

+

+

+

+



ฉบับนี้

ฉบับนี้ 6 มกราคม พ.ศ. 2553  
ฉบับที่ 1  
ฉบับที่ 10

---

---

# POISON & DRUG

January-March 2010 Vol.18, No.1

# INFORMATION BULLETIN

จุฬารักษวิทยา เดือนมกราคม-มีนาคม พ.ศ. 2553 ปีที่ 18 ฉบับที่ 1  
ศูนย์พิษวิทยา ชั้น1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

---

---

**ภาวะเหล็กเป็นพิษ (Iron intoxication)..... 3**

**ToxCase Conference**

**งูกัด (Snakebite)..... 6**

**ภาวะอันไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจากยา clozapine..... 9**



**ศูนย์พิษวิทยา**  
(Ramathibodi Poison Center)

ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ  
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี  
มหาวิทยาลัยมหิดล  
โทรศัพท์: 0-2354-7272, 0-2201-1083  
Hotline: 1367  
โทรสาร: 0-2201-1084  
Email: poisrequest@hotmail.com  
Website: www.ra.mahidol.ac.th/poisoncenter/

**กิจกรรมของศูนย์ฯ**  
(เปิดบริการ 24 ชั่วโมง)

1. ให้บริการทางการแพทย์เกี่ยวกับข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาคลินิก วิถีวินิจจัย รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเป็นพิษจากยาและสารเคมี แก่แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์และประชาชนทั่วไป ทั้งทางโทรศัพท์ โทรสาร จุดหมาย และ Internet
2. ให้บริการคนข้อมูลเกี่ยวกับยา สารเคมีที่ใช้ในโรงงานอุตสาหกรรม สิ่งแวดล้อม และในบ้านเรือน จากฐานข้อมูลที่มีอยู่ สำหรับรายละเอียดของฐานข้อมูลที่มีติดต่อกับเจ้าหน้าที่ของศูนย์ฯ
3. ให้คำแนะนำตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ตรวจหาสารพิษ โลหะหนัก รวมทั้งการวัดระดับยาในเลือด
4. ให้การรักษาและรับโอนย้ายผู้ป่วยภาวะเป็นพิษที่มีอาการหนัก หรือมีปัญหาซับซ้อน หรือต้องได้รับยาต้านพิษ
5. จัดทำจูลสารพิษวิทยา (Poison and Drug Information Bulletin) เพื่อเผยแพร่ข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาทุก 3 เดือน ท่านที่สนใจสมัครสมาชิก ติดต่อได้ที่ศูนย์ฯ

**บรรณาธิการ**

ศาสตราจารย์นายแพทย์สมิง เก้าเจริญ

**กองบรรณาธิการ**

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์  
จากรุวรรณ ศรีอาภา  
จินตนา ศิริวาสัย  
อัจฉรา ทองภู  
สุนันท์ วงศ์วิเศษกร  
ภาณี ฤทธิเลิศ  
นิตยา กล่อมจิต  
โสฬิน อามาตรัทศน์

# จูลสารพิษวิทยา

## สมัครสมาชิกจูลสาร

ออกทุก 3 เดือน 100 บาท/ปี, 150 บาท/2 ปี

หรือ 250 บาท/3 ปี

ชื่อ.....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....

ตำแหน่ง/หน้าที่รับผิดชอบ.....

ตั้งแต่มัปีที่.....ปีที่.....

เป็นเวลา:

1 ปี 100 บาท

2 ปี 150 บาท

3 ปี 250 บาท

จ่ายโดย โอนเข้าบัญชีออมทรัพย์ นพ. สมิง เก้าเจริญ

เลขที่บัญชี 026-4-01398-4

ธนาคารไทยพาณิชย์ สาขารามาธิบดี

เป็นเงิน..... บาท

(กรุณาส่งสำเนาการโอนแนบมาด้วย)

026-4-01398-4

# ภาวะเหล็กเกินเป็นพิษ (Iron Intoxication)

พญ.ปรารมย์ จักริทยาศาสตร์

\*แพทย์ประจำบ้านสาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลสมเด็จเจ้าพระยา  
รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชัย ขนานกุล

ภาวะเหล็กเกินเป็นสาเหตุการตายจากสารพิษที่พบได้บ่อย เนื่องจากเหล็กถูกใช้เป็นวิตามินเสริมหรือใช้รักษาภาวะซีด โดยเฉพาะในเด็กที่อายุต่ำกว่า 6 ปี

ผู้ป่วยซีดที่ต้องได้รับเลือดเป็นประจำ เช่น ผู้ป่วย thalassemia, myelodysplastic syndrome และ sickle cell disease มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเหล็กเกินเป็นพิษเรื้อรัง

## สรีรวิทยา (Physiology)

ในผู้ใหญ่หนัก 70 กก. จะมีเหล็กในร่างกาย 4 กรัม โดยสองในสามหรือ 67% จะประกอบเป็น hemoglobin อีกหนึ่งในสามหรือ 33% พบในโมเลกุลอื่น เช่น myoglobin, cytochromes, enzymes, cofactor หรือเก็บสะสมใน ferritin ซึ่งเป็นโปรตีนที่เก็บสะสมเหล็กได้ถึง 4,500 โมเลกุล ต่อ 1 โมเลกุลของ ferritin

เนื่องจากการมีเหล็กเกินสามารถก่อให้เกิดพิษต่อร่างกายได้ ร่างกายจึงมีกลไกในการควบคุมระดับเหล็กให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม กลไกเหล่านี้ประกอบด้วย

1. การรวมเหล็กเข้ากับโปรตีนในกระแสเลือด (serum protein binding)
2. เก็บสะสมในเซลล์ (intracellular storage)
3. การควบคุมการดูดซึมเหล็กในระบบทางเดินอาหาร (regulation of GI absorption) ถือเป็นกลไกสำคัญที่สุด

เหล็กสามารถดูดซึมทางปากได้ ในสัดส่วนน้อยกว่า 10% ของปริมาณที่กินเข้าไป เนื่องจากอาหารส่วนใหญ่จะมีเหล็กในรูป ferric form ( $Fe^{3+}$ ) ซึ่งถูกดูดซึมได้น้อยกว่าในรูปของ ferrous form ( $Fe^{2+}$ ) เนื่องจาก ferric iron ต้องถูก reduced ด้วยเอนไซม์ ferrireductase ในลำไส้เล็กเป็น ferrous ก่อนถูกดูดซึมเข้าเซลล์ผ่านทาง proton-coupled metal transporter ที่เรียกว่า "DMT" เมื่อเหล็กถูกดูดซึมแล้วจะถูกโมเลกุลอีกชนิดหนึ่งพาไปสะสมที่ ferritin ซึ่งกลไกยังไม่ชัดเจน

เหล็กที่ถูกเก็บไว้ในเซลล์ลำไส้เล็กจะถูกกำจัดออกจากร่างกายไปพร้อมกับตัวเซลล์ที่ถูกผัดเปลี่ยน กลไกนี้จะล้มเหลวเมื่อเกิดภาวะเหล็กเกินในร่างกาย

เมื่อร่างกายต้องการเหล็ก ร่างกายจะสร้าง transferrin ซึ่งเป็นโปรตีนที่จะนำเหล็กที่เก็บไว้ไปยังส่วนต่างๆของร่างกาย

Total iron-binding capacity (TIBC) เป็นการวัด transferrin

ในกระแสเลือด โดยปกติแล้วค่า TIBC จะมีค่ามากกว่าค่าความเข้มข้นของเหล็กในกระแสเลือด (serum iron concentration) 2 - 3 เท่า

เมื่อร่างกายขาดเหล็ก เหล็กจะเคลื่อนย้ายจาก ferritin และระบบทางเดินอาหาร (เซลล์ลำไส้เล็ก) ไปยังตับ ม้าม และไขกระดูก ในภาวะปกติจะไม่พบเหล็กอิสระในร่างกาย

