

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

งูพิษกัดเป็นปัญหาทางสาธารณสุขของประเทศไทยมาโดยตลอด จากสถิติของกระทรวงสาธารณสุข พบว่ามีอุบัติการณ์ผู้ป่วยถูกงูกัดประมาณ 7,000-8,000 รายต่อปี<sup>1</sup> ซึ่งในจำนวนนี้มีทั้งที่เป็นงูพิษ และงูที่ไม่มีพิษ แต่ส่วนใหญ่เป็นงูที่ไม่มีทราบชนิด

งูพิษที่พบบ่อยและเป็นปัญหาทางสาธารณสุขของประเทศไทยได้แก่

### งูที่มีพิษต่อระบบประสาท

1. งูเห่า (Monocled cobra, *Naja kaouthia*), งูเห่าฟั่นพิษ (Spitting cobra, *Naja siamensis*)
2. งูจงอาง (King cobra, *Ophiophagus hannah*)
3. งูสามเหลี่ยม (Banded krait, *Bungarus fasciatus*)
4. งูทับสมิงคลา (Malayan krait, *Bungarus candidus*)

พิษของงูกุ่มนี้จะไปจับกับแผ่นเชื่อมประสาทสั่งการและกล้ามเนื้อ (neuromuscular junction) โดยพิษงูเห่า งูจงอาง จะไปจับกับตัวรับด้านกล้ามเนื้อ (post-synapse) และพิษงูสามเหลี่ยม งูทับสมิงคลาจะจับกับปลายประสาท (pre-synapse) ทำให้เกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง เป็นอัมพาต หายุดหายใจ

### งูที่มีพิษต่อระบบโลหิต

1. งูแมวเซา (Russell's viper, *Daboia russelii*)
2. งูกะปะ (Malayan pit-viper, *Calloselasma rhodostoma*)
3. งูเขียวหางไหม้ (Green pit-viper, *Trimeresurus spp*)

พิษของงูกุ่มนี้จะออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของปัจจัยการจับเป็นลิ่มเลือด (coagulation factors) โดยที่พิษของงูแมวเซาจะกระตุ้น Factor X แต่พิษของงูกะปะและงูเขียวหางไหม้จะกระตุ้นไฟบริโนเจน (fibrinogen, Factor I) จากการกระตุ้นดังกล่าว จะทำให้ปัจจัยการจับเป็นลิ่มเลือดในร่างกายลดลงอย่างมาก ทำให้เกิดภาวะเลือดออกง่าย

## งูที่มีพิษต่อกล้ามเนื้อ

ได้แก่ งูทะเล ซึ่งเป็นงูในวงศ์ย่อย Laticaudinae และ Hydrophiinae เป็นงูที่มีพิษต่อระบบประสาทเช่นเดียวกับงูเห่า และมีพิษทำลายกล้ามเนื้อด้วย ทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อลายสลายตัว (rhabdomyolysis) และภาวะโพแทสเซียมสูงในเลือด (hyperkalemia)

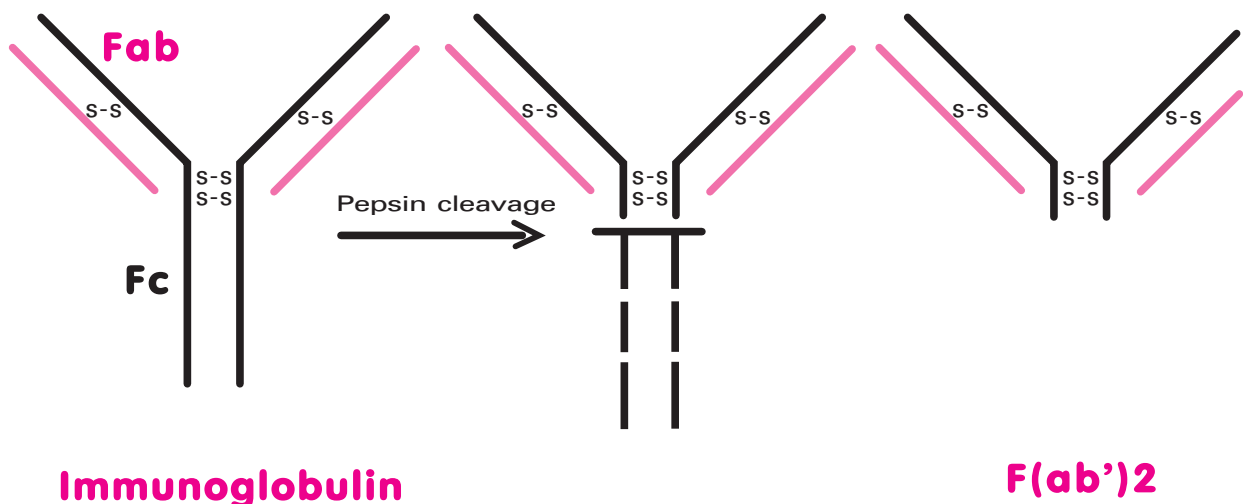
## ปัจจุบันสถานเสาวภา สภากาชาดไทยได้ผลิตเซรุ่มต้านพิษงู แบ่งเป็น 2 ประเภทคือ

