

พิษวิทยา : Toxicology

คอลัมน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอข้อมูลทางวิชาการจากประสบการณ์การดำเนินงานด้านพิษวิทยาของฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งมีเภสัชกรอยู่ประจำตลอด 24 ชั่วโมง

พิษวิทยาของสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ

ธนพล นิมสมบุรณ์, ภ.ม. (เภสัชกรรมชุมชน)*

บทนำ

สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ (rodenticides) หมายถึง สารที่ใช้ในการกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะอื่น ๆ เช่น กระรอก กระแต และแพริ้ต็อก (Prairie dog) เป็นต้น บุคคลทั่วไปนิยมเรียกสารกลุ่มนี้ว่า “ยาเบื่อหนู” ปัจจุบันมีการใช้สารกลุ่มนี้อย่างแพร่หลายทั้งในอุตสาหกรรม สำนักงาน ร้านค้า และบ้านเรือนทั่วไป สารกลุ่มนี้มีการจำหน่ายแพร่หลายในท้องตลาด สารบางชนิดเป็นสารที่หน่วยงานราชการระบุว่าห้ามใช้ แต่ยังคงพบมีการใช้หรือปลอมปนในผลิตภัณฑ์ที่วางจำหน่ายในท้องตลาด สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะมีกลไกการเกิดพิษต่อหนูและสัตว์ฟันแทะที่หลากหลาย เช่น ทำให้เกิดความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด การเกิดพิษต่อหัวใจ การเกิดอาการชัก และแคลเซียมในเลือดสูง เป็นต้น

การจำแนกประเภทของสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ

ในประเทศสหรัฐอเมริกาได้ประกาศ the US Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA) เพื่อกำกับการใช้สารกำจัดศัตรูพืช มีการแบ่งประเภทของสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ เป็น 3 ระดับ ตามระดับความรุนแรงในการ

เกิดพิษ ที่แสดงด้วยค่า LD₅₀ (median lethal dose) ในหนู (rat) ซึ่งเป็นปริมาณของสารที่ทำให้หนูตายจำนวนร้อยละ 50 ดังนี้¹

1. สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่มีพิษรุนแรงมาก (highly toxic rodenticides) หมายถึง สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่มีค่า LD₅₀ ต่ำกว่า 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ได้แก่ thallium, sodium monofluoroacetate และ fluoroacetamide, strychnine, zinc phosphide, elemental phosphorus, arsenic, barium carbonate และ Vacor® (N-3-pyridylmethyl-N'-p-nitrophenyl-urea)
2. สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่มีพิษรุนแรงปานกลาง (moderately toxic rodenticides) หมายถึง สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่มีค่า LD₅₀ เท่ากับ 50 - 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ได้แก่ α -naphthyl-thiourea (ANTU) และ cholecalciferol (vitamin D₃)
3. สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่มีพิษรุนแรงน้อย (low toxic rodenticides) หมายถึง สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่มีค่า LD₅₀ มากกว่า 500-5,000 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ได้แก่ red squill (*Urginea maritima*), ต้นยี่โถ (*Nerium oleander* L.) และสารต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants)

*หน่วยข้อมูลยาและพิษวิทยา งานวิชาการเภสัชกรรม ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ตาราง 1 พิษวิทยาของสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ¹

สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ	คุณสมบัติทางกายภาพ	กลไกการเกิดพิษ	ปริมาณที่ทำให้เสียชีวิต	อาการและอาการแสดง	เวลาที่เริ่มเกิดอาการพิษ	การรักษา/ยาต้านพิษ
สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่มีพิษรุนแรงมาก (LD₅₀ < 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม)						
1. Thallium	ผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น ไม่มีรสชาติ	รบกวนกระบวนการ oxidative phosphorylation โดยจับกับหมู่ sulfhydryl ของไมโทคอนเดรีย	14 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม	เบื่ออาหาร ปวดท้อง ท้องเสีย ปวดตามเส้นประสาท อาการเพ้อ โคม่า อากาติก ผมรั้ง และมีรอยขีดข่วนที่เล็บ (Mees lines)	อาการทางระบบทางเดินอาหารเกิดขึ้นทันที ส่วนอาการอื่นเกิดขึ้นหลังจาก 12 - 14 ชั่วโมง	- ผงถ่านกัมมันต์ - prussian blue
2. Sodium monofluoroacetate	ผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น ไม่มีรสชาติ ละลายน้ำได้	fluoroacetate เปลี่ยนเป็น fluorocitrate ซึ่งรบกวน Krebs cycle	3 - 7 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม	อาการชัก โคม่า, tachycardia, PVCs, VT, VF และมีความผิดปกติของ ST-T wave	0.5 - 20 ชั่วโมง	มีข้อมูลเฉพาะในการวิจัย
3. Sodium fluoroacetamide	ผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น ไม่มีรสชาติ ละลายน้ำได้	รบกวน Krebs cycle และพิษจาก fluoride ซึ่งเข้าจับกับ calcium ในร่างกาย ทำให้เกิดภาวะหัวใจเสียชีวิต	13 - 14 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม	อาการชัก โคม่า, tachycardia, PVCs, VT, VF และมีความผิดปกติของ ST-T wave	0.5 - 20 ชั่วโมง	มีข้อมูลเฉพาะในการวิจัย
4. Strychnine	รสชาดขม	ออกฤทธิ์เป็น glycine receptor antagonists ที่ motor neurons ในไขสันหลัง	ในเด็ก คือ 15 มิลลิกรัม ในผู้ใหญ่ คือ 1 - 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม	อยู่ไม่สุข วิตกกังวล กระตุก การเหยียดข้อเกิน (hyperextension) ปวดมาก (บริเวณคอ หลัง แขน และขา) กล้ามเนื้อขากรรไกรเกร็ง กลืนลำบาก และอาการเกร็งหลังแอ่น	10 - 20 นาที	- อยู่ในห้องเงียบสงบ - benzodiazepines - neuromuscular blockers