ถ้าเหล็กในร่างกายมีน้อย ทำให้เกิดภาวะซีด  
เหล็กเกินเกิดภาวะ hemochromatosis

## พยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology)

ความเป็นพิษของเหล็ก แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ

**1. พิษกัดกร่อน (Corrosive toxicity)** เหล็กถือเป็นสารที่มีฤทธิ์กัดกร่อนต่อระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยอาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย อาเจียนเป็นเลือด ลำไส้เป็นแผลได้

**2. พิษต่อเซลล์ (Cellular toxicity)** มักเกิดจากการกินทำให้เกิดพิษทั่วร่างกาย (systemic toxicity) จากภาวะ oxidative phosphorylation และการทำงานของ mitochondria เสียไป โดยเฉพาะที่ตับ รองลงมาคือ หัวใจ ไต ปอด และระบบโลหิต

พิษทั้ง 2 ประเภททำให้ร่างกายมีภาวะเลือดเป็นกรดได้จากหลายกลไก คือ

1. เลือดไหลเวียนน้อยจากการเสียน้ำ หลอดเลือดดำขยายตัวและการบีบตัวของหัวใจถูกกด (negative inotropic effect) บั๊จจัยเหล่านี้ทำให้เกิดกรดแลคติกในเลือด (lactic acidosis)

2. การยับยั้งกระบวนการ oxidative phosphorylation จึงกระตุ้นการเมตาบอลิซึมแบบไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic metabolism)

ในคนปกติจะแสดงอาการเกิดพิษเริ่มที่ระบบทางเดินอาหาร เมื่อกินเหล็กมากกว่า 20 mg/kg (elemental iron) พิษรุนแรงปานกลางเมื่อกินเหล็กมากกว่า 40 mg/kg และอาจเสียชีวิตถ้าปริมาณเหล็กที่กินมากกว่า 60 mg/kg

เหล็กที่นำมาคำนวณต้องเป็น elemental iron โดยถ้าเป็น

Ferrous fumarate มี elemental iron 33 %

Ferrous sulfate มี elemental iron 20 %

Ferrous gluconate มี elemental iron 12 %

ถ้ากินเหล็กเกินขนาดเป็นระยะเวลาสั้น เหล็กจะไปสะสมตามอวัยวะต่างๆ เช่น ตับและหัวใจ ทำให้เสียชีวิตได้จากภาวะ myocardial siderosis

### อาการทางคลินิก (Clinical manifestations)

#### ประวัติการเจ็บป่วย (History)

เมื่อผู้ป่วยมีประวัติกินเหล็กเกินขนาด ถ้าไม่มีประวัติอาเจียนในผู้ป่วยที่รู้สึกตัวดี ให้สงสัยว่าเหล็กที่กินมีปริมาณน้อยไม่ทำให้เกิดพิษ

ถ้ามีประวัติอาเจียนมากกว่า 4 ครั้ง ให้สงสัยเกิดภาวะเหล็กเป็นพิษ ผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเป็นพิษ มักมาด้วยอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น อาเจียน ท้องเสีย อาจมีถ่ายเป็นเลือดได้

ผู้ป่วยที่น้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) ร่วมกับเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) และมีอาการปวดท้อง ภาวะอาหารและลำไส้อักเสบ ให้สงสัยภาวะเหล็กเป็นพิษ

ภาวะพิษเฉียบพลัน มีอาการแบ่งเป็น 5 ระยะ ดังนี้

#### Stage I (Gastrointestinal)

ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย อาจมีอาการปวดท้องร่วมด้วย โดยถือว่าอาการอาเจียนเป็นอาการหลักที่ทำให้สงสัยภาวะเหล็กเป็นพิษเฉียบพลัน

เนื่องจากลำไส้มีการอักเสบ บวม เป็นแผล ถ้าได้รับเหล็กปริมาณมากจะทำให้ลำไส้เล็กขาดเลือดและตาย ผู้ป่วยจะมีอาการอาเจียนเป็นเลือด ถ่ายดำหรือถ่ายเป็นเลือด

ผู้ป่วยบางรายอาจมีความดันโลหิตต่ำ หรือช็อคจากการเสียน้ำเสียเลือด และเสียน้ำเข้าไปใน third space

อาการมักเกิดภายใน 6 ชั่วโมง ถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการทางระบบทางเดินอาหารเลย ไม่นึกถึงภาวะเหล็กเกิน

#### Stage II (Latent)

อาการทางระบบทางเดินอาหารหายไป ซึ่งทำให้แพทย์บางส่วนเข้าใจผิดคิดว่าผู้ป่วยทุเลาขึ้นแล้ว แต่จริงๆ แล้วยังเกิดพิษในระดับเซลล์ต่อมากเกิด 6-24 ชั่วโมงหลังกินเหล็ก ผู้ป่วยมักจะมีอาการซึม อ่อนเพลีย หัวใจเต้นเร็วและมีภาวะเลือดเป็นกรด ซึ่งแยกจากผู้ป่วยที่อาการดีขึ้นโดย ไม่อยู่ใน latent phase ได้ โดยที่ผู้ป่วยในกรณีหลังมักมีอาการทางคลินิกที่ สัญญาณชีพปกติ ระดับความรู้สึกตัวปกติ และความเป็นกรดต่างในร่างกายอยู่ในภาวะสมดุล

อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีอาการระยะนี้ แต่ข้ามไป stage III เลยก็ได้

#### Stage III (Systemic toxicity)

ลักษณะเฉพาะของระยะนี้คือ เลือดเป็นกรดและภาวะช็อค

สาเหตุของช็อค เกิดได้จากหลายปัจจัย ได้แก่ ขาดน้ำ หลอดเลือดดำขยายตัว เลือดออกจากหัวใจน้อย เลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อต่างๆ ได้น้อย จึงเกิดภาวะเลือดเป็นกรดมากขึ้น ซึ่งจะเหนี่ยวนำให้อวัยวะอื่น เช่น หัวใจ

ไตทำงานล้มเหลว

ผู้ป่วยมักยังมีอาการทางระบบประสาทส่วนกลางได้แก่หายใจเร็ว ซึม อ่อนเพลีย ชัก ไม่รู้สึกตัวได้ และมักเสียชีวิตที่ระยะนี้ โดยอาการอาจเริ่มเร็วหรือช้าขึ้นกับปริมาณเหล็กที่กิน ยิ่งกินเหล็กปริมาณมากอาการยิ่งเกิดเร็ว

#### Stage IV (Hepatic)

เหล็กมีพิษต่อตับโดยตรง เนื่องจากเหล็กถูกจับโดย reticuloendothelial system ในตับ และไปทำลายการ oxidative โดยดูได้จากเอนไซม์ตับ (aminotransferase) และค่าบิลิรูบิน (bilirubin) เพิ่มขึ้น บ่งบอกถึงภาวะตับทำงานผิดปกติ และตับวาย

ในระยะนี้อาจพบภาวะน้ำตาลต่ำได้จากตับทำงานผิดปกติ เกิดอาการภายใน 2-5 วันหลังกินเหล็ก

#### Stage V (Late sequelae)

เกิดแผลเป็นภายในระบบทางเดินอาหารจากฤทธิ์กัดกร่อนของเหล็กต่อเยื่อบุผิว ทำให้กระเพาะอาหารหรือลำไส้อุดตันได้

มักเกิดหลังจากได้รับพิษรุนแรง 2-8 สัปดาห์

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory investigation)

- **ระดับเหล็กในเลือด (Serum iron concentration)** ควรเจาะเลือดในเวลาที่เหมาะสมคือ ในช่วง 4-6 ชั่วโมงหลังกิน เนื่องจากเป็นระยะที่ระดับเหล็กในเลือดสูงสุดและยังไม่ถูกจับกับ ferritin หลังจากนั้นค่าที่ได้จะต่ำกว่าความเป็นจริง การเจาะเลือดตรวจหาระดับเหล็กเร็วหรือช้าเกินไป ทำให้ค่าเหล็กในเลือดที่ได้ไม่แน่นอน