1. เซรุ่มต้านพิษงูเฉพาะชนิด (Monovalent antivenom) มี 7 ชนิด คือ เซรุ่มต้านพิษงูเห่า (ใช้แก้พิษงู *Naja kaouthia*), เซรุ่มต้านพิษงูจงอาง, เซรุ่มต้านพิษงูสามเหลี่ยม, เซรุ่มต้านพิษงูทับสมิงคลา, เซรุ่มต้านพิษงูแมวเซา, เซรุ่มต้านพิษงูกะปะ, เซรุ่มต้านพิษงูเขียวหางไหม้ (ใช้แก้พิษงู *Trimeresurus albolabris*)

2. เซรุ่มต้านพิษงูรวม (Polyvalent antivenom) ผลิตจากการนำพิษงูหลายชนิดไปกระตุ้นในม้าตัวเดียว มี 2 ชนิด<sup>2</sup> คือ

เซรุ่มต้านพิษงูรวมระบบประสาท (Neuro polyvalent snake antivenom) ใช้แก้พิษงูเห่า งูจงอาง งูสามเหลี่ยม และงูทับสมิงคลา

เซรุ่มต้านพิษงูรวมระบบโลหิต (Hemato polyvalent snake antivenom) ใช้แก้พิษงูแมวเซา งูกะปะ และงูเขียวหางไหม้



รูปที่ 4 แสดงเซรุ่มต้านพิษงูที่เป็น F(ab')<sub>2</sub>

## เภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์

เซรุ่มต้านพิษงู (snake antivenoms, snake antivenins, anti-snake venoms) เป็นโปรตีนที่ได้สกัดมาจากเลือดของม้าที่ได้รับการกระตุ้นด้วยพิษงู ส่วนประกอบที่สำคัญคืออิมมูโนโกลบูลินจี (immunoglobulin G) ซึ่งเซรุ่มที่ผลิตโดยสถานเสาวภา สภากาชาดไทย จะใช้เปปซินตัดส่วน Fc กลายเป็น F(ab')<sub>2</sub> (รูปที่ 4) การตัดส่วน Fc ทำให้ลดอัตราการเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง และการที่ยังคง F(ab')<sub>2</sub> ไม่ใช่เป็น F(ab) ทำให้ร่างกายกำจัดเซรุ่มได้ไม่เร็วมาก ทำให้เซรุ่มออกฤทธิ์ในร่างกายได้นาน มีระยะครึ่งชีวิตประมาณ 28 ชั่วโมง<sup>3</sup>

กลไกการออกฤทธิ์: F(ab')<sub>2</sub> จะจับกับพิษงูในกระแสเลือด และทำให้พิษงูหมดฤทธิ์ (neutralization)

## ข้อบ่งใช้

**กรณีงูพิษต่อระบบประสาท** มีข้อใดข้อหนึ่งในต่อไปนี้<sup>4</sup>

1. การมีกล้ามเนื้ออ่อนแรง เริ่มตั้งแต่มีหนังตาดก ไม่ต้องรอให้มีภาวะหายใจล้มเหลว
2. สงสัยงูทับสมิงคลา หรือ งูสามเหลี่ยมกัด ควรให้เซรุ่มทันทีที่วินิจฉัยได้แม้ยังไม่มีอาการ เพราะมีฤทธิ์

ทำลายปลายประสาททำให้ฟื้นตัวช้ามากถ้าให้เซรุ่มหลังมีอาการ

**งูที่มีพิษผลต่อระบบโลหิต** มีข้อใดข้อหนึ่งในต่อไปนี้<sup>4</sup>

1. มีเลือดออกตามระบบ
2. Venous clotting time (VCT) นานกว่า 20 นาที หรือ unclotted 20-minute whole blood clotting test (20WBCT)<sup>5</sup> หรือ มี prothrombin time (PT) ยาวกว่าปกติ หรือ ค่า International normalized ratio (INR) มากกว่า 1.2<sup>6</sup>
3. เกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000/mm<sup>3</sup>
4. มีอาการปวดบวมเฉพาะที่อย่างรุนแรง ซึ่งอาจเกิด compartmental syndrome