ตาราง 1 พิษวิทยาของสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ' (ต่อ)

สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ	คุณสมบัติทางกายภาพ	กลไกการเกิดพิษ	ปริมาณที่ทำให้เสียชีวิต	อาการและอาการแสดง	เวลาที่เริ่มเกิดอาการพิษ	การรักษา/ยาต้านพิษ
5. Zinc phosphide	ผงของผลึกสีเทาเข้ม ไม่ละลายน้ำ กลิ่นคล้ายปลาเน่า (rotten fish odor)	เมื่อสัมผัสผิวหนังหรือกรดในทางเดินอาหารจะทำให้เกิดแก๊ส phosphine	40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (ในหนู)	ลมหายใจมีกลิ่นคล้ายปลาเน่า อาเจียนออกมา เป็นสารสีดำ ภาวะ acute lung injury อาการสันโคมา ชัก และทำให้เกิดพิษต่อตับและไต	ภายใน 1 ชั่วโมง แต่กรณีสัมผัสทางการหายใจจะเริ่มเกิดอาการช้า	ให้ผู้ป่วยดื่มสารละลาย sodium bicarbonate หรือนม เพื่อลดการเกิดแก๊ส phosphine ในทางเดินอาหาร - ให้การรักษาตามอาการ
6. Phosphorus	สารที่มีลักษณะคล้ายขี้ผึ้ง สีเหลือง ละลายได้ในไขมัน แต่ไม่ละลายน้ำ	ทำให้เกิดการระคายเคืองและสลายตัวในระบบทางเดินอาหาร ทำให้เกิดพิษต่อตับและไต และระบบการแข็งตัวของเลือด	1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (อาการพิษรุนแรงมากขึ้นเมื่อ phosphorus ละลายในแอลกอฮอล์ หรือไขมัน หรือน้ำมัน)	อาการสลายบริเวณผิวหนังและทางเดินอาหาร เกิดกลุ่มควินที่มีลักษณะเรืองแสงและมีกลิ่นคล้ายกระเทียมจากออกซิเจนและออกฤทธิ์ของผู้ป่วย อากาศอื่น ๆ ได้แก่ ตัวเหลือง ชีพจรเต้นผิดจังหวะ โคม่า หลงลืม ชัก และหัวใจหยุดเต้น	1 - 2 ชั่วโมง	ให้การรักษาตามอาการ
7. Arsenic trioxide	ผงของผลึกสีขาว	จับกับหมู่ sulfhydryl และระบบการทำงานของเอนไซม์หลายชนิด	1 - 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม	คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลวปนเลือด ระบบหัวใจและหลอดเลือดล้มเหลว (ventricular tachycardia, Torsades) ตัวมีกลิ่นคล้ายกระเทียม การเปลี่ยนแปลงทางสภาพจิต และเกิดความผิดปกติของเส้นประสาทรับความรู้สึกและเส้นประสาทสั่งการ	1 ชั่วโมง (เริ่มมีอาการ) ได้แก่ succimer และ dimercalprol 1 - 24 ชั่วโมง (เสียชีวิต) - hemodialysis เพื่อนำสารพิษออกจากร่างกายในผู้ป่วยโรคไต	

ตาราง 1 พิษวิทยาของสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ¹ (ต่อ)

สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ	คุณสมบัติทางกายภาพ	กลไกการเกิดพิษ	ปริมาณที่ทำให้เสียชีวิต	อาการและอาการแสดง	เวลาที่เริ่มเกิดอาการพิษ	การรักษา/ยาต้านพิษ
8. Barium	ก้อนลักษณะมันวาวเล็กน้อย มีสีขาว-เหลือง	โพแทสเซียมในเลือดต่ำและการระงับความรู้สึกที่จุดเชื่อมต่อระหว่างเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ	20 - 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม	ปวดศีรษะ ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน อ่อนแรง อัมพาต คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว ปวดท้อง ภาวะหัวใจเสียจังหวะ ระบบหัวใจและทางเดินหายใจล้มเหลว	1 - 8 ชั่วโมง	- orogastric lavage ด้วยสาร Na ₂ SO ₄ - ให้ potassium ทดแทน
9. PNU (N-3-pyridylmethyl-N'-p-nitrophenyl-urea)	ผงสีเหลืองคล้ายแป้ง ขาวโพลต หรือผงสีเหลือง-เขียวคล้ายเยื่อล่อแมลง	รบกวนการเมแทบอลิซึมของ nicotinamide ในตับอ่อน ทำให้ beta cell ใต้นับอ่อนถูกทำลาย นอกจากนี้ยังรบกวนระบบประสาทส่วนกลาง ระบบประสาทรอบนอก และหัวใจ	5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม	คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ความดันโลหิตต่ำจาก การเปลี่ยนอิริยาบถอย่างรุนแรง น้ำตาลในเลือดสูง ทางเดินอาหารทะลุ ปอดอักเสบ โรคลิ้นประสาท	4 - 48 ชั่วโมง	- ให้ nicotinamide (niacinamide) - รักษาภาวะ diabetic ketoacidosis
10. Tetramine (tetramethylene disulfotetramine, TETS, TEM)	ผงสีขาว	เป็น non-competitive GABA antagonist โดยยึดกับ chloride ionophore โดยตรง	5 - 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม	ชักแบบ status epilepticus ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เป็นลม โคม่า หลอดเลือดหัวใจตีบ	0.5 - 13 ชั่วโมง	- benzodiazepines - barbiturates - neuromuscular blockers
สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่มีพิษรุนแรงปานกลาง (LD50 = 50 - 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม)						
1. α-Naphthylthiourea (ANTU)	ผงละเอียดสีฟ้า-เทา ไม่มีกลิ่น รสชาติขมเล็กน้อย ไม่ละลายน้ำ	ภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน	ภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน	ภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน	ไม่มีข้อมูล	ให้การรักษาดังกล่าว
				อาหารไม่ย่อย เสียงคล้ายมีฟองในปอด และอาการเขียวคล้ำ		