ระดับเหล็กในเลือดมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการเกิดเป็นพิษดังนี้

ระดับเหล็กในเลือด (µg/dL)	อาการ
300 - 500	อาการทางระบบทางเดินอาหาร อาจมีพิษทั่วร่างกายเล็กน้อย
500 - 1,000	อาการพิษทั่วร่างกายมากขึ้น อาจพบช็อคได้
> 1,000	อัตราทุพพลภาพและอัตราตายเพิ่มมากขึ้น

แม้ว่าความรุนแรงของพิษจากเหล็ก จะสัมพันธ์กับระดับเหล็กในเลือด แต่การตรวจพบระดับเหล็กในเลือดต่ำไม่สามารถตัดความน่าจะเป็นที่จะเกิดพิษรุนแรงได้ เนื่องจากการเจาะเลือดตรวจเพียงครั้งเดียวอาจไม่บ่งบอกระดับสูงสุดของเหล็กที่กินหรือค่าที่ได้อาจต่ำกว่าความเป็นจริง

- **ระดับน้ำตาลในเลือด** ระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่า 150mg/dL สัมพันธ์กับระดับเหล็กในเลือดมากกว่า 300 µg/dL ควรมีการตรวจระดับน้ำตาลเป็นระยะๆ เนื่องจากอาจเกิดภาวะน้ำตาลต่ำจากภาวะตับวายได้

### - Complete Blood Count (CBC)

WBC >15,000/mm<sup>3</sup> สัมพันธ์กับระดับเหล็กในเลือดมากกว่า 300 µg/dL นอกจากนี้ยังช่วยประเมินภาวะซีดจากเสียเลือด

### - Electrolyte & renal function test

ช่วยในการคำนวณ anion gap, หาความผิดปกติของดุลกรด-ด่าง, ประเมินภาวะไตวายจากขาดน้ำ

### - Serum lactate & arterial blood gas

ช่วยประเมินภาวะเลือดเป็นกรด

- **Coagulogram** โดยเฉพาะ prothrombin time ช่วยประเมินการทำงานของตับ จึงต้องติดตามเป็นระยะ

### - Liver Function Test (LFT)

การทำงานของตับผิดปกติ พบบ่อยโดยเฉพาะในรายที่ได้รับพิษรุนแรง เนื่องจากตับเป็นอวัยวะแรก (ไม่ับระบบทางเดินอาหาร) ที่ได้รับเหล็กเป็นปริมาณมากผ่านระบบเลือด portal

### - Lipase และ amylase

อาจพบความผิดปกติของตับอ่อนจาก pancreatic injury

### - Ferritin level

ในรายที่ได้รับพิษจากเหล็กเรื้อรัง มักมีค่ามากกว่า 1,000 µg/L

- **Total iron binding capacity (TIBC)** ไม่ช่วยในการประเมินผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากเหล็ก

## การตรวจทางรังสี (Radiography)

### Film acute abdomen

เหล็กมีหลายชนิด ถ้ากินเหล็กชนิดเม็ดเป็นระยะเวลาไม่นานก่อนตรวจ สามารถมองเห็นทาง x-ray ได้ แต่ถ้าไม่เห็นก็ไม่สามารถตัดเรื่องกินเหล็กปริมาณมากออกได้

เหล็กชนิดเคี้ยวสำหรับเด็กหรือในรูปยาน้ำ ไม่สามารถมองเห็นทาง x-ray ได้

## การรักษา (Treatment)

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีอาการ เหล็กที่กินมีปริมาณน้อยกว่าระดับที่เป็นพิษ หรือตรวจร่างกายปกติเป็นระยะเวลามากกว่า 6 ชั่วโมงหลังกิน อาจไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาที่จำเพาะ

ผู้ป่วยที่มีอาการอาเจียน 1 - 2 ครั้ง แต่ไม่มีอาการผิดปกติอื่นๆ อาจให้การรักษาแบบประคับประคอง สังเกตอาการก็เพียงพอ โดยไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาจำเพาะ

ถ้าผู้ป่วยมีอาการ ต้องรีบประเมินทางเดินหายใจ ให้ออกซิเจน และให้สารน้ำทางเส้นเลือด

### Gastrointestinal decontamination

ไม่ควรให้หน้าเชื่อม ipecac หรือ activated charcoal

ควรพิจารณาล้างท้อง (gastric lavage) ถ้าผู้ป่วยมาเร็วภายใน 1 ชั่วโมงแรก

พิจารณาทำ whole bowel irrigation (WBI) ถ้า x-ray เห็นตัวยาผ่านกระเพาะอาหารไปแล้ว หรือในเด็กที่กินเหล็กเป็นปริมาณมาก โดยใช้ polyethylene glycol

### Polyethylene glycol

**Adult:** 1,000 - 2,000 ml NG tube, until rectal effluent is clear

**Pediatric:** 25 ml/kg/hr (not to exceed 500 ml) NG tube, until rectal effluent is clear

**Contraindication:** documented hypersensitivity, colitis, megacolon, bowel perforation, gastric retention, GI obstruction, pregnancy

พิจารณาส่องกล้อง (endoscopy) เพื่อเอาเม็ดยาออกในกรณีที่ล้างท้องและ WBI แล้วยังมียาหลงเหลืออยู่ ถือเป็นหัตถการช่วยชีวิตอย่างหนึ่ง

ถ้าผู้ป่วยมีอาการระคายเคืองระบบทางเดินอาหาร พิจารณา

- ให้สารน้ำ

- ให้ยาแก้อาเจียน:

metoclopramide 0.1 mg/kg iv in children,

10 mg iv in adult

ondansetron 0.1 mg/kg iv max 4 mg in children,

4 mg iv > 2 - 5 min in adult

ถ้าผู้ป่วยมีอาการพิษทั่วร่างกาย พิจารณา deferoxamine

### Antidote

ยาต้านพิษ คือ deferoxamine ถือเป็นสารที่ใช้กำจัดเหล็กออกจากร่างกายโดยเฉพาะ ได้มาจากการเพาะเชื้อ *Streptomyces pilosus* มีความจำเพาะต่อเหล็กมาก โดยจะไปจับกับ ferric iron (Fe<sup>3+</sup>) เป็น ferrioxamine ซึ่งจะถูกขับออกทางไตได้ปัสสาวะเป็นสีสีแดงน้ำตาล (vin rose)

Deferoxamine จับเหล็กที่อยู่ในรูปอิสระและเหล็กที่อยู่ระหว่าง transferrin และ ferritin แต่ไม่จับเหล็กใน transferrin, hemoglobin, hemosiderin หรือ ferritin

Deferoxamine 100 mg สามารถขับเหล็กออกได้ประมาณ 8.5 mg

### การบริหารยา

พิจารณาให้แก่ผู้ป่วยที่มีภาวะดังต่อไปนี้

- เลือดเป็นกรด (metabolic acidosis)

- อาเจียนซ้ำๆ (repetitive vomiting)

- ลักษณะทางคลินิกไม่ดี (toxic appearance)

- ซึมอ่อนเพลีย (lethargy)

- ความดันโลหิตต่ำ หรือช็อค

ผู้ป่วยที่มีค่าเหล็กในเลือดมากกว่า 500 µg/dL หรือผู้ป่วยที่มีอาการของพิษจากเหล็กรุนแรง อาจให้ยาทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่องโดยจะเริ่มช้าๆ ตั้งแต่ 5 mg/kg/hr แล้วค่อยๆ เพิ่มจนเป็น 15 mg/kg/hr ถ้าให้เร็วอาจเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำได้

ผู้ป่วยที่ยังคงมีอาการและอาการแสดงของเหล็กเป็นพิษรุนแรงหลังได้ deferoxamine ทางหลอดเลือดดำมากกว่า 20 ชั่วโมง การให้ยาต่อควรให้อย่างระมัดระวังและอาจให้ในขนาดที่ลดลงเนื่องจากอาจเกิดพิษจาก deferoxamine ได้

ปัจจุบันไม่แนะนำให้บริหาร deferoxamine ทางกล้ามเนื้อแล้ว

**การหยุด deferoxamine**

พิจารณาหยุดยาเมื่อผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้น ภาวะเลือดเป็นกรดหายไป และปัสสาวะไม่เป็นสีแดงน้ำตาล

**ผลข้างเคียงจากยา deferoxamine**

มักพบในกรณีการรักษา hemochromatosis ที่ต้องให้ deferoxamine

เป็นระยะเวลานาน เกิดอันตรายต่อดปอดเป็น acute lung injury หรือ acute respiratory distress syndrome

**เอกสารประกอบการเรียบเรียง**

1. Perrone J. Iron In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGrawHill; 2006. p.629-37.
2. Clifford SS. Iron toxicity [cited 2009 Nov]. Available from: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/815213-overview>.
3. Nelson LS. Iron. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, editors. Emergency medicine a comprehensive study guide. 6<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p.1121-3.





