporin . Clin Pharmacokinet 1990;19:3193.



คำถาม

- ก. การเจาะเลือดเพื่อดูระดับ vancomycin มีประโยชน์อย่างไร
- ข. ในผู้ป่วยรายนี้มีอะไรเป็นตัวกระทบต่อระดับ vancomycin ในเลือด
- ค. ทำไมต้องทำการเจาะเลือดหลายครั้ง
- ง. ขั้นตอนการคำนวณต่อผลเลือดในตัวอย่างที่กล่าวมาคืออะไร

คำตอบ

ก. เนื่องจาก vancomycin เป็นยาปฏิชีวนะที่ทำลายเชื้อ โดยจำเป็นต้องมีระดับยาสูงกว่าระดับ minimal inhibitory concentration (MIC) ตลอดเวลา ซึ่งส่วนใหญ่ค่า MIC สำหรับเชื้อต่างๆ ที่เหมาะกับยา vancomycin ต้องมากกว่า 5 มิลลิกรัมต่อลิตร (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) ทำให้เป็นตัวกำหนดระดับต่ำสุดของยาที่พึงมีในผู้ป่วยรายนั้นๆ ส่วนระดับสูงสุดของระดับยา vancomycin มีประโยชน์ในการป้องกันการเกิดพิษจากยาที่มีผลต่อการเสื่อมของประสาทหู ซึ่งมีรายงานว่าต้องมีระดับยาสูงประมาณ 80 มิลลิกรัมต่อลิตร ดังนั้น ค่า therapeutic range จึงมีค่าเท่ากับ 7.5-30 มิลลิกรัมต่อลิตร

ข. เนื่องจากยา vancomycin มีการขจัดออกทางไต 80 เปอร์เซ็นต์ ภาวะที่มีผลต่อไตหรือลดการขจัดออกก็จะทำให้มีระดับยาสูงเกินไป ภาวะที่มีการเร่งการขจัดออกซึ่งมีไม่มาก เช่น การทำ hemodialysis (HD) มีผลต่อการขจัดออกของยาเช่นเดียวกัน ในเวลา 5 ปีที่ผ่านมาเทคนิคการทำ HD ได้มีการเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งแต่เดิมเชื่อว่า vancomycin ไม่ได้ถูกขจัดออกด้วยกลไกดังกล่าว แต่ในปัจจุบันได้มีการทดสอบและพบวาระดับของ vancomycin ลดลงอย่างเห็นได้ชัดในกลุ่มที่ได้รับการทำ high flux hemodialysis ซึ่งเป็นวิธีที่นิยมกันอยู่ในปัจจุบัน

ค. เนื่องจากการคำนวณระดับยาต้องการค่าเปรียบเทียบอย่างน้อย 2 ค่าในการคำนวณหาระดับการลดลงของยาในร่างกาย และจำเป็นต้องการค่ามากกว่านั้นในรายที่มีการเปลี่ยนแปลงในช่วงที่เฝ้า เช่น มีการทำหัตถการพิเศษ เช่น HD, การใส่ heart lung machine การเปลี่ยนตับหรือไต ภาวะเสื่อมของอวัยวะขับถ่ายอย่างทันทีทันใด หรือมีการเปลี่ยนเพิ่มยาในระหว่างการทำ HD

ผู้ป่วยหญิงอายุ 45 ปี มีปัญหาไตวายเรื้อรัง ได้รับการรักษาด้วยการทำ hemodialysis (HD) สัปดาห์ละ 1 ครั้งในวันจันทร์ มาโรงพยาบาลด้วยปัญหาไข้ไม่ทราบสาเหตุ 5 วัน ได้รับการตรวจวินิจฉัยและเพาะเชื้อในเลือดพบว่ามี MRSA โดยสาเหตุคาดว่าเกิดจากบริเวณปลายสายสวนท่อเปลี่ยนถ่ายโลหิต จึงได้รับการรักษาด้วยการเปลี่ยนตำแหน่ง และให้ยาปฏิชีวนะ คือ vancomycin ตาม sensitivity ที่ได้ทำไว้โดยให้ขนาดยา สัปดาห์ละ 1000 มิลลิกรัม ทุกวันอาทิตย์ หลังจากให้ยามาเป็นเวลา 5 วัน ยังมีไข้สูงตลอดเวลา ได้ส่งเพาะเชื้อซ้ำพบว่าเป็น MRSA เหมือนเดิม จึงได้ทำการตรวจระดับ vancomycin ในเลือดพบว่า

- ระดับ vancomycin ที่ 1 ชั่วโมงหลังให้ยา(วันอาทิตย์) เท่ากับ 28.39 $\mu\text{g/ml}$ (mg/L)
- ระดับ vancomycin ที่ 18 ชั่วโมงหลังให้ยา(วันจันทร์) และก่อน HD เท่ากับ 27.26 $\mu\text{g/ml}$ (mg/L)
- ระดับ vancomycin ที่ 3 ชั่วโมงวันจันทร์หลังทำ HD (รอบละ 4 ชั่วโมง) เท่ากับ 17.67 $\mu\text{g/ml}$ (mg/L)

ง. ขั้นตอนการคำนวณ

ขั้นตอนที่ 1. ต้องหาค่าคงที่การขจัด ($K = \text{slope of the graph}$) ในภาวะปกติก่อน โดยนำความเข้มข้น 2 ค่าที่ได้มาคำนวณตามเวลาตามสมการ

$$K = (\ln C_{p_1} - \ln C_{p_2}) / (t_2 - t_1)$$
$$= (\ln 28.39 - \ln 27.26) / (18-1)$$
$$= 0.00239 \text{ hour}^{-1}$$

ขั้นตอนที่ 2. ดังนั้น peak ของยาที่ระยะเวลาย้อนไป 1 ชั่วโมง คือ 28.39 mg/L โดยใช้สมการ

$$C_{\text{max}} = C_{p_1} / e^{-kt} \quad t = \text{เวลาย้อนกลับถึงระดับสูงสุด}$$

ขั้นตอนที่ 3. คำนวณย้อนกลับหาระดับยาหลังทำ HD วันที จากค่าระดับยาที่ 3 ชั่วโมงหลัง HD

$$C_{\text{post HD}} = C_{p_3} / e^{-kt} \quad t = \text{เวลาย้อนกลับถึงระดับสูงสุด}$$