ตาราง 1 พิษวิทยาของสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ' (ต่อ)

สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ	คุณสมบัติทางกายภาพ	กลไกการเกิดพิษ	ปริมาณที่ทำให้เสียชีวิต	อาการและอาการแสดง	เวลาที่เริ่มเกิดอาการพิษ	การรักษา/ยาต้านพิษ
2. Cholecalciferol (vitamin D3)	เป็นเม็ดกลมเล็ก (pellets)	แคลเซียมในเลือดสูง	ไม่มีข้อมูล	ปวดศีรษะ ภาวะวังงุน ความเป็นพิษสูง ความดันโลหิตสูง แคลเซียมในเลือดสูง	หลายชั่วโมง - หลายวัน	- อากาณรุนแรงให้ furosemide, pred-nisone, calcitonin, bisphosphonates - การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม
สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่มีพิษรุนแรงน้อย (LD50 > 500 - 5,000 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม)						
Red squill	รสชาติขม	พิษต่อหัวใจจากสารกลุ่ม cardioactive steroids	ไม่มีข้อมูล	กล้ามเนื้อหัวใจทำงานผิดปกติ ตาฟาง โปแทสเซียมในเลือดสูง	30 นาที - 6 ชั่วโมง	- digoxin-specific Fab - atropine - ให้การรักษาตามอาการ
สารต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น warfarin และ coumatetralyl	ผงของผลึกสีขาว หรือ สีขาว-เหลือง	รบกวนการแข็งตัวของเลือด (clotting factors II, VII, IX และ X)	- > 5-20 มิลลิกรัมต่อวัน (warfarin) - ไม่มีข้อมูล (coumatetralyl)	INR สูง เลือดออกง่าย เสียชีวิตจากการตกเลือด	- 12 - 48 ชั่วโมง (warfarin) - หลายวัน (coumatetralyl)	- vitamin K - fresh frozen plasma - activated factor VII - prothrombin complex concentrate

สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่พบในประเทศไทย

จากตาราง 1 จะเห็นว่าสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะมีหลายชนิด สำหรับบทความนี้จะกล่าวถึงรายละเอียดเฉพาะสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่พบได้ในประเทศไทย และทำให้เกิดอันตรายต่อมนุษย์ ได้แก่ สารต้านการแข็งตัวของเลือด, zinc phosphide, สารกลุ่ม cardiac glycosides, strychnine และสารอื่นที่มีการนำมาใช้ผิดประเภท

1. สารต้านการแข็งตัวของเลือด

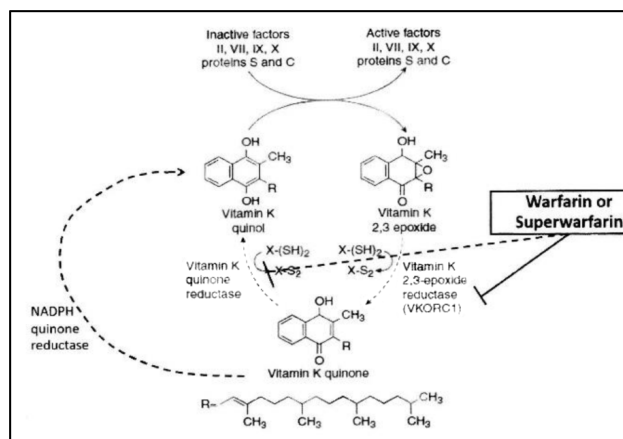
สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่ออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ warfarin และ superwarfarins (หรือ long acting warfarins) โดย superwarfarins จะมีฤทธิ์ยาวนานกว่า warfarin ตัวอย่างของ superwarfarins ได้แก่ brodifacoum, diphacinone, bromadiolone, chlorophacinone, coumatetralyl, difenacoum, pindone และ valone^{2,3} สารกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มีลักษณะเป็นผง เม็ด หรือเกล็ดสีเขียวน้ำ สีมชมพู หรือสีฟ้า⁴

กลไกการออกฤทธิ์ของสารกลุ่มนี้ คือ ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ vitamin K 2,3-epoxide reductase และ vitamin K quinone reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการ

เปลี่ยน vitamin K ให้อยู่ในรูป active form ส่งผลให้รบกวนการสังเคราะห์ coagulation factors II, VII, IX และ X โดยไม่มีผลต่อ coagulation factors ที่มีอยู่แล้วในร่างกาย (รูป 1) ดังนั้นผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการหลังจาก coagulation factors ที่มีอยู่เดิมในร่างกายถูกทำลายลงตามปกติ (24 - 60 ชั่วโมง)²⁻⁶