## In-Case Conference

# งูกัด (Snakebite)

พญ.ศิริวิมล ตันตรีตบพงษ์  
 ภาควิชาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน รพ.สงขลานครินทร์  
 รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิไล วนานกุล

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 39 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดสุรินทร์

**อาการสำคัญ:** ถูกงูไม่ทราบชนิดกัดที่ข้อเท้าขวา 5 ชั่วโมงก่อน

**ประวัติปัจจุบัน:** 5 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล โดนงูไม่ทราบชนิดกัดที่ข้อเท้าด้านขวา เห็นรอยเขียวช้ำชัดเจน เมื่อผู้ป่วยถึงโรงพยาบาลชุมชนพบว่าแผลที่ถูกกัดบวมมาก รอบๆ เป็นตุ่มน้ำ ร่วมกับมีไอเป็นเลือด แพทย์จึงส่งตัวมารักษาต่อ ผู้ป่วยไม่เหนื่อย ไม่มีอาการไอเป็นเลือดหรือปวดแผล

**ประวัติเจ็บป่วยในอดีต:** แข็งแรงดี ไม่มีโรคประจำตัว ไม่มีประวัติแพ้ยา

**ตรวจร่างกาย:** Good consciousness, not pale, no icteric sclera

Vital signs: BP 120/80 mmHg, PR 90/min, RR 24/min, BT 37 °C

Heart: normal S1S2, no murmur

Lungs: clear both sides, no adventitious sound

Abdomen: soft, not tender

Extremities: 2 fang marks at right ankle, swelling and hematoma at dorsal part of right foot with bleb, the swelling part extends up to the right knee

**ผู้ป่วยรายนี้ถูกงูพิษชนิดใดกัด?**

จากประวัติผู้ป่วยถูกงูกัดและตรวจร่างกายมีรอย fang mark ชัดเจน สันนิษฐานว่าเป็นงูพิษกัด แต่ยังไม่ทราบว่าเป็นงูชนิดใด เนื่องจากมีอาการเฉพาะที่คือ บวมมาก และรอบๆ เป็น bleb ร่วมกับมีอาการทั่วร่างกายคือ มีไอเป็นเลือด บ่งชี้ว่าจะเป็นงูที่มีพิษต่อระบบเลือดและเป็นงูที่ทำให้มีอาการเฉพาะที่มาก ในประเทศไทยมี 2 ชนิด ดังนี้

รูปงูกะปะ  
program ไม่สามารถแสดงภาพได้

**ภาพที่ 1** งูกะปะ หรือ Malayan Pit Viper

ที่มา: ไพบุลย์ จินตกุล, ลาวัญย์ จันทรโสม. งูพิษในประเทศไทย สถานเสาวภา สภากาชาดไทย 2539:116

**งูกะปะ (Malayan Pit Viper)** มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ *Calloselasma rhodostoma* พบมากในภาคใต้ภาคตะวันออก และภาคเหนือ อีกทั้งพบได้ทั่วไปในภาคกลางหรือภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ลักษณะลำตัวมีสีน้ำตาล มีลายรูปสามเหลี่ยมทั้งสองข้างของลำตัวมียอดแหลมชี้มาที่กลางหลัง

อาการเฉพาะที่ได้แก่ มีอาการปวด บวมมากบริเวณที่ถูกกัดและอาจเกิด vesicle blister หรือ bleb เกิดขึ้นได้ ผู้ป่วยบางรายอาจจะมีอาการน้อยได้ เนื่องจากได้รับพิษน้อยได้เช่นกัน นอกจากนี้พิษของงูกะปะมีผลต่อกล้ามเนื้อ อาจเกิด compartment syndrome ได้ ส่วนอาการทั่วร่างกาย (systemic effect) ถ้าได้รับพิษมากจะมีอาการหน้ามืด คลื่นไส้ อาเจียน เลือดออกตามอวัยวะต่างๆ อาจมีภาวะติดเชื้อแทรกซ้อนและอาจเกิดไตวายได้ โดยที่พิษของงูกะปะเป็น thrombin-like จะไปย่อย fibrinogen โดยตรง ทำให้เกิด hypofibrinogenemia หรือ afibrinogenemia



**ภาพที่ 2** งูเขียวหางไหม้ หรือ Green Pit Viper

ที่มา: ไพบุลย์ จินตกุล, ลาวัญย์ จันทรโสม. งูพิษในประเทศไทย สถานเสาวภา สภากาชาดไทย 2539:116

**งูเขียวหางไหม้ (Green Pit Viper)** มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ *Cryptelytrops spp.* พบได้ทั่วประเทศโดยเฉพาะในภาคกลาง งูเขียวหางไหม้ที่พบในกรุงเทพมหานคร มี 2 ชนิดใหญ่ๆ คือ งูเขียวหางไหม้ทองเหลือง (*Cryptelytrops albolabris*) มีสีเขียวอ่อน มีพิษมากกว่า พบฝั่งพระนคร และงูเขียวหางไหม้ทองดำ (*Cryptelytrops macrops*) มีสีเขียวแก่ มีพิษอ่อนกว่า พบมากฝั่งธนบุรี

อาการเฉพาะที่ มีอาการปวดบวมทันทีหลังจากกัด จะบวมมากกว่าชนิดอื่นๆ แต่ทำให้เกิด hemorrhagic blister และมีอาการคัน, ชา, ecchymosis, lymphangitis และ regional lymphadenitis ของแผลบริเวณที่ถูกกัดได้เป็นส่วนน้อย ส่วนอาการทั่วร่างกายได้แก่ มีหน้ามืด วิงเวียน ศีรษะ ความดันโลหิตต่ำ อาเจียน ปวดท้อง

พิษต่อระบบโลหิตของงูเขียวหางไหม้คล้ายกับงูกะปะ คือเป็น thrombin-like จะย่อยสลาย fibrinogen โดยตรง อีกทั้งยังมีสารกระตุ้นให้เกิดลิ่มเลือดจับกลุ่มกันได้และกระตุ้น fibrinolytic activity ได้ด้วย

ผู้ป่วยรายนี้ถูกกัดในต่างจังหวัดและมีอาการเฉพาะที่รุนแรง บ่งชี้ว่าน่าจะเป็นจากงูกะปะมากกว่างูเขียวหางไหม้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัยว่าเป็นงูพิษที่มีผลต่อระบบเลือด คือ venous clotting time (VCT)

**ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ :**

CBC: Hct 40%, WBC 12,500 /mm<sup>3</sup> : Neu 80%, Lym 20%

Plt 5,000 /mm<sup>3</sup> , normal RBC morphology

VCT > 30 minutes

**การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการแปลผลอย่างไร และสามารถแยกแยะที่ 2 ชนิดออกจากกันได้อย่างไร?**