โดย $C_{p_3} = 17.67 \text{ mg/L} \quad t = 3 \text{ ชม}$
ดังนั้นหลังทำ HD วันทีได้ระดับยาเท่ากับ $17.67 / e^{-kt}$

$$C_{\text{post HD}} = 17.79 \text{ mg/L}$$

ขั้นตอนที่ 4. คำนวณหาค่าการขจัดที่เกิดจาก HD โดยหาค่า K ใหม่

$$K = (\ln C_1 - \ln C_2) / (T_2 - T_1) \quad \text{โดย } T \text{ เป็นช่วงเวลาทำ HD}$$
$$= 0.1066 \text{ hour}^{-1}$$

ซึ่งสังเกตว่าค่ามากกว่าค่าที่ได้จากการคำนวณเดิมมาก แสดงว่า HD มีผลต่อการขจัดของ vancomycin ในผู้ป่วยรายนี้ การคำนวณต่อไปคือดูว่าสุดท้ายค่าต่ำสุดของ vancomycin ก่อนให้ยาครั้งใหม่คือเท่าไร

ขั้นตอนที่ 5. การคำนวณพยากรณ์หาจุดต่ำสุดก่อนให้ยาครั้งต่อไปว่าต่ำกว่า MIC หรือไม่ ซึ่งตามความจริงในรายนี้มีการทำ HD 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ซึ่งต้องทำขั้นตอนที่ 2-4 อีกหนึ่งครั้ง แต่ครั้งนี้สมมติให้มีการทำ HD แค่ 1 ครั้ง ดังนั้นค่า trough ที่จริงต้องต่ำกว่าที่ได้ในขั้นตอนที่ 5 นี้

Trough = $C_{\text{max}} * (e^{-kt})$ โดยค่า C_{max} คือค่าที่ได้หลังทำ HD และค่า t คือเวลาจนถึงก่อนให้ยาครั้งใหม่ประมาณ 6 วัน (144 ชั่วโมง)

$$= 17.79 * (e^{-(0.00239 * 144)})$$
$$= 12.609 \text{ mg/L}$$

ซึ่งยังถือว่าค่า trough ยังสูงกว่าค่า MIC มาตรฐานที่กำหนดประมาณ 5 mg/L ของ vancomycin แต่ต้องไม่ลืมว่าการคำนวณครั้งนี้ได้สมมติให้มีการ HD 1 ครั้งต่อสัปดาห์ ซึ่งถ้ามี 2 ครั้งค่า trough ที่ได้ น่าจะต่ำกว่าที่เป็นอยู่ ทำให้เป็นเหตุผลหนึ่งที่ต้องทำ drug monitoring ประกอบการคำนวณเพื่อคาดการณ์การเพิ่มขนาดยาในระหว่างสัปดาห์ เช่น ให้หลังทำ HD ทุกครั้งในขนาดประมาณ 500-700 มิลลิกรัมต่อครั้ง เป็นต้น

เอกสารประกอบการเรียนเรียง

1. Winter ME. Basic clinical pharmacokinetics. 3rd ed. Applied Therapeutic, WA 1994.
2. Cook FV, Farrar WE. Vancomycin revisited. Ann Intern Med 1978;88:813.
3. Blouin RA et al. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. Antimicrob Agents Chemother 1982;21:575.
4. Yee GC, Mcguire TR. Pharmacokinetic drug interactions with cyclosporin. Clin Pharmacokinet 1990;19:319.



สมัครสมาชิกวารสาร

**ออกทุก 3 เดือน 100 บาท/ปี, 150 บาท/ 2 ปี
หรือ 250 บาท/3ปี แคมเปญสื่อ 1 เล่ม**

ชื่อ.....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....

ตำแหน่ง/หน้าที่รับผิดชอบ.....

ตั้งแต่ฉบับที่.....ปีที่..... 1 ปี 2 ปี 3 ปี

ได้ส่ง

เช็คนาคาร เป็นเงิน..... บาท

ในนาม นพ. สมิง เก่าเจริญ

ศูนย์พิษวิทยา รพ.รามธิบดี ถ.พระราม 6 ราชเทวี

กรุงเทพฯ 10400

หรือ โอนเข้าบัญชี เป็นเงิน..... บาท

(กรุณาส่งสำเนาการโอนแนบมาด้วย)

ชื่อบัญชี นพ. สมิง เก่าเจริญ

เลขที่บัญชี 026-4-01398-4

ธนาคารไทยพาณิชย์ สาขารามธิบดี



ToxCASE CONFERENCE

ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุดา วรรณประสาท
ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 44 ปี อาชีพชุปทองทำมาประมาณ 10⁺ ปี ภูมิลำเนา จังหวัดมหาสารคาม

อาการสำคัญ: มือสั่น พุดไม่ชัดก่อนมาโรงพยาบาล 1 เดือน

ประวัติปัจจุบัน: ผู้ป่วยมีอาการมือสั่นทั้ง 2 ข้าง ต่อมาเป็นมากขึ้นที่แขนและขาทั้ง 2 ข้างตามลำดับ พุดไม่ชัด

อาการสั่นจะหายไปขณะพักและนอนหลับ มีปวดศีรษะ หงุดหงิดง่าย ความจำลดลง

ประวัติในอดีต: ผู้ป่วยแข็งแรงดี ไม่เคยป่วยเป็นโรคใด

ตรวจร่างกาย: not pale, no jaundice

Heart: no murmur

Lung: no crepitation

Abdomen: soft, not tender, liver and spleen impalpable

Neuro: cranial nerve intact, motor power grade V, DTR 2+, BBK plantar response, postural intention tremor of extremities positive, diadochokinesia OK

ตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

Clinical Chemistry: Na 139, K 3.7, Cl 100, CO₂ 26.1 mEq/L; BUN 19.2, Cr 1.0 mg/dL; uric acid 8.6 mg/dL

CBC: Hct 44.6%, WBC 12 k/uL, Plt 355 k/uL

PMN 52%, L 29%, Mono 8%, Eo 9%

24-hr urine for mercury = 1021. 87 µg/gm creatinine (normal range 0-35)

ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยอาการสั่นที่แขน ขา พุดไม่ชัด ร่วมกับมีอาชีพชุปทอง จากการซักประวัติเพิ่มเติม พบว่าการทำงานชุปทองนั้นจะต้องมีการหลอมละลายทองกับปรอทก่อนที่จะเอาสิ่งของที่ต้องการชุบมาชุบ หลังจากนั้นเอาสิ่งของที่ชุบเสร็จแล้วผ่านความร้อนเพื่อละลายเอาปรอทออกให้เหลือเฉพาะทองเท่านั้น จากขั้นตอนต่างๆนั้นทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากไอระเหยของปรอท ร่วมกับอาการนำที่ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลเข้าได้กับพิษเรื้อรังจากปรอทมากที่สุด อย่างไรก็ตาม ต้องแยกจากสาเหตุอื่นๆของผู้ป่วยที่มาด้วยอาการสั่น เช่น Parkinson's diseases, cerebella lesion

ปรอทที่ทำให้เกิดพิษในคนมีทั้งหมด 3 ชนิด คือ

1. ปรอทในรูปธาตุปรอท (elemental mercury)
2. ปรอทในรูปสารประกอบอนินทรีย์ (inorganic mercury)
3. ปรอทในรูปสารประกอบอินทรีย์ (organic mercury)

แต่ละชนิดมีแหล่งที่มา กลไกการเกิดพิษ และเมทาบอลิซึม ที่แตกต่างกัน

กัน ฉะนั้นอาการและอาการแสดงของปรอทแต่ละชนิดจึงมีความแตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 1

Elemental mercury พบได้ในรูปแบบของของเหลวสีเงิน เช่น เทอร์โมมิเตอร์, ปรอทวัดความดัน, อมัลกัม (amalgum) ปรอทชนิดนี้ดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้น้อย โอกาสที่จะเกิดพิษจากการรับประทานจึงเกิดได้น้อย แต่เนื่องจากธาตุปรอทจะถูกลอมละลายที่อุณหภูมิห้อง ดังนั้นผู้ที่ได้รับพิษจากปรอทชนิดนี้ส่วนใหญ่เป็นจากการสูดดมไอระเหยของปรอทเข้าไป

Inorganic mercury นั้นอยู่ในรูปของเกลืออนินทรีย์ เช่น mercuric chloride (HgCl₂), calomel mercurous ion และ mercuric compounds ปรอทชนิดนี้ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารและมีฤทธิ์ระคายเคืองต่อทางเดินอาหารด้วย

Organic mercury นั้นสามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ

1. alkyl mercury compounds ซึ่งแบ่งเป็นอีก 2 กลุ่มย่อย

คือ short chain ได้แก่ methylmercury, ethylmercury และ long chain ได้แก่ methoxyethylmercury

2. aryl mercury compounds ได้แก่ phenylmercury

ปรอทในกลุ่ม organic นั้นถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร โดย short chain alkyl mercury ถูกดูดซึมได้ดีกว่า long chain alkyl mercury และ aryl mercury compounds

ความเป็นพิษ

จากการสูดดมไอระเหยของ elemental mercury จะทำให้เกิดพิษเฉียบพลันโดยจะมีอาการไอสูง หนาวสั่น ไอ หายใจหอบเหนื่อย ร่วมกับอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว กลืนลำบาก น้ำลายมาก นอกจากนี้อาจมีอาการอ่อนแรง ปวดศีรษะ การมองเห็นผิดปกติ ตรวจเอกซเรย์ปอดพบลักษณะ interstitial pneumonitis, patchy atelectasis และ emphysema ในรายที่มีอาการรุนแรงจะพบว่ามี pulmonary edema, respiratory failure และเสียชีวิตในที่สุด ในกรณีผู้ป่วยที่ได้รับพิษเรื้อรังจากการสูดดมดังเช่นผู้ป่วยรายนี้ elemental mercury ที่สะสมในร่างกายจะถูกออกซิไดซ์เป็น inorganic mercury ทำให้อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีอาการเหมือนผู้ป่วยที่ได้รับพิษเรื้อรังจาก inorganic mercury ดังจะกล่าวรายละเอียดต่อไป

อาการและอาการแสดงเฉียบพลันจากการได้รับพิษโดย

การรับประทาน inorganic mercury คือมีอาการระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร ผู้ป่วยจะมาด้วยปวดท้อง แสบร้อนบริเวณคอหอย คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว ถ่ายเป็นเลือด ในรายที่รุนแรงจะมีอาการที่สำคัญคือ hemorrhagic gastroenteritis ทำให้สูญเสียสารน้ำปริมาณมากทำให้เกิดช็อก และ acute tubular necrosis ตามมา ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษเรื้อรังจาก inorganic mercury จะมีอาการคล้ายกับผู้ป่วยที่ได้รับพิษเรื้อรังจากการสูดดม elemental mercury และผู้ป่วยที่ได้รับพิษเรื้อรังจาก aryl mercury compound และ long chain alkyl organic mercury จากการรับประทาน เนื่องจากปรอท 3 ชนิดนี้มีการเปลี่ยนเป็น inorganic mercury ในร่างกาย ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากปรอททั้ง 3 ชนิดนี้จะมีอาการคล้ายกับผู้ป่วยที่ได้รับพิษเรื้อรังจาก organic mercury โดยจะมีอาการผิดปกติของระบบต่างๆในร่างกาย 3 ระบบที่สำคัญ คือ

1. ระบบทางเดินอาหาร ที่สำคัญคือ อาการออกแสบออกกร่อนในปาก การรับรสผิดปกติ ฟันหลุด gingivostomatitis

2. ระบบประสาท พิษที่เกิดขึ้นเรียกว่า chronic inorganic mercurialism ประกอบด้วย tremor, neurasthenia, erethism ซึ่ง tremor ที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากปรอทส่วนใหญ่มักจะเป็นแบบ central intention tremor โดยอาการจะหายไปเวลาหลับ ในรายที่มีอาการรุนแรงอาจมาด้วยอาการ choreoathetosis และ spasmodic ballismus ส่วน neurasthenia นั้นอาการประกอบด้วย

ตารางที่ 1 แสดงความแตกต่างในการได้รับพิษของปรอทแต่ละชนิด

	Elemental	Inorganic (salt)	Organic (alkyl)
Primary route of exposure	Inhalation	Oral	Oral
Primary tissue distribution	CNS, kidney	Kidney	CNS, kidney, liver
Clearance	Renal, GI	Renal, GI	Methyl: GI Aryl: renal, GI
Clinical effects:			
CNS	Tremor	Tremor, erethism	Paresthesia, ataxia, tremor, tunnel vision, dysarthria
Pulmonary	+++	-----	-----
GI	+	++ (caustic)	+
Renal	+	+++ (ATN)	+
Acrodynia	+	++	-----