อาการแสดงจากภาวะพิษของสารกลุ่มนี้ คือ อาการเลือดออกที่อวัยวะต่าง ๆ ได้แก่ จ้ำเลือดใต้ผิวหนัง เลือดออกใต้ตาขาว เลือดออกตามไรฟัน อาเจียนเป็นเลือด อุจจาระดำ อุจจาระเป็นเลือดสด ระดูมากกว่าปกติ และปัสสาวะเป็นเลือด^{2,4}

การตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับสารกลุ่มนี้คือ ในผู้ป่วยที่รับประทานสารกลุ่มนี้เพียงครั้งเดียวแนะนำให้ตรวจ prothrombin time (PT/INR) ที่เวลา 24 ชั่วโมง และ 48 ชั่วโมง หลังจากเวลาที่ผู้ป่วยรับประทานสารนั้น หากผลตรวจทั้งสองครั้งไม่พบความผิดปกติ แสดงว่าผู้ป่วยไม่มีปัญหาเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด ไม่จำเป็นต้องนัดตรวจเพิ่มเติม นอกจากนี้ไม่จำเป็นต้องตรวจ prothrombin time ก่อน 24 ชั่วโมง ยกเว้นในกรณีที่สงสัยว่าผู้ป่วยรับประทานสารกลุ่มนี้มากกว่า 1 ครั้ง หรือรับประทานติดต่อกันเป็นเวลานาน⁴



รูป 1 การออกฤทธิ์ของ warfarin และ superwarfarin⁴

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารกลุ่มนี้ กรณีผู้ป่วยมาด้วยภาวะเลือดออก แนะนำให้ตรวจ complete blood count (CBC), PT และ INR หลังจากนั้นควรเริ่มให้สารที่ช่วยทดแทน coagulation factors ด้วย fresh frozen plasma (FFP) ในขนาด 15 - 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม หรือให้ยาอื่น เช่น prothrombin complex concentrate (PCC), factor VIII inhibitor bypassing activity (FEIBA®), recombinant factor VIIa (Novo-seven®) และอาจพิจารณาให้ vitamin K₁ 10 มิลลิกรัม หยุดยาทางหลอดเลือดดำช้าๆ อย่างน้อย 10 นาที ร่วมด้วย สำหรับกรณีผู้ป่วยไม่มีภาวะเลือดออกแต่ตรวจพบว่า PT/INR ยาวนานกว่าปกติ จึงจะให้รับประทาน vitamin K₁ 4 โดยหากสารที่ผู้ป่วยรับประทานเป็น warfarin ให้ปฏิบัติตามแนวทางการรักษาด้วยการให้ vitamin K₁ สำหรับ warfarin (ตาราง 2)⁷

สำหรับผู้ป่วยรับประทาน superwarfarin ซึ่งไม่มีภาวะเลือดออกแต่ตรวจพบว่า PT/INR ยาวนานกว่าปกติ สามารถให้รับประทาน vitamin K₁ ครั้งละ 25 - 50 มิลลิกรัม วันละ 3 - 4 ครั้ง และตรวจ

INR ทุก 8 - 12 ชั่วโมง จนกว่าระดับ INR จะเป็นปกติ หลังจากนั้นให้รับประทาน vitamin K₁ ต่อเนื่องทุกวันและปรับขนาดยาลงทุก 2 - 3 สัปดาห์ จนกว่าจะสามารถหยุดยา vitamin K₁ ได้ ซึ่งอาจต้องใช้ระยะเวลานานหลายเดือน⁴

2. Zinc phosphide

Zinc phosphide (Zn₃P₂) เป็นสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะในกลุ่ม phosphides มีลักษณะเป็นผงสีดำ หรือสีเทา-ดำ นิยมใช้ผสมกับอาหารเพื่อล่อให้หนูมารับประทาน⁴

กลไกการออกฤทธิ์ของ zinc phosphide คือ ทำให้เกิดแก๊ส phosphine เมื่อ zinc phosphide สัมผัสกับน้ำหรือของเหลวในทางเดินอาหาร พิษที่เกิดขึ้นจึงเกิดจากแก๊ส phosphine ซึ่งเป็นแก๊สที่มีพิษรุนแรงต่อปอด สมอง ไต หัวใจ และตับ นอกจากนี้แก๊ส phosphine ยังสามารถดูดซึมได้จากระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินหายใจ มีผลรบกวนการทำงานของ cytochrome oxidase ในลูกโซ่ของการขนส่งอิเล็กตรอน (electron transport chain)^{3,8}

อาการแสดงจากภาวะพิษของสารกลุ่มนี้ คือ กรณีสัมผัสแก๊ส phosphine ทางการหายใจ ผู้ป่วย

ตาราง 2 แนวทางการรักษาด้วยการให้ vitamin K₁ สำหรับ warfarin⁷

INR	คำแนะนำ
INR < 5 ร่วมกับไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติรุนแรง	หยุดยา warfarin
INR > 5 แต่ < 9 ร่วมกับไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติรุนแรง	หยุดยา warfarin ร่วมกับให้รับประทาน vitamin K ₁ ขนาด 1 - 2.5 มิลลิกรัม ถ้าต้องการให้ระดับ INR ลดลงในระยะเวลาเร็วขึ้น สามารถเพิ่มขนาด vitamin K ₁ ได้ถึง 5 มิลลิกรัม หลังจากนั้นให้ตรวจ INR ซ้ำที่ 24 ชั่วโมง หากยังไม่ดีขึ้นสามารถให้รับประทาน vitamin K ₁ เพิ่มอีก 1 - 2 มิลลิกรัม
INR > 9 ร่วมกับไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติรุนแรง	หยุดยา warfarin ร่วมกับให้รับประทาน vitamin K ₁ ขนาด 2.5 - 5 มิลลิกรัม หลังจากนั้นตรวจ INR ซ้ำที่ 24 ชั่วโมง หากยังไม่ดีขึ้นสามารถให้รับประทาน vitamin K ₁ เพิ่มได้
มีภาวะเลือดออกผิดปกติรุนแรง โดยไม่สนใจระดับ INR	หยุดยา warfarin ร่วมกับการให้ FFP, PCC, recombinant factor VIIa ร่วมกับการให้ vitamin K ₁ ขนาด 10 มิลลิกรัม ในเวลามากกว่า 10 นาที สามารถให้ซ้ำได้ทุก 12 ชั่วโมง

