

พิษงูและตำรับเซรุ่มแก้พิษงู ในตำรายาของประเทศไทย (VENIN AND ANTIVENIN IN THAI PHARMACOPOEIA)



งูคระ:



งูทับสมิงคลา



งูจงอาง



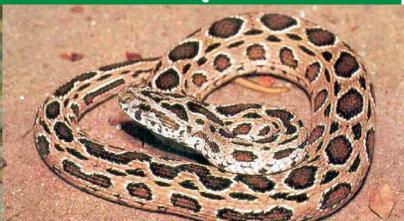
งูสามเหลี่ยม



งูเขียวหางไหม้



งูเห่า



งูแมวเซา



กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

พิษงูและตำรับชงูแก้พิษงู
ในตำรายาของประเทศไทย
VENIN AND ANTIVENIN
IN THAI PHARMACOPOEIA

จัดพิมพ์โดย

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
กระทรวงสาธารณสุข
พ.ศ. 2551
ISBN : 000-000-00000-0-0



พิษงูและตำรับเซรุ่มแก้พิษงู ในตำรายาของประเทศไทย

ที่ปรึกษา

น.พ. มานิต ธีระตันติกานนท์ อธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
น.พ. นิพนธ์ โพธิ์พัฒนชัย รองอธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
ภญ. ดร. จงดี ว่องพินัยรัตน์ ที่ปรึกษากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
ภญ. ดร. สุมล ปวิตรานนท์ นักวิทยาศาสตร์การแพทย์ 10 ชช

บรรณาธิการ

ภญ. ศศิวิมล พัทธเสมา แฉสัชกร 6 ว

ISBN : 000-000-000000-0-0

เจ้าของลิขสิทธิ์

สำนักยาและวัตถุเสพติด
กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
กระทรวงสาธารณสุข จ.นนทบุรี
โทรศัพท์ 0-2951-0000 ต่อ 99116, 99120
โทรสาร 0-2580-5733

พิมพ์ครั้งที่ 1 จำนวน 2,000 เล่ม, กันยายน 2551

ออกแบบและจัดพิมพ์ที่ หจก.อาร์ทีสทรีดีไซท์

คำนำ

ข้อกำหนดมาตรฐานตำรับเซรุ่มแก้พิษงู ได้รับการบรรจุไว้ในตำรายาของประเทศไทย (Thai Pharmacopoeia) เนื่องจากเล็งเห็นว่าการถูกรบกวนยังคงเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของประเทศไทย เซรุ่มแก้พิษงูจึงมีความสำคัญและจำเป็นอย่างเร่งด่วนสำหรับผู้ป่วยที่ถูกรบกวน ทำให้มีการผลิตเซรุ่มแก้พิษงูตามสายพันธุ์ที่พบเป็นปัญหาทางสาธารณสุขขึ้นใช้ภายในประเทศ และจำเป็นต้องมีการจัดทำข้อกำหนดมาตรฐานของตำรับเซรุ่มแก้พิษงูไว้ในตำรายาของประเทศไทย กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์เป็นหน่วยงานซึ่งมีหน้าที่จัดทำข้อกำหนดมาตรฐานตำรับเซรุ่มแก้พิษงู เพื่อใช้เป็นหลักเกณฑ์ในการตัดสินคุณภาพของเซรุ่มแก้พิษงู ตลอดจนรับผิดชอบในการควบคุมคุณภาพเซรุ่มแก้พิษงูที่จำหน่ายทั้งในและต่างประเทศให้มีมาตรฐานเดียวกัน นอกจากนี้คำอธิบายเกี่ยวกับข้อกำหนดมาตรฐานตำรับเซรุ่มแก้พิษงูที่บรรจุไว้ในตำรายาของประเทศไทยแล้ว ความรู้ที่เกี่ยวข้องกับพิษงูและงูพิษในประเทศไทย ตลอดจนการปฐมพยาบาลเบื้องต้นเมื่อถูกรบกวน ได้บรรจุไว้ในหนังสือเล่มนี้ด้วยเพื่อประโยชน์แก่นักวิชาการและประชาชนทั่วไป



นายแพทย์มานิต ชีระตันติกานนท์
อธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์