อ่อนเพลีย ซึมเศร้า ไวต่อการกระตุ้น อ่อนแรง สำหรับ erethism นั้นมาจากภาษากรีกแปลว่า แดง โดยผู้ป่วยจะมีอาการหน้าแดง

3. ระบบทางเดินปัสสาวะ ผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีอาการเลยก็ได้ บางรายจะวมจากภาวะ proteinuria, hypoalbuminuria และ nephrotic syndrome

ในผู้ป่วยรายนี้พบว่ามีอาการทางระบบประสาท โดยผู้ป่วยมาด้วยอาการ intention tremor และอาการ neurasthenia

ผู้ป่วยบางรายที่มีการตอบสนองไวเกินต่อ mercuric ion ซึ่งเป็น inorganic mercury นั้นผู้ป่วยจะมาด้วยอาการที่เรียกว่า pink disease หรือ acrodynia โดยมี erythematous edematous และ hyperkeratosis ของฝ่ามือ ฝ่าเท้าและใบหน้า ผิวหนังบริเวณที่สัมผัสกับผงปรอทนั้นจะพบว่ามีผื่นสีชมพู ลักษณะผื่นเป็นแบบ morbilliform urticarial vesicular และ hemorrhagic นอกจากนั้นมักจะมมีอาการอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น หัวใจเต้นเร็ว กระวนกระวาย เหงื่อออกมาก กลัวแสง มือลั่น ซา อ่อนแรง ซึ่งอาการ acrodynia นั้นมักจะพบในเด็ก

สำหรับ short chain alkyl inorganic เป็นชนิดที่ทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทเป็นหลัก ปรอทชนิดนี้จะละลายในไขมันได้ดี ทำให้ผ่าน blood brain barrier เข้าไปสมองส่วนกลางและผ่านรกไปสู่ทารกในครรภ์ได้ ในอดีตมีตัวอย่างผู้ป่วยทารกที่เกิดพิษจากปรอทชนิดนี้ เช่น ที่อ่าวมินามาตะ ทารกเหล่านี้มีน้ำหนักน้อยกว่าปกติ, muscle tone ลดลง, พัฒนาการช้า, ชัก, หูหนวก, ตาบอด, และการเกร็งของกล้ามเนื้อ

การรักษา

การรักษาเบื้องต้นเมื่อได้รับพิษเฉียบพลัน ขึ้นอยู่กับว่าได้รับปรอททางใด ทางการสูดดมให้นำผู้ป่วยออกจากบริเวณที่มีไอระเหยของปรอท หากได้รับการปนเปื้อนทางผิวหนังให้ทำความสะอาดผิวหนังด้วยน้ำสะอาดอย่างน้อย 10-15 นาที ได้รับโดยการรับประทาน ถ้ามายังโรงพยาบาลเร็วภายใน 1 ชั่วโมงให้ทำ gastric decontamination กรณีการปนเปื้อนจากการทำงานในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับพิษเรื้อรัง ต้องให้ผู้ป่วยหยุดงานที่ทำหรือเปลี่ยนงานเพื่อไม่ให้สัมผัสกับปรอทเพิ่มขึ้น

การให้ยากลุ่ม chelating มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษเฉียบพลันจาก inorganic mercury โดยให้ dimercaprol (BAL) 5 mg/kg IM และลดลงเป็น 2.5 mg/kg ทุก 8-12 ชั่วโมงในวันแรก หลังจากนั้นให้ 2.5 mg/kg ทุก 12-24 ชั่วโมงเป็นเวลา 7-10 วัน จนกว่าอาการจะดีขึ้น

BAL ทำให้เกิดผลข้างเคียง เช่น เกิดอาการอักเสบและปวดบริเวณที่ฉีดยา มีพิษต่อไต คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ น้ำมูก น้ำตาและน้ำลายไหล ปวดกล้ามเนื้อ อาจพบว่ามีค่าความดันโลหิตสูงขึ้น

โดยเฉพาะ 15-30 นาทีหลังฉีดยา ฉะนั้น ต้องระวังในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง หากผู้ป่วยรับประทานได้อาจให้ BAL ร่วมกับ 2,3 dimercaptosuccinic acid (DMSA) โดยให้ขนาด 10 mg/kg แบ่งรับประทาน 3 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน ผลข้างเคียงที่สำคัญของ DMSA คือ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง เหงื่อออกมาก อาจพบได้ในผู้ป่วยที่ได้ยาครั้งแรก สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับพิษเรื้อรัง หรือผู้ป่วยที่ได้รับพิษเฉียบพลันแต่อาการไม่รุนแรง อาจให้การรักษาโดยให้รับประทาน DMSA เพียงอย่างเดียว นอกจาก DMSA แล้ว D-penicillamine (DPCN) ยังเป็นยาต้านพิษอีกชนิดหนึ่งที่ทำให้โดยการรับประทานได้ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับพิษทางระบบประสาทจาก methylmercury หรือปรอทในรูปแบบ organic compound อื่นๆ นั้น การรักษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน โดยการให้ chelating agents ต่างๆ พบว่าไม่ค่อยได้ผล ฉะนั้นในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก methylmercury มักจะต้องวินิจฉัยได้ในระยะแรกเพื่อป้องกันการเกิดพิษทางระบบประสาท การให้การรักษาดังกล่าว DMSA ขณะนี้ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาร่วมเพิ่มเติม

สรุป ผู้ป่วยรายนี้มักจะได้รับพิษจากการสูดดมไอระเหยของ elemental mercury โดยการปนเปื้อนจากการทำงาน ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการทางระบบประสาท มีอาการ intentional tremor และอาการในกลุ่ม neurasthenia การรักษาต้องให้ผู้ป่วยหยุดงานที่ทำและการให้ยากลุ่ม chelating

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Sue YJ. Mercury. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewun NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS (eds). Goldfrank's toxicologic emergencies. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2002. p.1239-48.
2. Bates BA. Mercury. In: Haddad LM, Shanon MW, Winchester JF (eds). Clinical management of poisoning and drug overdose. 3rd ed. Philadelphia: W.B.Saunders company, 1998. p.750-756.



ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในบ้านเรือน (HOUSEHOLD PRODUCTS)

ผลิตภัณฑ์กำจัดสัตว์กัดแทะ/หนู (Rodenticides)



ผลิตภัณฑ์กำจัดสัตว์กัดแทะ หรือเรียกกันว่า “สารเคมีกำจัดหนู”, “ยาเบื่อหนู”, “ยาฆ่าหนู” หรือ “rodenticides” นั้นมีอยู่มากมายหลายชนิด (ตารางที่ 1) บางชนิดมีอันตรายต่อมนุษย์มากจนถูกห้ามผลิตหรือจำหน่ายในบางประเทศ แต่ก็ยังมีใช้ในอีกประเทศ บทความต่อไปนี้จะขอเรียกผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ว่า สารเคมีกำจัดหนู และขอลงถึงสารเคมีกำจัดหนูที่มีในประเทศไทย รวมทั้งสารเคมีกำจัดหนูเฉพาะชนิดที่น่าจะรู้จัก ดังต่อไปนี้

1. Phosphides
2. Warfarin and long-acting anticoagulants
3. Barium carbonate
4. Cholecalciferol
5. Sodium monofluoroacetate และ Sodium fluoroacetamide
6. Tetramethylenedisulfotetramine

โดยสารเคมีกำจัดหนูชนิดที่ 1-4 เป็นชนิดที่ขึ้นทะเบียนในบ้านเรา ส่วนที่เหลือเป็นชนิดที่มีอันตรายและควรรู้จัก

ตารางที่ 1 สารเคมีกำจัดสัตว์กัดแทะ/หนูชนิดต่างๆ

Arsenic: arsenic trioxide, sodium arsenite, arsenious oxide	
Bromethalin	
Barium carbonate	
Cholecalciferol	
alpha-Naphthyl thiourea (ANTU)	
Norbromide	
Phosphides: aluminium, magnesium, zinc	
Phosphorus (yellow)	
Pyriminil (PNU)	
Red squill	
Sodium monofluoroacetate	
Sodium fluoroacetamide	
Strychnine	
Thallium	
Warfarin	
Long-acting anticoagulants, superwarfarins:	
Brodifacoum	Bromadiolone
Chlorophacinone	Coumatetralyl
Diphacinone	Difenacoum
Isovaleryl	Pindone
Pivalyl	

อุมาพร สดับรรณรักษ์
จารุวรรณ ศรีอากา
อัจฉรา กองภู
ศาสตราจารย์นายแพทย์สมิง แก้วเจริญ

Phosphides

ในกลุ่มนี้บ้านเรามี 2 ชนิด คือ zinc phosphide ซึ่งเป็นสารเคมีกำจัดหนูที่ใช้ในบ้านเรือน ลักษณะเป็นผงสีดำ หรือสีดำเทา มีขนาดความเข้มข้นต่างๆ กันคือ 0.10%, 2%, 80% w/w ใช้ผสมกับเหยื่อปลายข้าวหรือข้าวโพดปน ส่วนอีกชนิดหนึ่งคือ aluminium phosphide เป็นสารเคมีกำจัดหนูที่ใช้ในสถานที่สำหรับเก็บรักษาผลิตผลทางการเกษตร เช่น โรงสี ไซโลข้าว คลังสินค้า โรงงานอาหารกระป๋อง มีทั้งเป็นผงและเม็ดกลมสีเทาดำ ใช้ปน รถม้วน ในบริเวณที่ต้องการกำจัดสัตว์กัดแทะ

การเกิดพิษ phosphides ทำปฏิกิริยาได้ดีกับทั้งน้ำและกรด โดยเฉพาะกรด hydrochloric ในกระเพาะอาหารได้เป็นก๊าซ phosphine (PH₃) ซึ่งนอกจากจะทำให้เกิดอาการระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น เยื่อบุทางเดินอาหารแล้ว พบว่าเป็นพิษต่ออวัยวะที่มี high oxygen flow เช่น หัวใจ ปอด ตับ ไต และสมอง

อาการทางคลินิก ส่วนใหญ่จะมีอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ถ่ายเหลว ในรายที่ได้รับพิษรุนแรง อาจทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ มีหลอดลมอักเสบ, ปวดบวม น้ำท่วมปอด ความดันโลหิตต่ำ ชัก และเสียชีวิตได้

การรักษา การทำสวนล้างกระเพาะอาหาร และให้ผงถ่านกัมมันต์ หลังได้รับและมาโรงพยาบาลเร็วภายใน 1 ชั่วโมง ที่สำคัญคือ การรักษาแบบประคับประคอง ไม่มีการรักษาที่จำเพาะเจาะจง อย่างไรก็ตาม แม้วา phosphide เป็นสารเคมีกำจัดหนูที่มีความเป็นพิษสูง แต่ผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ส่วนใหญ่มักได้รับในรูปของ zinc phosphide อาการมักจะไม่รุนแรงเหมือนการได้รับ aluminium phosphide

Warfarin and long-acting anticoagulants

warfarin เป็นยาเบื่อหนูที่มีใช้มานานแล้ว มีทั้งลักษณะเป็นแท่ง ผง เกล็ด สีฟ้า หรือสีชมพู ส่วนใหญ่เป็นเหยื่อสำเร็จรูป ขนาดความเข้มข้น 0.0375%- 0.75% w/w แต่ในปัจจุบันพบว่าหนูบางสายพันธุ์เริ่มทนต่อความเป็นพิษจาก warfarin ได้ จึงมีการใช้ long-acting anticoagulants หรือ superwarfarin แทน เพราะมีพิษที่รุนแรงกว่าและ half-life ยาวกว่า ได้แก่ coumatetralyl, flocoumafen, bromadiolone, chlorophacinone, difenacoum, diphacinone เป็นต้น ซึ่งมีทั้งเป็นผง และเป็นเม็ดรี สีฟ้า

การเกิดพิษ กลุ่มนี้ทำให้เกิดภาวะเลือดออกง่าย (bleeding disorder) เนื่องจากไปยับยั้งเอนไซม์ epoxide reductase ทำให้ vitamin K_{2,3} epoxide ซึ่งเป็น inactive form ไม่สามารถเปลี่ยนไปเป็น vitamin K₁ ได้ ทำให้มี vitamin K₁ ในเลือดต่ำ นอกจากนี้ยังรบกวนการสังเคราะห์ vitamin K-dependent coagulation factor เช่น factor II (prothrombin), VII, IX, X ทำให้ coagulation factors ลดลงจึงเกิด bleeding disorder ได้ แต่อย่างไรก็ตาม coagulation factors เหล่านี้ยังสามารถทำงานเป็นปกติอีกประมาณ 24-36 ชั่วโมง หลังได้รับสารเคมีกำจัดหนูชนิดนี้