INR = international normalized ratio, FFP = fresh frozen plasma, PCC = prothrombin complex concentrate

จะมีอาการไอ หายใจลำบาก ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ และอาเจียน กรณีสัมผัสโดยการรับประทาน ผู้ป่วย มักมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว ความดันโลหิตต่ำ ลมหายใจมีกลิ่นคล้ายปลาเน่า (rotten fish odor) หรือกลิ่นคล้ายกระเทียม (garlic odor) ในรายที่มีอาการรุนแรงอาจเกิดภาวะ adult respiratory distress syndrome (ARDS) ไตวายเฉียบพลัน ตับอักเสบ อาการชัก ซีฟจรเต้นผิดจังหวะ^{3,8}

การตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับสารกลุ่มนี้ ไม่มีการตรวจที่จำเพาะ แต่แนะนำให้ตรวจค่า blood urea nitrogen (BUN), creatinine, อิเล็กโทรไลต์, aminotransferase, arterial blood gas, คลื่นไฟฟ้าหัวใจ และภาพถ่าย X ray ทรวงอก^{3,8}

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารกลุ่มนี้ เป็นการรักษาตามอาการ ไม่มีคำแนะนำในการให้ยาต้านพิษที่จำเพาะ อย่างไรก็ตามแนะนำให้สังเกตอาการผู้ป่วยที่โรงพยาบาลเป็นเวลาอย่างน้อย 48 - 72 ชั่วโมง เนื่องจากอาจเกิดภาวะ ARDS และภาวะตับวายอย่างรุนแรง (fulminant hepatic failure)^{3,8}

3. สารกลุ่ม cardiac glycosides

สารกลุ่ม cardiac glycosides เป็นสารสำคัญที่พบในยี่โถ โดยสามารถพบได้ในส่วนประกอบทุกส่วนของยี่โถ แต่ส่วนที่นิยมใช้สำหรับไล่หนู คือ ลำต้น นิยมนำมาตัดเป็นท่อนสั้น ๆ แล้วนำมาตากแดดจนแห้ง บางท้องถิ่นเรียกว่า “ไม้ไล่หนู” โดยทั่วไปพบว่ามีการจำหน่ายตามตลาดนัดในท้องถิ่นต่างๆ ทั่วประเทศ

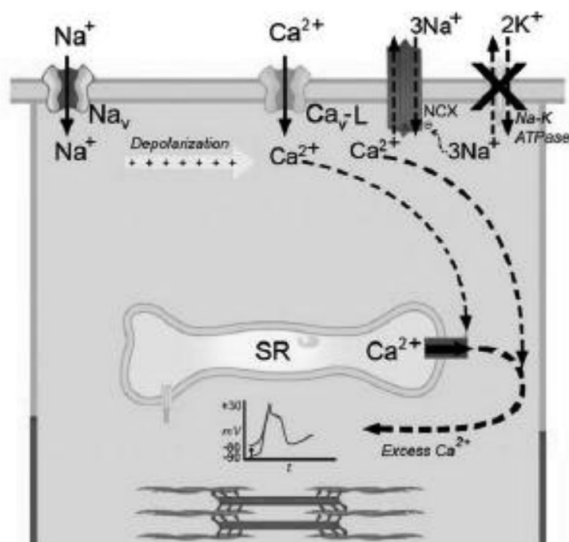
ยี่โถ มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Nerium oleander* L. มีชื่อพ้องคือ *Nerium odorum* Soland., *Nerium odoratum* Lam., *Nerium indicum* Mill. อยู่ในวงศ์ Apocynaceae มีชื่อภาษาอังกฤษ คือ fragrant oleander, oleander, rose bay, sweet oleander และยังมีชื่อท้องถิ่นอื่น ๆ อีก เช่น ยี่โถไทย ยี่โถจีน ยี่โถดอกขาว ยี่โถดอกแดง (ภาคกลาง) และอินโถ

(ภาคเหนือ) สารสำคัญที่พบในยี่โถ คือ acetyl digi-toxin ซึ่งเป็นสารในกลุ่ม cardiac glycosides⁹

กลไกการออกฤทธิ์ของสารกลุ่มนี้ คือ ยับยั้งการทำงานของ sodium-potassium-ATPase pump ซึ่งปกติมีบทบาทในการทำให้ไซโตเลียมถูกขับออกจากเซลล์ และโพแทสเซียมเข้ามาภายในเซลล์ ในช่วง repolarization ส่งผลให้ภายในเซลล์มีไซโตเลียมสูง และโพแทสเซียมต่ำ การที่มีไซโตเลียมสูงจะส่งผลให้รบกวนการขับแคลเซียมออกจากเซลล์ผ่านทาง sodium-calcium exchanger antiporter (NCX) ทำให้ปริมาณแคลเซียมในเซลล์สูงกว่าปกติ ซึ่งแคลเซียมที่สูงภายในเซลล์จะไปกระตุ้นให้ sarcoplasmic reticulum (SR) ปลดปล่อยแคลเซียมออกมาภายในเซลล์เพิ่มขึ้น จึงส่งผลให้กระตุ้นการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจมากขึ้น ผู้ป่วยจะเกิดภาวะซีฟจรเต้นผิดจังหวะและความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ (รูป 2)^{10,11}