บทนำ

เซรุ่มแก้พิษงูหรือ antivenin มีความสำคัญและจำเป็นสำหรับผู้ป่วยที่ถูกรูพิษกัด เพื่อให้เซรุ่มแก้พิษงูทำลายพิษที่เข้าสู่ร่างกายอย่างรวดเร็วที่สุด ตำรายาของประเทศไทยฉบับพิมพ์ครั้งที่ 1 (Thai Pharmacopoeia I, TP I) ได้บรรจุมอโนกราฟ (monograph) เซรุ่มแก้พิษงูชนิดเดี่ยว (monovalent) ในยาประเภทชีววัตถุ (biological products) กลุ่ม antisera จำนวน 6 ตำรับ คือ เซรุ่มแก้พิษงูสามเหลี่ยม เซรุ่มแก้พิษงูเห่า เซรุ่มแก้พิษงูเขียวหางไหม้ เซรุ่มแก้พิษงูจงอาง เซรุ่มแก้พิษงูกะปะ และเซรุ่มแก้พิษงูแมวเซา สำหรับตำรายาของประเทศไทยฉบับพิมพ์ครั้งที่ 2 (Thai Pharmacopoeia II, TP II) ได้เพิ่มมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงู monovalent เพิ่มอีก 1 ตำรับ คือ เซรุ่มแก้พิษงูทับสมิงคลา และเพิ่มเซรุ่มแก้พิษงูหลายชนิด (specific polyvalent antivenin) 2 ตำรับ คือ เซรุ่มแก้พิษงูระบบโลหิตชนิดรวม และเซรุ่มแก้พิษงูระบบประสาทชนิดรวม ดังนั้นใน IP II จึงมีมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงูจำนวน 9 ตำรับ

บทความนี้จะเสนอความเป็นมาในการคัดเลือก การปรับปรุง และจัดทำข้อกำหนดมาตรฐานมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงูที่ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจัดทำตำรายาของประเทศไทย ให้บรรจุใน TP II รวมทั้งอธิบายความหมายของเซรุ่มแก้พิษงู สถานการณ์การถูกรูพิษกัด ตำรับเซรุ่มแก้พิษงูในตำรายาต่างประเทศ วัสดุพิษในประเทศไทย ลักษณะที่ใช้แยกชนิดของงูพิษ รูปร่างพิษชนิดต่างๆ ที่สำคัญในประเทศไทย พิษงู ตลอดจนการผลิตและการควบคุมคุณภาพของเซรุ่มแก้พิษงู รวมทั้งการปฐมพยาบาลเบื้องต้นเมื่อถูกงูกัด เพื่อเป็นข้อมูลให้ผู้ที่สนใจได้รับทราบ นอกจากนี้ยังสามารถนำข้อกำหนดในตำรายาของประเทศไทยมาใช้เป็นมาตรฐานในการตัดสินคุณภาพของเซรุ่มแก้พิษงูที่ผลิตและจำหน่ายทั้งในประเทศ และต่างประเทศได้

ความหมายของเซรุ่มแก้พิษงู

เซรุ่มแก้พิษงู คือ อิมมูโนโกลบูลิน ที่มีฤทธิ์ต่อต้านพิษงูโดยเตรียมจากน้ำเหลืองของสัตว์ เช่น ม้า แพะ แกะ ที่ถูกฉีดกระตุ้นด้วยพิษงูที่เตรียมในสภาพและปริมาณที่เหมาะสม โดยลดความเป็นพิษ แต่สามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันต้านทานได้ เมื่อสัตว์มีภูมิคุ้มกันต้านทานในกระแสเลือดแล้ว จึงนำเลือดมาสกัดเฉพาะส่วนภูมิคุ้มกันต้านทาน โดยเตรียมให้บริสุทธิ์และมีความเข้มข้นตามมาตรฐานที่กำหนด สำหรับเซรุ่มที่เตรียมได้นี้จะสามารถทำลายหรือ neutralize พิษงูจำเพาะแต่ละชนิดได้

เซรุ่มแก้พิษงูมีชื่อเรียกได้หลายชื่อ ได้แก่ antivenin, antivenene หรือ antislake venom เป็นต้น และมีชื่อทางสากลว่า antivenenum ตามด้วยชื่อทางสัตววิทยา (zoologic) หรือชนิด (species) ของงูพิษที่นำมาเตรียม การทดลองเตรียมเซรุ่มแก้พิษงูได้มีบันทึกไว้ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1894 โดยนักพยาธิวิทยาชาวฝรั่งเศสชื่อ ดร. อัลเบิร์ต คาลเม็ท (Dr. Albert Calmette) โดยการเลียนแบบหลักการผลิตสารต้านชีวพิษ (antitoxin) จากแบคทีเรีย



สถานการณ์การถูกงูพิษกัด

การถูกงูพิษกัด เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข และมีผลกระทบทางด้านเศรษฐกิจของหลายๆ ประเทศในโลก โดยเฉพาะประเทศในเขตร้อน เนื่องจากมีลักษณะภูมิประเทศและอากาศเหมาะสมต่อการดำรงชีวิตของงู ได้แก่ ทวีปแอฟริกากลาง, แอฟริกาใต้, แอฟริกาตะวันตก, เอเชียใต้ เช่น ประเทศอินเดีย ศรีลังกา, เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เช่น ประเทศพม่า ฟิลิปปินส์ และไทย เป็นต้น สำหรับทวีปออสเตรเลียและยุโรปมีอุบัติการณ์น้อย มีรายงานว่าในแต่ละปี ทั่วโลกจะมีผู้ถูกงูพิษกัดมากถึง 5 ล้านคน และเสียชีวิตประมาณ 1 แสนคน