อาการทางคลินิก ส่วนมากมักจะไม่มีอาการ เนื่องจากสารเคมีกำจัดหนูมีเข้มข้นต่ำเมื่อเทียบกับน้ำหนักตัวของมนุษย์แล้ว มักไม่ทำให้เกิดพิษเมื่อได้รับเพียงครั้งเดียวจำนวนมาก ยกเว้นกรณีได้รับซ้ำๆ หลายๆ ครั้ง อาจจะทำให้มีภาวะเลือดออกง่าย เช่น มี ecchymosis, soft tissue hematoma, bleeding per gum, hematuria, gastrointestinal bleeding

การรักษา การทำสวนล้างกระเพาะอาหาร และให้ผงถ่านกัมมันต์ หลังได้รับในขนาดสูงและมาโรงพยาบาลเร็วภายใน 1 ชั่วโมง นอกนั้นเป็นการสังเกตภาวะเลือดออกง่าย ตรวจวัดระดับ prothrombin time (PT) และพิจารณาให้ vitamin K ถ้ามี prolonged PT แต่ถ้ามีภาวะเลือดออกเกิดขึ้นแล้ว จำเป็นต้องให้ fresh frozen plasma หรือ fresh whole blood รวมด้วย

Barium carbonate

เกลือของ barium (barium salts) มีชนิดละลายน้ำ และไม่ละลายน้ำ ซึ่งมีความแตกต่างกันคือ ถ้าเป็นชนิดละลายน้ำได้ จะเป็นชนิดที่มีพิษรุนแรง เช่น carbonate, sulfide, chloride, nitrate ส่วนชนิดที่ไม่ละลายน้ำจะไม่พิษ เช่น sulfate ที่ใช้เป็น radiopaque contrast media ใน radiographic procedures

สำหรับ barium carbonate ที่ใช้เป็นสารเคมีกำจัดหนูนั้น มีลักษณะเป็นก้อนสีเหลือง หรือสีขาว ขนาดความเข้มข้นประมาณ 20% จนถึง 99% w/w

การเกิดพิษ barium carbonate ขัดขวางขบวนการ depolarization ของกล้ามเนื้อ (depolarizing neuro-muscular blockade) มีผลทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรง โดยเฉพาะกล้ามเนื้อหัวใจ และทำให้โปตัสเซียมในเลือดต่ำ

อาการทางคลินิก จะมีอาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย กล้ามเนื้ออ่อนแรง ระดับโปตัสเซียมในเลือดต่ำ หัวใจเต้นช้า ในรายที่รุนแรงกล้ามเนื้อเป็นอัมพาต ระบบทางเดินหายใจล้มเหลว ชัก และเสียชีวิตได้

การรักษา การให้ผงถ่านกัมมันต์ไม่ได้ประโยชน์เพราะไม่จับกับ barium แต่เชื่อว่าการล้างกระเพาะอาหารด้วย sodium sulfate หรือ magnesium sulfate 30 g จะช่วยเปลี่ยน barium carbonate เป็น barium sulfate ซึ่งไม่มีพิษ ส่วนการรักษาที่สำคัญเป็นการรักษาแบบประคับประคอง

Cholecalciferol (vitamin D₃)

เป็นสารเคมีกำจัดหนูชนิดเหยื่อสำเร็จรูป มีความเข้มข้นของ cholecalciferol อยู่ประมาณ 0.075% w/w ลักษณะเป็นทั้งแบบเม็ดกลมเล็กๆ (pellet) และแบบเป็นก้อนแว็กซ์ (wax box)

การเกิดพิษ cholecalciferol จะดึงเอาแคลเซียมออกมาจากรกระดูก ทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูง จึงมีการตกตะกอนตามอวัยวะต่างๆ และเกิดการแข็งตัว (calcification) หลังจากนั้นต่อมา โดยเฉพาะที่เส้นเลือด, soft tissue และยังทำให้ระบบประสาทและกล้ามเนื้อทำงานผิดปกติ

อาการทางคลินิก พิษที่เกิดจาก cholecalciferol ต่อคนมักเกิดจากการได้รับอย่างต่อเนื่องในขนาดมากกว่า 50,000 IU ต่อวัน ส่วนกรณีได้รับพิษเฉียบพลันนั้นยังไม่ชัดเจน แต่เนื่องจาก elimination half-life ของ cholecalciferol มากกว่า 30 วัน จึงเชื่อว่าถ้าได้รับในขนาดที่สูงมากเพียงครั้งเดียวก็สามารถทำให้เกิดพิษได้ โดยพบว่าถ้าระดับแคลเซียมในเลือดประมาณ 11.5-12 mg/dL จะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย เบื่ออาหารและสับสน ระดับมากกว่า 13 mg/dL อาจเกิดชักและไตวายได้

การรักษา ถ้าผู้ป่วยได้รับปริมาณน้อยไม่จำเป็นต้องให้การรักษา ยกเว้นกรณีที่ได้รับมาในปริมาณมากที่อาจจะทำให้เกิดพิษให้ทำการสวนล้างกระเพาะอาหาร และให้ผงถ่านกัมมันต์ และรักษาอาการที่เกิดจากภาวะระดับแคลเซียมในเลือดสูง

Sodium monofluoroacetate และ sodium fluoroacetamide

เป็นสารเคมีกำจัดหนูที่เป็นผงละเอียด ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น และไม่ละลายน้ำได้ดี ขนาดประมาณ 3-7 mg ต่อน้ำหนักตัว 1 kg ก็สามารถทำให้คนเสียชีวิต ดังนั้นประเทศไทยจึงได้ห้ามจำหน่ายสารเคมีกำจัดหนูชนิดนี้แล้ว แต่ยังมีกรลักลอบนำเข้ามาขายตามแนวชายแดน ที่พบทางภาคเหนือ มี 2 แบบคือ ถ้าเป็นของเหลวจะมีลักษณะใส มีสีแดง เหลือง เขียว บรรจุในหลอดแก้วปิดเหมือนหลอดยาฉีดทั่วไป ขนาดบรรจุหลอดละ 2 ml มีการแสดงข้อความเป็นภาษาจีนและภาษาอังกฤษ เช่น vitamin C injection, vitamin B 6 injection, gentamycin sulfate injection ส่วนชนิดของแข็งมีลักษณะคล้ายเม็ดข้าวสารปนกับผงสีขาว บรรจุอยู่ในซองสีครีม มีตัวอักษรจีนสีแดง