การทำ VCT แบบหลอดแก้ว 3 หลอด ให้ทำเฉพาะในโรงพยาบาลที่มีห้องปฏิบัติการที่เชื่อถือได้ การทำ VCT ในห้องฉุกเฉิน หรือการทำข้างเดียว ให้ใช้ 20WBCT คือ การเจาะเลือดผู้ป่วย 2 มิลลิลิตรใส่ในหลอดแก้วที่สะอาดตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง 20 นาที แล้วมาดูว่าเลือดมีการแข็งตัวหรือไม่<sup>5</sup> ถ้าไม่แข็งตัวแสดงว่ามี prolonged VCT โดยวิธีการนี้มีความไวร้อยละ 85.7 ความเฉพาะเจาะจงร้อยละ 95.8 เมื่อเทียบระดับไฟบริโนเจน <100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร<sup>6</sup>

INR ที่มากกว่า 1.2 มีความไวร้อยละ 85.7 ความเฉพาะเจาะจงร้อยละ 95.6 เมื่อเทียบระดับไฟบริโนเจน <100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร<sup>6</sup>

## ข้อห้ามใช้

ไม่มีข้อห้ามใช้<sup>7</sup>

## ข้อควรระวัง

ผู้ป่วยที่มีประวัติชัดเจนว่ามีอาการแพ้อย่างรุนแรงต่อผลิตภัณฑ์จากเซรุ่มม้า หรือต่อเซรุ่มต้านพิษงู<sup>7</sup> พิจารณาให้ยาแก้แพ้ในกลุ่มยาต้านฮีสตามีนก่อนการให้เซรุ่มต้านพิษงู

## อาการอันไม่พึงประสงค์

บางครั้งมีอาการปวดบริเวณที่ฉีดยา มีผื่นคัน และ อาจมีไข้

ปฏิกิริยาที่รุนแรงในระยะต้น (early reaction) เกิดขึ้นขณะกำลังรับเซรุ่ม หรือภายในระยะเวลาสั้น ๆ หลังรับเซรุ่มหมด<sup>8</sup> ได้แก่ ผื่นลมพิษ หน้าบวม หายใจไม่สะดวก หลอดลมหดเกร็ง ความดันโลหิตตก ซึ่งอาการดังกล่าวนี้พบได้ร้อยละ 3.5 และมีความดันโลหิตตกเพียงร้อยละ 1.2<sup>9</sup> ถ้ามีอาการดังกล่าวให้รักษาตามอาการ โดยการให้ยาต้านฮีสตามีน ยาอะดรีนาลิน

ปฏิกิริยาที่รุนแรงในระยะหลัง (late reaction) เกิดขึ้นที่ 1-2 สัปดาห์หลังได้รับเซรุ่ม ได้แก่ อาการไข้ ปวดข้อ ผื่นตามร่างกาย มักไม่มีอาการรุนแรง ให้การรักษาตามอาการ รวมทั้งการให้ยาสเตียรอยด์ถ้าจำเป็น

## ปฏิกิริยาต่อยาอื่น

ไม่มี

## ขนาดและวิธีใช้

ยังไม่ค่อยมีการศึกษาขนาดของเซรุ่มต้านพิษงูที่ใช้ ข้อมูลได้จากฤทธิ์การต้านพิษของเซรุ่มและปริมาณพิษของงูแต่ละชนิด ได้เป็นแนวทางดังนี้

เซรุ่มต้านพิษงูเห่า ใช้ 10 ขวดเล็ก (vial)<sup>10</sup> เซรุ่มต้านพิษงูจงอาง 10 vials เซรุ่มต้านพิษงูทับสมิงคลา 5 vials เซรุ่มต้านพิษงูสามเหลี่ยม 10 vials และเซรุ่มต้านพิษงูรวมระบบประสาท 10 vials

เซรุ่มต้านพิษงูแมวเซาใช้ 3-5 vials<sup>11</sup> เซรุ่มต้านพิษงูกะปะ 3-5 vials เซรุ่มต้านพิษงูเขียวหางไหม้ 3 vials<sup>12</sup> และเซรุ่มต้านพิษงูรวมระบบโลหิต 5 vials

**ขนาดเซรุ่มที่ใช้ในผู้ป่วยเด็ก หรือสตรีมีครรภ์ เหมือนในผู้ป่วยทั่วไป ไม่ต้องลดขนาด**

ไม่จำเป็นต้องทำการทดสอบทางผิวหนัง (skin test) ก่อนให้เซรุ่ม เพราะมีอัตราการเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงต่ำ รวมทั้งการทดสอบทางผิวหนังไม่สามารถทำนายการเกิดอาการข้างเคียงได้<sup>9</sup>

วิธีการใช้คือ หยดทางหลอดเลือดดำภายใน 30 นาที ถ้ามีปัญหาเรื่องปริมาตรสารน้ำ อาจให้ภายใน 1 ชั่วโมง ระหว่างการให้ยาแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ต้องเฝ้าดูอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด และสามารถเข้าถึงยาที่จำเป็นต่อการรักษาอาการข้างเคียง ทั้งนี้เพื่อที่จะตรวจพบและรักษาอาการข้างเคียงที่รุนแรงได้อย่างรวดเร็ว