อาการแสดงจากภาวะพิษของสารกลุ่มนี้จะเหมือนภาวะพิษจากการรับประทานยา digoxin เกินขนาดครั้งเดียว ผู้ป่วยจะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน และซีฟจรเต้นผิดจังหวะได้ทั้งแบบซีฟจรเต้นช้ากว่าปกติ (bradyarrhythmias) ได้แก่ sinus bradycardia, sinoatrial arrest, AV block (2nd degree และ 3rd degree) และ asystole และแบบซีฟจรเต้นเร็วกว่าปกติ ได้แก่ paroxysmal atrial tachycardia (ที่มี AV block ร่วมด้วย), accelerated junctional tachycardia, ventricular bigeminy, ventricular tachycardia, bidirectional ventricular tachycardia และ ventricular fibrillation^{10,11}

การตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับสารกลุ่มนี้ คือ อิเล็กโทรไลต์ (ระดับโพแทสเซียมในเลือดสามารถใช้ในการคาดการณ์ความรุนแรงของภาวะพิษได้ เฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยรับประทานเกินขนาดเพียงครั้ง



รูป 2 กลไกการเกิดพิษจากสารกลุ่ม cardiac glycosides¹¹

(SR = sarcoplasmic reticulum, Na-K ATPase = sodium-potassium-ATPase)

เดียว) และการตรวจระดับยา digoxin ในเลือด (สามารถใช้แปลผลเชิงคุณภาพได้เท่านั้น เนื่องจากสารสำคัญ คือ acetyl digitoxin มี cross reactivity กับการตรวจระดับยา digoxin ได้) การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ได้แก่ BUN และ serum creatinine นอกจากนี้ควรตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วยทุกราย³

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารกลุ่มนี้ หากผู้ป่วยมีชีพจรเต้นผิดจังหวะอย่างรุนแรงซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย atropine หรือมีระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงกว่า 5.5 มิลลิอิควิวาเลนซ์ต่อลิตร ควรพิจารณาให้ digitalis Fab fragment รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (บรรจุ 40 มิลลิกรัมต่อหลอด) จำนวน 10 - 20 หลอด สามารถให้ยาเพิ่มได้ตามดุลยพินิจแพทย์ เนื่องจากไม่ทราบปริมาณที่ชัดเจนของสาร acetyl digitoxin ในสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่ผู้ป่วยได้รับ การบริหารยานี้ควรปฏิบัติตามเอกสารกำกับยาหรืออาจละลายยา 1 หลอด ด้วยน้ำกลั่นปราศจากเชื้อ 4 มิลลิลิตร แล้วนำมาเจือจางต่อด้วยน้ำเกลือปราศจากเชื้อตามปริมาณที่ต้องการหยดทางหลอดเลือดดำผ่านตัวกรองขนาด 0.22 ไมครอน ในระยะเวลา 30 นาที^{12,13}

4. Strychnine

Strychnine เป็นสารกลุ่ม alkaloids ที่พบได้จากเมล็ดของต้นแสลงใจ ซึ่งมีชื่อวิทยาศาสตร์ คือ *Strychnos nux-vomica* L. และมีชื่อท้องถิ่นอื่น ๆ ได้แก่ กระจั๊ กะกลิ้ง ตูมกาแดง แสลงทม แสลงเปื้อ และแสลงเปื้อ นิยมใช้ในการเบื่อสุนัขและหนู¹⁴ เมื่อละลาย strychnine ในน้ำจะได้สารละลายใส ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น มีรสขาดขม, strychnine สามารถถูกดูดซึมผ่านทางระบบทางเดินอาหารและเยื่อเมือกอย่างรวดเร็ว¹⁵

กลไกการออกฤทธิ์ของสารกลุ่มนี้ คือ strychnine จะเข้าไปแย่งจับกับ glycine ที่ presynaptic inhibitory neurons ซึ่งเป็น chloride ion channels ที่ไซแนปส์ ทำให้เซลล์ประสาทมีความไวต่อการกระตุ้นมากกว่าปกติ ผู้ป่วยจึงเกิดภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งคล้ายอาการชัก^{15,16}

อาการแสดงจากภาวะพิษของสารกลุ่มนี้ คือ ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการชักเกร็งภายในเวลา 15 - 30 นาที แต่ผู้ป่วยบางรายอาจเริ่มมีอาการชักเกร็งที่เวลา 12 - 24 ชั่วโมง หลังจากรับประทานสารนี้ โดยผู้ป่วยมีสติตลอดเวลาที่เกิดอาการชักเกร็ง อาการชักเกร็งที่เกิด

ขึ้นจะเกิดเป็นช่วงๆ โดยอาการชักเกร็งจะเกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยถูกกระตุ้นด้วยสิ่งเร้าต่าง ๆ เช่น เสียง สัมผัสทั่วไป (เช่น แสงสว่างจากการเปิดคอมพิวเตอร์) และการเปลี่ยนแปลงอารมณ์ การที่ผู้ป่วยมีอาการชักเกร็งซ้ำๆ ต่อเนื่องเป็นเวลานานจะส่งผลให้เกิดภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อย (hypoxia) ภาวะตัวร้อนเกิน (hyperthermia) กล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis) บัสสาวะมีโปรตีนจากกล้ามเนื้อ (myoglobinuria) และไตวาย^{3,15,16}

การตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับสารกลุ่มนี้คือ อิเล็กโทรไลต์, BUN, creatinine, aminotransferase, phosphocreatine kinase (CPK), arterial blood gas และ urinalysis^{3,15,16}

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารกลุ่มนี้แนะนำให้ผู้ป่วยพักในห้องเดี่ยวที่เงียบสงบ การรักษาเป็นการรักษาตามอาการ เช่น ให้ยา diazepam ขนาด 0.1 - 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำ หรือ midazolam ขนาด 0.05 - 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำเพื่อรักษาอาการชักเกร็ง ในผู้ป่วยที่มีอาการชักเกร็งอย่างรุนแรงสามารถให้ยา vecuronium ขนาด 0.08 - 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำ หรือยาในกลุ่ม nondepolarizing neuromuscular blocker อื่นๆ ได้แก่ rocuronium และ pancuronium นอกจากนี้หากผู้ป่วยมีภาวะ neuromuscular paralysis แนะนำให้ใส่ท่อช่วยหายใจ เนื่องจากผู้ป่วยมีโอกาสเกิดภาวะการหายใจล้มเหลวได้^{3,15,16}

5. สารอื่น ๆ ที่มีการนำมาใช้ผิดประเภท

สารอื่น ๆ ที่มีการนำมาใช้ผิดวัตถุประสงค์ เช่น ยาฆ่าแมลงกลุ่ม carbamates⁴ เป็นต้น

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 45 ปี น้ำหนัก 70 กิโลกรัม

ถูกกรรยาบอกเล็ก จึงไปซื้อยาเบื่อหนูจากร้านขายของชำในหมู่บ้านมารับประทาน ลักษณะเป็นเม็ดรูปทรงรี มีสีชมพู บรรจุอยู่ในถุงพลาสติกใส ถูกละประมาณ 30 เม็ด ไม่มีฉลากผลิตภัณฑ์ ไม่มีชื่อผู้ผลิต ผู้ป่วยรับประทานโดยนำยาเบื่อหนูครึ่งถุงมาบดผสมสุราแล้วดื่มจนหมด กรรยาเห็นเหตุการณ์ทั้งหมดจึงรีบพาผู้ป่วยมาส่งโรงพยาบาล

การรักษาที่ได้รับ แกร็บแพทย์ตรวจร่างกายไม่พบอาการผิดปกติ ไม่มีจุดเลือดออกใต้ผิวหนัง ไม่มีอาเจียนเป็นเลือด ผู้ป่วยแจ้งแพทย์ว่ามีอาการคลื่นไส้ เวียนศีรษะ แพทย์สอบถามเวลาที่ผู้ป่วยรับประทานได้ข้อมูลว่ารับประทานไปเมื่อเวลา 45 นาทีก่อนมาถึงโรงพยาบาล แพทย์จึงทำการล้างท้อง และให้ผงถ่านกัมมันต์ขนาด 50 กรัม ทาง nasogastric tube ให้ตรวจค่า INR ทันที และให้การรักษาตามอาการ โดยให้ติดตามค่า INR ซ้ำทุกวันต่อเนื่องกัน 3 วัน พบว่าค่า INR ที่เวลา 24, 48 และ 72 ชั่วโมงหลังรับประทานเท่ากับ 1.2, 3.4 และ 2.6 ตามลำดับ ในวันที่ 3 หลังรับประทาน ไม่พบภาวะเลือดออก แพทย์จึงอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านหลังจากปรึกษาทางจิตเวชเรียบร้อยแล้ว