การเกิดพิษ sodium monofluoroacetate จะต้องถูก metabolized เป็น fluorocitrate ก่อนจึงจะทำให้เกิดพิษได้ ซึ่งในขั้นตอนนี้ต้องใช้เวลามากกว่าหลายชั่วโมง fluorocitrate จะขัดขวาง cellular metabolism โดยยับยั้งการทำงานในขบวนการผลิตพลังงานใน Krebs cycle

สำหรับ fluoroacetamide นั้นทำให้เกิดพิษเหมือนกับ fluorocitrate แต่มีความเป็นพิษน้อยกว่า

อาการทางคลินิก อาการจะเกิดขึ้นได้จนถึงหลายชั่วโมงหลังกิน เริ่มจากมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย หัวใจเต้นเร็ว ventricular arrhythmia มี metabolic acidosis ไตวาย ชัก ระบบการหายใจล้มเหลว ช็อค และเสียชีวิตในที่สุด

การรักษา ไม่มีการรักษาที่จำเพาะเจาะจง ถ้าผู้ป่วยมาโรงพยาบาลเร็ว ให้ทำการสวนล้างกระเพาะอาหารและให้ผงถ่านกัมมันต์ การรักษานอกจากนั้นเป็นการรักษาแบบประคับประคอง

Tetramethylenedisulfotetramine (TETS)

เป็นสารเคมีกำจัดหนูลักษณะเป็นผงสีขาว ไม่มีกลิ่น ละลายน้ำได้ดี แต่มีพิษรุนแรงต่อมนุษย์มาก ซึ่งความเป็นพิษมีมากกว่า potassium cyanide ถึง 100 เท่า จึงได้ถูกห้ามไม่ให้มีการจำหน่ายตั้งแต่กลางปีค.ศ. 1980 อย่างไรก็ตาม ยังปรากฏว่าการใช้สารชนิดนี้อยู่โดยเมื่อเดือนกันยายนปีที่แล้ว ในประเทศจีนมีรายงานการได้รับพิษจาก TETS เนื่องจากมีผู้แอบใส่ลงในอาหารของร้านอาหารคู่แข่ง ทำให้มีผู้เสียชีวิตในครั้งนั้นถึง 38 คน

การเกิดพิษ TETS มีฤทธิ์เป็น gamma-amino butyrate (GABA) antagonist เหมือนสารพิษ picrotoxin คือจะจับที่ GABA receptor ที่ neuronal cell membrane แบบ irreversible และ block chloride channels ด้วย

อาการทางคลินิก อาการพิษจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ส่วนใหญ่ภายใน 30 นาทีหลังกิน ผู้ป่วยจะหมดสติ จะมีชักแบบ generalized seizures ในรายที่รุนแรงจะมี coma, ischemia และเสียชีวิตใน 3 ชั่วโมงหลังกิน

การรักษา เป็นการรักษาตามอาการและรักษาแบบประคับประคองเป็นหลัก ไม่มียาต้านพิษที่จำเพาะเจาะจง

สำหรับ “สารหนู” หรือ “arsenic” นั้น ในบ้านเราไม่ได้ใช้เป็นสารเคมีกำจัดหนู แต่ใช้เป็นสารเคมีกำจัดปลวก ลักษณะเป็นผงละเอียดสีเขียว-ฟ้า ชื่อทางการค้า คือ ยาฆ่าปลวกตราเครื่องบิน สารออกฤทธิ์เป็น arsenic trioxide ปัจจุบันถูกห้ามจำหน่ายเพราะมีพิษรุนแรง แต่ก็ยังพบผู้ป่วยได้รับสารพิษชนิดนี้ปรึกษาเข้ามาที่ศูนย์พิษวิทยาเป็นระยะๆ โดยอาการมักเกิดในเวลา 3-4 ชั่วโมงแรก หลังกิน มีคลื่นไส้อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสียเป็นน้ำหรือปนเลือด ในรายที่มีอาการรุนแรงจะมีความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นผิดปกติ และเสียชีวิตในเวลาต่อมา

เอกสารประกอบการเรียน

1. Metts BC, Stewart NJ. Rodenticides. In: Haddad LM, Shannnon MW, Winchester JF, editors. Clinical management of poisoning and drug overdose. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders company,1998. p. 864-875.
2. Flomenbaum NE. Rodenticides. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencis. 7th ed. New York: McGraw-Hill,2002. p.1379-1386.
3. Poisindex staff editorial [Toxicology Information on CD-ROM] Rodenticide. Poisindex® system. Volume 114. Colorado: Micromedex; Inc.,2002.
4. Anderson LB. Coumarin and related rodenticides. In: Olson KR, editor. Poisoning & Drug overdose. 3rd ed. Connecticut: Appletons & Lange,1999.p148-150.
5. Wald P. Phosphine and phosphides. In: Olson KR, editor. Poisoning & Drug overdose. 3rd ed. Connecticut: Appletons & Lange,1999. p.263-264.



ตารางที่ 2 ตัวอย่างผลิตภัณฑ์กำจัดหนูที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

ชื่อผลิตภัณฑ์	สารออกฤทธิ์
- ยาเบื่อหนูตราเครื่องบิน	zinc phosphide 80 %w/w
- ยาเบื่อหนูไม่ซัดร่าน้ำเตาแดง	zinc phosphide 80 %w/w
- เทยื่อกำจัดหนูตราเรือกลไฟ	zinc phosphide 0.1 %w/w
- ราคูมิน ชนิดเหยื่อสำเร็จรูป (Racumin ready bait)	coumatetralyl 0.0375%w/w
- ราคูมิน ชนิดผง (Racumin Powder)	coumatetralyl 0.75 % w/w
- อาท เร็ท คิลเลอร์ (Ars rat killer)	warfarin 0.05%w/w
- โบรมาดิโอโลน (Bromadiolone)	bromadiolone 0.25 %w/w
- เส็ด (Sed)	bromadiolone 0.25%w/w
- เค็ด, เค็ด อาร์ (Ked, Ked-R)	bromadiolone 0.005%w/w
- มูซอล (Musal)	bromadiolone 0.005% w/w
- แบเรียม คาร์บอเนต (Barium carbonate)	barium carbonate 99 %w/w
- ควินท์ออกซ์ (Quintox pellet)	cholecalciferol 0.075% w/w