เซรุ่มจะออกฤทธิ์ภายใน 1 ชั่วโมง แต่อาการและอาการแสดงอาจจะไม่ดีขึ้นทันที การติดตามการตอบสนองต่อการรักษา ในกรณีของพิษงูต่อระบบประสาท จะต้องรอให้พิษงูกำจัดจากแผ่นเชื่อมประสาทสั่งการและกล้ามเนื้อ ในกรณีของงูเห่ามีการศึกษาทางคลินิกพบว่าประมาณ 12 ชั่วโมง<sup>10</sup> แต่สำหรับงูอื่นในกลุ่มนี้ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน ให้ใช้เวลา 12 ชั่วโมงเหมือนกัน

ในกรณีของพิษงูต่อระบบโลหิต อาการเลือดออกง่ายจะดีขึ้น และให้ตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ประมาณ 6 ชั่วโมงหลังได้รับเซรุ่ม<sup>12</sup>

พิจารณาให้เซรุ่มซ้ำ เมื่อติดตามการสนองต่อการรักษาแล้วไม่ดีขึ้น

## รูปแบบของยา

เซรุ่มต้านพิษงูอยู่ในรูปผงแห้งบรรจุในขวดเล็ก (vial) และมีตัวทำละลายเป็นน้ำกลั่น 10 มิลลิลิตรแบบมาด้วย ดังนั้น 1 vial จะได้สารละลาย 10 มิลลิลิตร ถ้าต้องการจะผสมให้เจือจางกว่านี้สามารถผสมกับสารน้ำ 5% Dextrose in water เพิ่มได้

การเก็บรักษาไม่จำเป็นต้องเก็บในตู้เย็น ให้เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25°C หากเก็บรักษาตามที่กำหนด จะมีอายุ 5 ปี นับจากวันผลิต

## เอกสารอ้างอิง

1. สำนักงานระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค 2554 งูพิษกัด [http://www.boe.moph.go.th/Annual/AESR2011/main/AESR54\\_Part1/le9/4954\\_SnakeBite.pdf](http://www.boe.moph.go.th/Annual/AESR2011/main/AESR54_Part1/le9/4954_SnakeBite.pdf) สืบค้นเมื่อ 10 กันยายน 2556
2. Chotwiwatthanakun C, Pratanaphon R, Akesowan S, Sriprapat S, Ratanabanangkoon K. Production of potent polyvalent antivenom against three elapid venoms using a low dose, low volume, multi-site immunization protocol. *Toxicon* 2001; 39: 1487-94.

3. Gutiérrez JM, Len G, Lomonte B. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of immunoglobulin therapy for envenomation. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(8): 721-41.
4. Rojnuckarin P, Suteeparuk S, Sibunruang S. Diagnosis and management of venomous snakebites in Southeast Asia. *Asian Biomedicine* 2012; 6 (6): 795-805
5. Sano-Martins IS, Fan HW, Castro SC, Tomy SC, Franca FO, Jorge MT, et al. Reliability of the simple 20 minute whole blood clotting test (WBCT20) as an indicator of low plasma fibrinogen concentration in patients envenomed by Bothrops snakes. Butantan Institute Antivenom Study Group. *Toxicon* 1994; 32: 1045-50
6. Pongpit J, Limpawittayakul, Akkawat B, Rojnuckarin P. The role of prothrombin time (PT) in evaluating green pit viper (*Cryptelytrops* sp) bitten patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012; 106 (7): 415-8
7. Warrell DA. Guidelines for the management of snakebite. New Delhi: WHO regional ofce for Southeast Asia 2010: 1-152
8. Malasit P, Warrell DA, Chanthavanich P, Viravan C, Mongkolsapaya J, Singhthong B, et al. Prediction, prevention, and mechanism of early (anaphylactic) antivenom reactions in victims of snake bites. *BMJ* 1986;292: 17-20
9. Thiansookon A, Rojnuckarin P. Low Incidence of Early Reactions to Horse-derived F(ab')<sub>2</sub> Antivenom for Snakebites in Thailand. *Acta Trop* 2008; 105:203-5.
10. Pochanugool C, Limthongkul S, Wilde H. Management of Thai cobra bites with a single bolus of antivenin. *Wilderness Environ Med* 1997; 8: 20-3.
11. Karnchanachetanee C, Hanvivatvong O, Mahasandana S. Monospecific antivenin therapy in Russells viper bite. *J Med Assoc Thai* 1994; 77: 293-7
12. Rojnuckarin P, Mahasandana S, Intragumtornchai T, Sutcharitchan P, Swasdikul D. Prognostic factors of green pit viper bites. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58: 22-5.