ในกรณีของงูพิษที่มีผลต่อระบบเลือด การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีความสำคัญคือการตรวจ venous clotting time (VCT) ซึ่งการทำ VCT มี 2 แบบ คือ **แบบแรก** เป็น VCT แบบมาตรฐาน ทำได้โดยเจาะเลือดใส่หลอดแก้ว 3 หลอด และเอียงหลอดทุก 30 วินาที ที่ระลอกจนหลอดที่ 3 แข็งตัว ถือเป็นเวลาของ VCT **ส่วนแบบที่สอง** ทำโดยเจาะเลือดใส่หลอดแก้วหลอดเดียว และเอียงครั้งเดียวที่ 20 นาที (20-minute whole blood clotting time, 20 WBCT) ซึ่งการแปลผลคือ ถ้ามากกว่า 20 นาทีถือว่า VCT ผิดปกติ วิธีนี้สามารถทำได้ง่าย ผู้ป่วยรายนี้คือ VCT แบบมาตรฐานมากกว่า 30 นาที แสดงว่ามีโอกาสเกิดภาวะ coagulopathy จากงูพิษได้มาก และเป็นข้อบ่งชี้ในการให้ antivenum

สำหรับ CBC ของผู้ป่วยพบมี thrombocytopenia แต่รูปร่างของเม็ดเลือดแดงปกติ บ่งชี้ว่าภาวะเกล็ดเลือดต่ำนี้ ไม่มี hemolysis รวมด้วยจึงไม่น่าจะเกิดจากภาวะ disseminated intravascular coagulopathy (DIC) น่าจะเกิดจากกลไกอื่น กล่าวคือ พิษงูเขียวหางไหม้และงูกะปะกระตุ้นให้มีการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดและจะถูกทำลายโดย phagocytosis ของร่างกาย จึงทำให้เกิดเกล็ดเลือดต่ำ

อย่างไรก็ดี ขณะนี้ไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการใด ช่วยแยก  
ระหว่างงูพิษ 2 ชนิดนี้ได้ หากต้องการแยกให้ชัดเจนว่าเป็นงูชนิดใด  
ต้องตรวจ serology ของพิษงูจึงจะแยกได้ แต่การตรวจวิธีนี้ ปัจจุบัน  
ทำได้ที่สถานเสาวภาเท่านั้น จึงไม่สามารถนำมาใช้ทางคลินิกได้

การวินิจฉัยขั้นสูงทั้ง 2 ชนิดขณะนี้จึงอาศัยข้อมูลทางคลินิกเท่านั้น  
กล่าวคือ ถ้ามีอาการเฉพาะที่รุนแรงร่วมกับถูกกัดในพื้นที่นอกเมือง  
จะต้องคิดถึงงูพิษงูเขียวหางไหม้

### สำหรับแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยคือ

#### การรักษาเบื้องต้น

1. ตรวจดูว่ามีภาวะช็อก เช่น ภาวะหยุดหายใจหรือ anaphylaxis shock ถ้ามีให้ทำการรักษาภาวะช็อกก่อน
2. ทำความสะอาดแผลบริเวณที่ถูกกัด
3. พยายามให้บริเวณที่ถูกกัดไม่เคลื่อนไหว
4. ยาแก้ปวดไม่ควรให้ aspirin ในกรณีที่ถูกงูที่มีพิษต่อระบบเลือดกัด
5. ให้ยาปฏิชีวนะเฉพาะที่มีความเสี่ยงในการติดเชื้อเท่านั้นโดยเลือกยาปฏิชีวนะที่สามารถคลุมทั้ง gram positive, gram negative และ anaerobe ได้ เช่น amoxicillin/clavulanate หรือ ampicillin/sulbactam
6. ระวังภาวะแทรกซ้อน เช่น compartment syndrome, intracranial bleeding และ acute renal failure เป็นต้น
7. Tetanus toxoid เมื่อผู้ป่วยหายจากอาการพิษที่เกิดทั่วร่างกาย

#### การรักษาที่จำเพาะ

1. เผื่อระวังปัญหาเรื่องเลือดไม่แข็งตัว หรือมีภาวะเลือดออกเป็นระยะทุก 4-6 ชั่วโมง
2. พิจารณาให้ antivenum เมื่อมีข้อบ่งชี้อย่างใดอย่างหนึ่ง
  - a. มีเลือดออกนอกเหนือจากบริเวณที่ถูกกัด
  - b. VCT > 30 นาที (ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์)
  - c. เกล็ดเลือด < 10,000 /mm<sup>3</sup>
3. การเลือก antivenum ถ้ารู้ว่าเป็นงูชนิดใดกัด แนะนำให้ใช้ชนิดที่เป็น monovalent ซึ่งจะจำเพาะสำหรับพิษงูแต่ละชนิด แต่ถ้าไม่สามารถแยกได้ว่าเป็นงูพิษงูเขียวหางไหม้และทางโรงพยาบาลมี antivenum ชนิดที่เป็น polyvalent ในกลุ่มที่มีพิษต่อระบบเลือดก็ควรให้เป็นชนิด polyvalent แทน
4. ขนาดยาที่ให้ 3-5 vials (30-50 ml) ผลสมในน้ำเกลือ 100 ml หยดทางเส้นเลือด และเตรียมยาสำหรับดูแลเมื่อผู้ป่วยมีอาการแพ้ antivenum
5. การติดตามหลังจากที่ให้ antivenum
  - a. ติดตาม VCT หลังจากให้ antivenum 6 ชั่วโมง

- b. ถ้า VCT กลับมาเป็นปกติ ให้ตามทุก 12-24 ชั่วโมง
- c. ถ้า VCT ยังยาวอยู่ก็ให้ antivenum จนกว่าจะไม่มีข้อบ่งชี้ว่ามีพิษงูเขาระแสเลือด

6. การให้ platelet หรือ fresh frozen plasma จะไม่ได้ผลเท่าที่ควร ถ้าไม่ได้ให้ antivenum ร่วมด้วย

**การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ:**

- Amoxicillin/clavulanate iv
- Antivenum งูพิษงู 3 vials iv
- Platelet conc 10 units iv

หลังจากที่ให้ antivenum ค่า VCT ลดลงเป็น 15 mins และ platelet 194,000 /mm<sup>3</sup> ผู้ป่วยไม่มี clinical bleeding และแผลที่ถูกงูกัด ไม่ได้บวมมากขึ้น ค่อยๆยุบบวม หลังจากนอนโรงพยาบาล เพื่อสังเกตแผลที่ขาทั้งหมด 9 วัน แผลยุบบวมดีและกลับบ้านได้



เดี๋ยวนี้มี polyvalent antivenum จำหน่ายแล้วนะ

#### เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีพิษกัด. สารราชวิทยาลัย 1999; 1:27-34.
2. วิชัย ประยูรวิวัฒน์. Snake bite. ใน: จันทราภา ศรีสวัสดิ์, อัมพาสุทธิจรรย์, ประเจษฎ์ เรื่องกฏาจนเศรษฐ์, วิชัย ประยูรวิวัฒน์, บรรณาธิการ. อายุรศาสตร์ฉุกเฉิน. โครงการตำราวิทยาลัยแพทยศาสตร์ พระมงกุฎเกล้า, 2551; 48:516-523.
3. วินัย วนานุกูล. ภาวะงูพิษกัด. ใน: ทศพล ลิ้มพิจารณ์กิจ บรรณาธิการ. อายุรศาสตร์ฉุกเฉิน ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี, 2551; 516-522.
4. สุชัย สุเทพารักษ์, พลภัทร โรจน์นครินทร์. ใน: สุชัย สุเทพารักษ์, นฤมล พัทธณี, วิศิษฐ์ ลิขิตปรีชา บรรณาธิการ. แนวทางการดูแลผู้ป่วยถูกงูพิษกัด. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ดอกเบญจ, 2552; :34-49.