ภาวะการเกิดพิษ...ที่รายงานเข้ามาที่ 'ศูนย์พิษวิทยา' ในปีพ.ศ. 2545

จากการที่ศูนย์พิษวิทยา ได้เปิดให้บริการทางด้านพิษวิทยา และเภสัชวิทยาแก่แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์ และประชาชนทั่วไป ตลอด 24 ชั่วโมงนั้น ในปี พ.ศ. 2545 ที่ผ่านมาทางศูนย์ได้รับการ คำปรึกษาจากทั่วประเทศ เป็นจำนวน 3,315 ครั้ง ในจำนวนนี้แบ่งเป็น กรณีที่มีผู้ป่วย 2,932 ครั้ง นอกนั้นเป็นการขอข้อมูลเพื่อการอื่นๆ (ตารางที่ 1) ส่วนใหญ่ผู้ที่ติดต่อสอบถามและขอคำปรึกษาไปที่ศูนย์ เป็นแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ มีส่วนน้อยเพียงประมาณ 5 % เท่านั้นที่เป็นบุคลากรสาขาอื่นๆ รวมทั้งนักศึกษาและประชาชนทั่วไป (ตารางที่ 2) ซึ่งถ้าแบ่งตามภูมิภาคของผู้ติดต่อ พบว่า มากกว่า 50 % เป็นภาคกลาง โดยแยกเป็นเฉพาะกรุงเทพมหานคร 29.23%, จังหวัด อื่นในภาคกลาง 25.07%, ส่วนที่เหลือเป็นภาคตะวันออกเฉียงเหนือ 21.39%, ภาคตะวันออก 11.83%, ส่วนภาคเหนือ ภาคใต้และ ภาคตะวันตก จะเป็น 5.13%, 3.77% และ 3.56% ตามลำดับ

ถ้าพิจารณาจากกลุ่มของสารเคมีที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดพิษ มากที่สุดใน ปีพ.ศ. 2545 จะพบว่า 3 อันดับแรกเป็นสารเคมีกำจัดศัตรู พืชและสัตว์ คิดเป็น 43.86%, ตามด้วยยารักษาโรคเป็น 19.85 %

	จำนวน	%
กรณีสอบถามที่มีผู้ป่วย	2984	88.93
มีผู้ป่วยที่มีประวัติและอาการชัดเจน	2932	99.46
มีผู้ป่วยที่มีประวัติไม่สัมพันธ์กับอาการ	16	0.54
กรณีสอบถามข้อมูลโดยไม่มีผู้ป่วย	367	11.08
ยารักษาโรค	97	26.43
สารเคมีที่ใช้ในโรงงานอุตสาหกรรม	65	17.17
สารเสพติด	22	5.99
เคมีภัณฑ์ที่ใช้ในบ้านเรือน	23	6.27
สารเคมีกำจัดศัตรูพืชและสัตว์	86	24.43
กลุ่มย่อยอื่นๆ	74	18.17
รวม	3315	100.00

ตารางที่ 1. จำนวนของผู้ป่วย และชนิดของข้อมูลที่ได้รับการติดต่อขอคำปรึกษาในปี 2545

ผู้ติดต่อสอบถาม	จำนวน	%
แพทย์, นักศึกษาแพทย์, พยาบาล	3189	96.2
บุคลากรทางการแพทย์ด้านอื่นๆ	59	1.87
บุคลากรหน่วยงานรัฐและเอกชนอื่นๆ	29	0.87
นักศึกษาและประชาชนทั่วไป	38	1.15
รวม	3315	100.00

ตารางที่ 2. ผู้ติดต่อสอบถามและขอข้อมูลและคำปรึกษาในปี 2545

กลุ่มสารเคมี	จำนวน	%
ยารักษาโรค	582	19.85
สารเคมีที่ใช้ในโรงงานอุตสาหกรรม	227	7.74
สารเสพติด	22	0.75
พืชพิษ	66	2.25
สัตว์พิษ	102	3.48
เคมีภัณฑ์ที่ใช้ในบ้านเรือน	537	18.32
สารเคมีกำจัดศัตรูพืชและสัตว์	1286	43.86
กลุ่มย่อยอื่นๆ	27	0.85
สารเคมีมากกว่า 1 กลุ่ม	65	2.22
สารไม่ทราบชนิด	19	0.65
รวม	2932	100.00

ตารางที่ 3. กลุ่มของสารเคมีที่ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษ ในปี 2545

และอันดับ 3 คือ เคมีภัณฑ์ที่ใช้ในบ้านเรือน คิดเป็น 18.32 % (ตารางที่ 3) และในจำนวนของผู้ที่ได้รับพิษทั้งหมดมีผู้เสียชีวิต 179 ราย ส่วนสาเหตุการตาย 81.6% เกิดจากสารเคมีกำจัดศัตรูพืชและสัตว์ สาเหตุอันดับถัดมาเท่ากันคือ 4.5% เป็นจากยารักษาโรคและสารเคมีที่ใช้ในโรงงานอุตสาหกรรม ที่เหลือถัดลงมาได้แก่ พืชพิษ สัตว์พิษ และเคมีภัณฑ์ที่ใช้ในบ้านเรือน ตามลำดับ (ตารางที่ 4)

กลุ่มสารเคมี	จำนวน	%
ยารักษาโรค	8	4.5
สารเคมีที่ใช้ในโรงงานอุตสาหกรรม	8	4.5
สารเสพติด	1	0.6
พืชพิษ	4	2.2
สัตว์พิษ	5	2.8
เคมีภัณฑ์ที่ใช้ในบ้านเรือน	4	2.2
สารเคมีกำจัดศัตรูพืชและสัตว์	146	81.6
สารเคมีมากกว่า 1 กลุ่ม	1	0.6
สารไม่ทราบชนิด	2	1.1
รวม	179	100.00

ตารางที่ 4. กลุ่มของสารเคมีที่เป็นสาเหตุการตายในปี 2545

จากสถิติที่แสดงให้เห็นนี้ ถึงแม้ว่าจะมีใช้สถิติของผู้ป่วยที่ได้รับพิษทั้งหมดของประเทศไทย แต่ก็พอจะเป็นการแสดงให้เห็นทิศทางการเกิดพิษในบ้านเราในปัจจุบัน ซึ่งคงเพียงพอที่จะนำไปใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นในการวางแผนเพื่อการแก้ไขและป้องกันภาวะการเกิดพิษได้