การอภิปรายแนวทางการรักษา กรณีศึกษานี้เป็นตัวอย่างที่พบบ่อย คือ ไม่ทราบว่ายาเบื่อหนูที่ผู้ป่วยรับประทานเป็นสารชนิดใด แต่จากลักษณะของยาเบื่อหนูที่เป็นเม็ดรูปทรงรี มีสีชมพู จึงคาดการณ์ว่ายาเบื่อหนูดังกล่าวควรเป็นกลุ่มสารต้านการแข็งตัวของเลือด อาจเป็น warfarin หรือ superwarfarin การรักษาที่ให้กับผู้ป่วยเหมาะสมแล้ว คือ ไม่มีการให้ vitamin K₁ เพื่อป้องกันภาวะเลือดออก เนื่องจากผู้ป่วยมีผลการตรวจ INR < 5 และไม่มีภาวะเลือดออก การให้ vitamin K₁ โดยไม่มีข้อบ่งชี้จะบดบังอาการพิษจากสารต้านการแข็งตัวของเลือด และทำให้ต้องติดตามผู้ป่วยเป็นเวลานานกว่าปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Flomenbaum NE. Pesticides: an overview of rodenticides and a focus on principle. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al (editors). Goldfrank's toxicologic emergencies. New York: McGraw-Hill-Lange, 2011:1423-33.
2. Anderson IB. Warfarin and related rodenticides. In: Olson KR (editor). Poisoning & drug overdose. San Francisco: McGraw-Hill-Lange, 2012:409-37.
3. POISINDEX[®] System: Klasco RK (Ed): POISINDEX[®] System. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [06/2016]).
4. สหภูมิ ศรีสุเมะ. กรณีผู้ป่วยภาวะพิษจากยาเบื่อหนู (case study: rodenticide poisoning). ใน: จารุวรรณ ศรีอาภา (บรรณาธิการ). ยาด้านพิษ 5. กรุงเทพมหานคร: สแกน แอนด์ พริ้นท์ จำกัด, 2558:37-40.
5. Suchard JR, Curry SC. Oral anticoagulant. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, et al (editors). Critical care toxicology diagnosis and management of the critically poisoned patient. Pennsylvania: Elsevier Mosby, 2005:695-9.
6. Chen BC, Su M. Antithrombotics. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al (editors). Goldfrank's toxicologic emergencies. New York: McGraw-Hill-Lange, 2015:814-35.
7. พลอยไพลิน รัตนสัตยญา. วิตามิน เค 1 (vitamin K1, phytonadione). ใน: จารุวรรณ ศรีอาภา (บรรณาธิการ). ยาด้านพิษ 4. กรุงเทพมหานคร: สแกน แอนด์ พริ้นท์ จำกัด, 2557:17-21.
8. Khasigian P. Phosphine and phosphides. In: Olson KR (editor). Poisoning & drug overdose. San Francisco: McGraw-Hill-Lange, 2012:331-2.
9. สำนักงานข้อมูลสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. บทความเผยแพร่ความรู้สู่ประชาชน ยี่โถ...มีพิษจริงหรือ. สืบค้นจาก <http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/187/ยี่โถ-มีพิษจริงหรือ/>. วันที่เข้าไปสืบค้น 9 มีนาคม 2559.
10. Benowitz NL. Digoxin and other cardiac glycosides. In: Olson KR (editor). Poisoning & drug overdose. San Francisco: McGraw-Hill-Lange, 2012:195-7.
11. Hack JB. Cardioactive steroids. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al (editors). Goldfrank's toxicologic emergencies. New York: McGraw-Hill-Lange, 2011:936-45.
12. Howland MA. Digoxin-specific antibody fragments. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al (editors). Goldfrank's toxicologic emergencies. New York: McGraw-Hill-Lange, 2011:946-51.
13. สัมมน โฉมฉาย. ดิจิทัลิส แฟบ แฟรคเมนต์ (digitalis Fab fragment). ใน: จารุวรรณ ศรีอาภา (บรรณาธิการ). ยาด้านพิษ 2. กรุงเทพมหานคร: ศรีเมืองการพิมพ์ จำกัด, 2555:17-21.
14. สำนักงานข้อมูลสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. แสลงใจ. สืบค้นจาก http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/siri/index.php?page=search_detail&medicinal_id=33. วันที่เข้าไปสืบค้น 10 มีนาคม 2559.
15. Nordt SP. Strychnine. In: Olson KR (editor). Poisoning & drug overdose. San Francisco: McGraw-Hill-Lange, 2012:381-3.
16. Chan Y. Strychnine. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al (editors). Goldfrank's toxicologic emergencies. New York: McGraw-Hill-Lange, 2011:1445-9.

Index to Volume 25

The index to volume 25 is a subject index in alphabetical order

A

- Adrenaline
 - management of drug-induced anaphylaxis p.64
- Albuminuria p.45, 46
- Anaphylactic reaction p.59, 62
- Anaphylactoid reaction p.59, 60
- Arene oxide p.93, 95
- Assistant personnel p.85-91
- Auto answering system p.9-18
- Automatic question-answering system p.10

C

- Case report
 - drug-induced anaphylaxis during operation p.63
 - drug-induced hypersensitivity syndrome from anticonvulsants p.97
 - ergotism p. 23
 - glyphosate p.73
 - rodenticides p.114
 - tramadol abuse p.29
- Chronic kidney disease p.43-57
- Cyproheptadine
 - management of tramadol toxicity p.31

D

- Diabetic patients p.43-57
- Digitoxin p.112, 113
- Drug information center p.10
- Drug information service p.9-18

Drug interaction

- anti-HIV and ergot alkaloid p.24-25
- clarithromycin and ergot alkaloid p.24-25
- ketoconazole and ergot alkaloid p.24-25
- tramadol and tricyclic antidepressant p.29
- tramadol and SSRI p.29
- Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS p. 92, 93, 95, 100
- Drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS p.92, 93, 95, 100
- Dye p.61

E

- eFFR p.45, 46
- Emergency and supportive measures
 - management of toxicity of glyphosate herbicide p.72

F

- FPG p.55, 56

G

- General anesthetics p.60

H

- Hapten p.100
- HbA1c p.55, 56
- Hematuria p.45, 46
- Heparin
 - management of ergotism p.23

I

Immediate hypersensitivity reaction p.59, 61
 Inpatient pharmacy service p.85-91

L

LDL p.55, 56
 Lymphocyte toxicity assay p.95

M

Management of toxicity
 ergot p.23
 glyphosate p.70
 herbicide p.70
 rodenticide p.111, 112, 113, 114
 tramadol p.30
 Medication safety
 drug-induced hypersensitivity syndrome
 from anticonvulsants p.92-103
 drug-induced anaphylaxis during operation
 p.59-69
 ergotism p.19-26

N

Naloxone
 management of tramadol toxicity p.31
 Natural language processing p.12
 Neoantigen p.93
 Neuromuscular blocking drugs p.60
 Nitroglycerin
 Management of ergotism p.23
 Nitroprusside
 Management of ergotism p.23

O

Opioid analgesic p.61

P

Pay for performance p.87
 Performance measuring p.85-91
 Polyoxyethyleneamine p.71
 Predisensing error p.87
 Progression of kidney disease p.43-57

S

Serotonin syndrome p.30
 Skin test p.62
 Strychnine p.113
 Superwarfarin p.110

T

Toxicology
 Glyphosate p.70-74
 Herbicide p.70-74
 Rodenticides p.105-106
 Tramadol p.27-32
 Tryptase p.62

U

User interface p.12

W

Warfarin p.110

Z

Zinc phosphide p.111