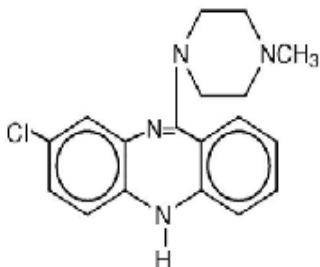
# ภาวะอันไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจากยา clozapine

พ.ศ.สมมาศ อัครคุณานนท์

\*แพทย์ประจำบ้านสาขาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลวชิรเมธี  
รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชัย วนานกุล

Clozapine เริ่มถูกนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคจิตเวชตั้งแต่ปีพ.ศ.2513 แต่พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ clozapine มีอัตราการตายจากภาวะ agranulocytosis มากกว่าปกติ ทำให้ถูกถอนออกจากประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ.2517 อย่างไรก็ตาม ยา clozapine สามารถควบคุมอาการของผู้ป่วยจิตเวชในกลุ่ม "treatment-resistant schizophrenia" ได้ดี ยา clozapine จึงถูกนำกลับมาใช้อีกครั้งในปีพ.ศ.2533 ภายใต้การรับรองจากสำนักงานอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (U.S. Food and Drug Administration, FDA) โดยมีการติดตามความปลอดภัยของยาอย่างเป็นระบบเรียกว่า "Clozapine National Registry (CNR)"

Clozapine จัดเป็นยาในกลุ่ม atypical neuroleptic และ antipsychotic มีโครงสร้างเป็น tricyclic dibenzodiazepine มีสูตรโมเลกุล  $C_{18}H_{19}ClN_4$  ดังรูปข้างล่างนี้



รูปที่ 1 โครงสร้าง clozapine เป็น tricyclic dibenzodiazepine derivative สูตรทางเคมีคือ 8-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo diazepine

## กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

Clozapine จะรบกวนการจับของ dopamine ต่อ dopamine D1 และ D4 receptors ใน limbic area ของสมอง ซึ่งต่างจากยาในกลุ่ม typical neuroleptics ที่มีอยู่เดิมซึ่งจะมีผลต่อ D2 receptor ในบริเวณ striatum เป็นหลัก จึงทำให้ clozapine เกิด extrapyramidal side effects (EPS) น้อยกว่ายาในกลุ่ม typical neuroleptics ที่มีอยู่เดิม

นอกจากนี้ clozapine ยังจับกับ receptors อื่นๆที่ไม่ใช่ dopamine เช่น alpha-adrenergic, serotonin (5-HT), histamine และ cholinergic โดย clozapine จับ 5-HT<sub>2</sub> แบบ antagonism มีผลทำให้เพิ่ม dopamine level ใน striatum ช่วยทำให้ EPS ลดน้อยลง

## เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

Clozapine ถูกดูดซึมได้เร็วทางระบบทางเดินอาหาร โดยไม่ถูกรบกวนด้วยอาหาร ระดับยาในเลือดขึ้นสูงสุด (peak plasma concentration) ในเวลา 3 ชั่วโมง สามารถกระจายตัวได้มากและเร็วผ่าน blood brain barrier ได้ ยาชนิดนี้จับกับ serum protein 97% และถูก metabolized ที่ตับด้วยเอนไซม์ CYP 1A2 และ 3A4 ได้ metabolites ที่ไม่มีฤทธิ์ และถูกขับออกทางปัสสาวะประมาณ 50% และทางอุจจาระ 30% มีค่าครึ่งชีวิตอยู่ที่ 7-13 ชั่วโมง

## ภาวะอันไม่พึงประสงค์ของยา clozapine

ประมาณ 17% ของผู้ป่วยที่ต้องหยุดยา clozapine เนื่องจากภาวะอันไม่พึงประสงค์ของมัน (adverse effects) โดยสามารถแบ่งตามระบบได้ดังนี้

### ระบบโลหิต

#### ภาวะ agranulocytosis

ภาวะ agranulocytosis (granulocyte count น้อยกว่า 500/mm<sup>3</sup>) และภาวะ granulocytopenia (granulocyte count น้อยกว่า 1,500/mm<sup>3</sup>) เป็นภาวะอันไม่พึงประสงค์ที่อันตรายของ clozapine ทำให้เกิดอัตราการตายอยู่ที่ประมาณ 3-4% โดยคนผิวดำมีอัตราการตายสูงกว่าคนผิวขาว 2 เท่า ความเสี่ยงในการเกิด agranulocytosis เพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้น เป็นเพศหญิงและมีโรคประจำตัวอยู่เดิม ประมาณ 95% ของผู้ป่วยที่มีภาวะ agranulocytosis มักเกิดขึ้นภายใน 6 เดือน หลังเริ่มได้รับยา clozapine และมีความเสี่ยงสูงสุดในช่วง 3 เดือนแรก ดังนั้นในปี 1997 Neuropsychopharmacology Advisory Committee แนะนำให้มีการเจาะเลือดติดตามค่าเม็ดเลือดขาวตามตารางที่ 1

ภาวะ agranulocytosis เป็นภาวะฉุกเฉินซึ่งต้องรักษาโดยการแยกผู้ป่วยไว้ในห้องแยก (isolation) ร่วมกับให้ยาปฏิชีวนะ (antibiotic prophylactic) ปัจจุบันมีการให้ G-CSF และ GM-CSF สามารถลดการเจ็บป่วยและลดระยะเวลาการดำเนินโรคจาก 16 วัน เหลือ 8 วัน

#### ภาวะ eosinophilia

ภาวะ eosinophilia หมายถึงมี eosinophil มากกว่า 4.0x10<sup>9</sup>/L โดยมีรายงานว่าพบผู้ป่วย 4 รายจาก 25 รายที่กิน clozapine และเสียชีวิต

จากภาวะ eosinophilic cardiomyopathy และมีการรายงานพบ eosinophilic colitis syndrome จากยา clozapine ด้วยตั้งแต่นั้นจึงแนะนำให้หยุด clozapine ถ้า eosinophil มากกว่า  $3.0 \times 10^9/L$  และสามารถให้ยากลับไปใหม่ (rechallenge) ได้ ถ้า eosinophil น้อยกว่า  $1.0 \times 10^9/L$  อุบัติการณ์ในการเกิด eosinophilia โดยรวมประมาณ 0.2% ตามรายงานของ National Institute of Mental Health (NIHM)

### ภาวะผิดปกติทางโลหิตอื่น (Other blood dyscrasias)

อุบัติการณ์ในการเกิด leucocytosis พบได้ประมาณ 0.6% และความผิดปกติอื่นๆ ที่สามารถพบได้แก่ thrombocytopenia, thrombocytosis, acute leukemia และ systemic-lupus-erythematosus (SLE) like syndrome

### ระบบประสาทส่วนกลาง (Central nervous system)

#### ภาวะชัก (Seizure disorder)

ผู้ป่วยจิตเภท (schizophrenia) ที่รักษาด้วย clozapine พบว่ามีโอกาสเกิดภาวะชัก (seizure) ได้มากกว่าผู้ป่วยจิตเภทที่รักษาด้วยยา typical antipsychotics อื่นรูปแบบการชักที่พบบ่อยที่สุดคือ generalize tonic-clonic seizures โดยความเสี่ยงของการเกิดการชักขึ้นกับขนาดของ clozapine ความเร็วในการปรับยาเพิ่มขึ้น การใช้ยากลั้มชักอื่นร่วมด้วย การมีโรคลมชักและความผิดปกติทางระบบประสาท อย่างไรก็ตาม ปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ไม่ได้เป็นข้อห้ามของการใช้ clozapine แต่ควรมีการปรับยาเพิ่มขึ้นช้าๆ การติดตาม EEG และหลีกเลี่ยงไม่ให้ขนาดของยา clozapine มากกว่า 600 มก./วัน สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะชักได้ การเกิดภาวะชักในผู้ป่วยที่รักษาด้วย clozapine ไม่ได้เป็นสาเหตุที่ผู้ป่วยจะต้องหยุด clozapine เพียงแต่ลดขนาดของยา clozapine หรือหยุดยาช่วงเวลาสั้นๆ ก็สามารถป้องกันการเกิดภาวะชักซ้ำได้ ถ้าผู้ป่วยยังคงมีภาวะชักอยู่ควรเลือกให้ยา sodium valproate เป็นยาตัวแรกเพื่อป้องกันอาการชัก แต่ยา carbamazepine เป็นข้อห้ามในการรักษาภาวะชักจากยา clozapine เนื่องจากยาทั้งคู่คือ clozapine และ carbamazepine เป็นยาที่ทำให้เกิด agranulocytosis ได้

#### Delirium

ยา clozapine มีคุณสมบัติเป็น anticholinergic ผู้ป่วยสูงอายุหรือมี cognitive deficit หรือโดยยา clozapine ร่วมกับยาในกลุ่ม CNS depressant หรือ anticholinergic จะมีความเสี่ยงในการเกิด delirium มากขึ้น

#### Obsessive-compulsive symptom

พบได้ประมาณ 10% ของผู้ป่วยซึ่งแก้ไขได้โดยการลดขนาดของยา clozapine ลง หรือให้ยากลุ่มของ selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)

#### Neuroleptic malignant syndrome (NMS)

ยา clozapine ก่อให้เกิดภาวะ NMS ได้น้อยมาก แต่ถาเกิดจะพบได้ในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง และเกิดภายใน 14 วันหลังเริ่มยา clozapine

การใช้ยาร่วมกับยา antipsychotic ตัวอื่นหรือ lithium ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด NMS มากขึ้น ลักษณะอาการของ NMS จากยา clozapine มีบางลักษณะที่ต่างจาก NMS ที่เกิดจาก typical neuroleptic คือมีภาวะ EPS น้อยกว่า ระดับ creatine kinase เพิ่มขึ้นช้ากว่า ไช้และ muscle rigidity พบได้น้อยกว่า แต่มีเหงื่อออกและหัวใจเต้นเร็วได้บ่อยกว่า การรักษา clozapine induced NMS เหมือนกับ typical neuroleptic associated NMS ทั่วไป การ rechallenge clozapine ซ้ำหลังหายจาก NMS แล้ว ต้องคอยเฝ้าระวัง เนื่องจากสามารถเกิด NMS ซ้ำได้

### ภาวะทางระบบประสาทอื่นๆ (Other neurological symptoms)

Clozapine ทำให้เกิดภาวะทางระบบประสาทอื่นได้บ้าง เช่น sedation, drowsiness, fatigue และ akathisia

### ระบบหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular system)

#### กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (Myocarditis and cardiomyopathy)

มีการรายงานการเกิด myocarditis ในผู้ป่วยที่รับประทานยา clozapine ในประเทศออสเตรเลีย โดยเป็น myocarditis 15 ราย และ cardiomyopathy 8 ราย จากผู้ป่วยที่ได้ clozapine 8,000 ราย นอกจากนี้มีรายงานการเสียชีวิตด้วย myocarditis 5 ราย และเสียชีวิตด้วย cardiomyopathy 1 ราย ระยะเวลาในการเกิด myocarditis เฉลี่ย 15 วันหลังเริ่มยา clozapine ขณะที่ระยะเวลาในการเกิดอาการของ cardiomyopathy เฉลี่ย 12 เดือน หลังเริ่ม clozapine โดยความเสี่ยงในการเกิด cardiomyopathy ของผู้ที่ได้รับยา clozapine สูงกว่าคนปกติทั่วไปประมาณ 5 เท่า

Myocarditis พบได้น้อยแต่เป็นภาวะอันไม่พึงประสงค์ของ clozapine ที่ทำให้เสียชีวิตได้ โดยปกติจะเกิดภายใน 1 เดือนแรกหลังเริ่ม clozapine ถ้าผู้ป่วยมีอาการของ myocarditis ควรให้นอนโรงพยาบาล หยุดยา clozapine และให้ยา corticosteroid

#### ความดันโลหิตต่ำ (Orthostatic hypotension)

ประมาณ 9% ของผู้ป่วยจะมีภาวะ orthostatic hypotension ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในช่วงแรกของการเริ่มยา clozapine และผู้ป่วยจะค่อยๆ tolerance ได้ใน 4-6 สัปดาห์ ภาวะ orthostatic hypotension อาจพบได้ในช่วงที่ปรับเพิ่มยา ตั้งแต่นั้นจึงควรมีการตรวจวัดความดันโลหิตก่อนนอน ทุกครั้งที่มีการเริ่มยาหรือปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น

การปรับเปลี่ยนทางช้าๆ หรือการดื่มน้ำมากขึ้นสามารถลดอาการของ orthostatic hypotension ได้ สำหรับยาที่ใช้รักษาภาวะ orthostatic hypotension จากยา clozapine ได้แก่ ยาในกลุ่มของ mineralocorticoid เช่น fludrocortisone หรือ ยาในกลุ่ม alpha adrenergic agonist เช่น ephedrine ถ้าการรักษาภาวะดังกล่าวนี้ด้วยวิธีดังกล่าวข้างต้นแล้วยังลมเหลว จะต้องหยุดยา clozapine โดยการหยุดยาจะต้องหยุดช้าๆ เพื่อป้องกัน cholinergic rebound

## ภาวะหัวใจเต้นเร็ว (Tachycardia)

ภาวะ clozapine induced tachycardia ไม่ได้เป็นผลของ reflex tachycardia จากภาวะ hypotension แต่เป็นผลจากฤทธิ์ anticholinergic ซึ่งไปยับยั้ง vagal tone การเกิด tachycardia จาก clozapine เป็นแบบ dose dependent ดังนั้นการให้ยาขนาดต่ำ หรือ การเพิ่มขนาดยาจึงสามารถป้องกันได้

## ระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal system)

### ตับอักเสบ (Hepatitis)

มีรายงานว่า clozapine ทำให้เกิดภาวะ hepatitis ทั้งในคนที่มีความแข็งแรงและคนที่มีความผิดปกติได้แก่ทุกกัน ถ้าผู้ป่วยมีคลื่นไส้อาเจียน เมื่ออาหารระหว่งได้ clozapine ควรมีการตรวจ LFT ทันที ถ้าพบว่ามีค่าผิดปกติของ LFT ควรมีการลดขนาดยา หรือหยุดยาชั่วคราวจนกว่า LFT กลับมาปกติ

## ระบบเมตาบอลิก (Metabolic)

### เบาหวาน (Diabetes mellitus)

การรักษาด้วย clozapine หรือ atypical antipsychotics ตัวอื่นๆ อาจทำให้เกิดภาวะเบาหวานชนิด non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานอยู่แล้ว เช่น อ้วน, ประวัติเบาหวานในครอบครัว หรือมีภาวะ impaired glucose tolerance

ถึงแม้ว่าการเกิดเบาหวานจาก clozapine หรือ atypical antipsychotics ตัวอื่นๆ ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเบาหวานอาจเป็นผลมาจากการที่มี adipose tissue เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดภาวะ insulin insensitivity และ impair glucose tolerance หรืออาจจะเกิดจากฤทธิ์ของยาที่เป็น 5-HT<sub>1A</sub> antagonism มีผลทำให้ลดการหลั่งของ insulin จึงเกิดน้ำตาลในเลือดสูง พบว่าเพศชาย คนเชื้อชาติ African และ American มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะนี้เพิ่มขึ้นเมื่อเกิดเบาหวานแล้ว อย่างไรก็ตาม ภาวะเบาหวานนี้สามารถคุมได้ด้วยยา oral hypoglycemic

## ตารางที่ 2 เปรียบเทียบ adverse effect ของ atypical antipsychotic drugs

Drug name	Atypical antipsychotics adverse effects									
	EPS	Anticholinergic effects	Orthostatic hypotension	Sedation	Weight gain	Prolactin elevation	QTc prolongation	Seizures risk	Increased liver enzymes	Hematologic effects
Clozapine	0/+	+++++	+++++	+++++	+++++	0	0	++ <sup>a</sup>	0/+	+++
Risperidone	0/+++ <sup>b</sup>	+	+++	++	+++	++	0	0/+	0/+	+
Olanzapine	0/+	+++	+	+++	+++	++	0	0/+	0/+	+
Quetiapine	0	++	++	+++	++	0	0	0/+	0/+	+
Ziprasidone	0/+	++	++	+	+	0	+	0/+	0/+	+
Sertindole	0/+	++	+	0	+	0	++	0/+	0	+

Note. 0 = none; + = very mild/low; ++ = mild/low; +++ = moderate; ++++ = high; +++++ = extremely high; EPS = extrapyramidal symptoms.  
<sup>a</sup>Dose-dependent seizures.  
<sup>b</sup>Dose-dependent extrapyramidal symptoms.

## ภาวะอันไม่พึงประสงค์อื่นจากยา

ได้แก่ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น, ความรู้สึกทางเพศผิดปกติ, ระดับ prolactin เพิ่มขึ้น, น้ำลายไหล หรือบวม น้ำลายตลอด และคลื่นไส้สภาวะไม่อยู่

## ภาวะการได้รับยา clozapine เกินขนาด

ยา clozapine เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัยแม้จะมีการกินยาเกินขนาด ในผู้ป่วยหลายๆรายที่กิน clozapine เกินขนาดจะมีผลกระทบต่อระบบหัวใจ ตับ และประสาทส่วนกลาง แต่ส่วนใหญ่สามารถรักษาหายได้ มีเพียงส่วนน้อยที่เสียชีวิต ซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่มีโรคเดิมอยู่ เช่น myocarditis หรือ asthma

ภาวะ clozapine เกินขนาดที่มีผลต่อหัวใจคือ ทำให้เกิด cardiac arrhythmia, myocarditis และ acute heart failure ผลต่อตับคือ ทำให้เกิด fulminant liver failure และ hepatic encephalopathy ส่วนผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนกลางทำให้เกิด delirium, seizure และ unconsciousness ปัจจุบันขนาดของยาที่สามารถทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ยังไม่มีการระบุชัดเจน

การรักษาภาวะยาเกินขนาด ประกอบด้วย การดูแลทางเดินหายใจ ให้หายใจได้มี oxygen เพียงพอ ถ้าผู้ป่วยมีโรงพยาบาลเร็วภายใน 1 ชั่วโมง การทำ gastric lavage และการให้ activated charcoal ได้ประโยชน์ ไม่มีการรักษาจำเพาะไม่ว่าจะเป็นการเร่งการขับออก หรือการให้ยาต้านพิษ การรักษาจึงเป็นการติดตามดู vital signs และรักษาแบบ symptomatic และ supportive treatment หลีกเลี่ยงการให้ยากลุ่ม epinephrine เมื่อผู้ป่วยมี hypotension และหลีกเลี่ยงการใช้ยา procainamide และ quinidine เมื่อมีภาวะ cardiac arrhythmia

## เอกสารประกอบการเรียบเรียง

- 1.) Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin 2 pKi values. J Pharmacol Exp Ther 1989;251(1):3238-46.

เอกสารประกอบการเรียบเรียง (ต่อ)

- 2.) Young CR, Bowers MB Jr, Mazure CM. Management of the adverse effects of clozapine. Schizophr Bull 1998;24(3):381-90.
- 3.) Krupp P, Barnes P. Leponex-associated granulocytopenia: a review of the situation. Psychopharmacology (Berl) 1989; 99(Suppl):S118-21.
- 4.) Chatterton R. Eosinophilia after commencement of clozapine treatment. Aust N Z J Psychiatry 1997;31(6):874-6.
- 5.) Barbui C, Campomori A, Bonati M. Clozapine and blood dyscrasias different from agranulocytosis [Letter]. Can J Psychiatry 1997;42(9):981-2.
- 6.) Panagiotis B. Grand mal seizures with liver toxicity in a case of clozapine treatment [Letter]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1999;11(1):117-8.
- 7.) Meeker JE, Herrmann PW, Som CW, Reynolds PC. Clozapine tissue concentrations following apparent suicidal overdose of clozaril. J Anal Toxicol 1992;16(1):54-6.
- 8.) Worm K, Kringsholm B, Steentoft A. Clozapine cases with fatal, toxic or therapeutic concentrations. Int J Legal Med 1993;106(3):115-8.

ตารางที่ 1 แนวทางการเฝ้าระวังภาวะอันไม่พึงประสงค์ของยา clozapine ที่ทำให้เกิดภาวะ agranulocytosis

สถานการณ์	ผลการตรวจ CBC	ความถี่ของการตรวจ
เริ่มต้นการรักษา	WBC $\geq 3500/\text{mm}^3$ ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ระวัง: ไม่ให้ยาในผู้ป่วยที่ 1) มีประวัติ myeloproliferative disorder หรือ 2) Clozapine induced agranulocytosis หรือ granulocytopenia	ทุกสัปดาห์เป็นเวลา 6 เดือน
6 เดือน - 12 เดือนของการรักษา	All results for WBC $\geq 3500/\text{mm}^3$ และ ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$	ทุก 2 สัปดาห์เป็นเวลา 6 เดือน
เมื่อรักษาครบ 12 เดือน	All results for WBC $\geq 3500/\text{mm}^3$ และ ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$	ทุก 4 สัปดาห์ไปตลอดที่ได้รับยานี้
เมื่อหยุดยา	Not available	ทุกสัปดาห์อย่างน้อย 4 สัปดาห์จากวันที่หยุดยา จนกระทั่ง WBC $\geq 3500/\text{mm}^3$ และ ANC $> 2000/\text{mm}^3$
เมื่อตรวจพบเม็ดเลือดขาวลดลง	การลดลงครั้งเดียวหรือลดลงหลายครั้ง ภายใน 3 สัปดาห์ จน WBC $\geq 3000/\text{mm}^3$ หรือ ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$	1. ตรวจ WBC and ANC ซ้ำ 2. หากค่าอยู่ระหว่าง $3000 - 3500/\text{mm}^3$ และ ANC $< 2000/\text{mm}^3$ ควรตรวจสัปดาห์ละ 2 ครั้ง
Mild Leukopenia Mild Granulocytopenia	$3500/\text{mm}^3 > \text{WBC} \geq 3000/\text{mm}^3$ และ/หรือ $2000/\text{mm}^3 > \text{ANC} \geq 1500/\text{mm}^3$	ควรตรวจสัปดาห์ละ 2 ครั้ง จนกระทั่ง WBC $> 3500/\text{mm}^3$ และ ANC $> 2000/\text{mm}^3$
Moderate Leukopenia Moderate Granulocytopenia	$3000/\text{mm}^3 > \text{WBC} \geq 2000/\text{mm}^3$ และ/หรือ $1500/\text{mm}^3 > \text{ANC} \geq 1000/\text{mm}^3$	1. หยุดยา 2. ทุกวันจนกระทั่ง WBC $> 3000/\text{mm}^3$ และ ANC $> 1500/\text{mm}^3$ 3. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง จนกระทั่ง WBC $> 3500/\text{mm}^3$ และ ANC $> 2000/\text{mm}^3$ 4. ให้ยาใหม่เมื่อ WBC $> 3500/\text{mm}^3$ และ ANC $> 2000/\text{mm}^3$ 5. เมื่อให้ยาใหม่ต้องติดตามทุกสัปดาห์เป็นระยะเวลา 1 ปี หลังจากนั้นเป็นทุก 2 สัปดาห์ นาน 6 เดือน จากนั้นเป็นทุก 4 สัปดาห์ตลอดที่ได้รับยา
Severe Leukopenia Severe Granulocytopenia	WBC $< 2000/\text{mm}^3$ และ/หรือ ANC $< 1000/\text{mm}^3$	1. หยุดยาและไม่ควรให้ยาใหม่อีก 2. ติดตามดูจนค่าปกติและติดตามดูอย่างน้อย 4 สัปดาห์ จากวันที่หยุดยาและติดตาม*: * ตรวจทุกวันจนกระทั่ง WBC $> 3000/\text{mm}^3$ และ ANC $> 1500/\text{mm}^3$

WBC : White blood cell count

ANC : Absolute neutrophil granulocyte count