การเสียชีวิตจากการถูกงูกัดเป็นปัญหาซึ่งแม้จะเกิดขึ้นไม่บ่อยครั้ง แต่ก็สร้างความสูญเสียและส่งผลกระทบต่อภาวะจิตใจของครอบครัว และญาติผู้ป่วยปัญหาถูกงูกัดพบได้ทุกภาคของประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2549 สำนักกระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ได้รับรายงานผู้ถูกงูพิษกัด 8,299 ราย เสียชีวิต 5 ราย คิดเป็นอัตราผู้ถูกงูพิษกัด 13.25 ต่อประชากรแสนคนและอัตราตาย 0.01 ต่อประชากรแสนคน ในจำนวนนี้ผู้ที่ถูกงูพิษกัดส่วนใหญ่ไม่สามารถบอกชนิดงูพิษได้ 7,140 ราย คิดเป็นร้อยละ 86.03 บอกชนิดได้ 1,159 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.97 โดยจำแนกชนิดของงูที่กัดได้ดังนี้ งูกะปะจำนวน 468 ราย งูเขียวหางไหม้จำนวน 427 ราย งูเห่าจำนวน 189 ราย งูแมวเซาจำนวน 11 ราย งูสามเหลี่ยมจำนวน 6 ราย งูจงอาง จำนวน 1 ราย งูทะเลจำนวน 3 ราย งูพิษชนิดอื่นจำนวน 54 ราย ประเทศไทยมีรายงานผู้ถูกงูพิษกัดมาก



ที่สูงสุดในปี พ.ศ. 2543 จำนวน 11,325 ราย มีผู้เสียชีวิต 18 ราย โดยทั้งหมดเป็นรายงานจากโรงพยาบาล ซึ่งในความเป็นจริงแล้ว น่าจะมีจำนวนผู้เสียชีวิตจากงูพิษกัดมากกว่านี้ หากแต่มีรายงานน้อย เนื่องจากผู้ถูกงูกัดส่วนหนึ่งอยู่ในชนบทห่างไกลและเสียชีวิตก่อนมาถึงโรงพยาบาล การแจ้งหรือการรายงานอาจไม่ครบถ้วน สำหรับสถิติการถูกงูพิษกัดในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2540 ถึง พ.ศ. 2549 สามารถแสดงได้ ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงสถิติของผู้ป่วยที่ถูกงูพิษกัดต่อประชากร 100,000 คน ระหว่างปี พ.ศ. 2540-2549

(รูปจาก สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค กองระบาดวิทยา : 2549.)



ตำรับเซรุ่มแก้พิษในตำรายาต่างประเทศ

ในตำรายาของสหรัฐอเมริกา (The United States Pharmacopeia, USP) ได้เริ่มจัดทำข้อกำหนดมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงูไว้ครั้งแรกใน USP XVI ปี ค.ศ.1960 คือ Antivenin (Crotalidae) Polyvalent เป็นเซรุ่มแก้พิษงูในตระกูล Crotalidae เป็นงูหางกระดิ่งที่พบมากในอเมริกา มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Crotalus atrox*, *Crotalus adamanteus*, *Crotalus durissus terrificus*, และ *Bothrops atrox* ต่อมาในปี ค.ศ. 1980 USP XX ได้จัดทำข้อกำหนดมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงูอีก 1 ตำรับ คือ Antivenin (Micrurus Fulvius) เป็นเซรุ่มแก้พิษงูพิษ eastern coral snake (*Micrurus fulvius*) และในปี ค.ศ. 1985 USP XXI ได้เพิ่มมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษแมงมุมได้แก่ Antivenin (*Latrodectus mactans*) เป็นเซรุ่มแก้พิษแมงมุมแม่มาียดำ หรือ black widow spider ซึ่งมีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Latrodectus mactans* ดังนั้นใน USP 31st เล่มล่าสุด ปี ค.ศ. 2008 ได้บรรจุมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษของสัตว์มีพิษไว้ทั้งหมด 3 ตำรับ

ในตำรายาของยุโรป (European Pharmacopoeia, Ph. Eur.) ได้จัดทำข้อกำหนดมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงูครั้งแรกใน Ph. Eur. ปี ค.ศ. 1982 คือ European Viper Venom Antiserum สามารถแก้พิษงูพิษในตระกูล Viperidae เป็นตระกูลที่พบในเขตยุโรปและอเมริกาเหนือ โดยพิษงูมีผลต่อ



ระบบเลือด โดยเซรุ่มสามารถทำลายพิษของงูที่มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Vipera ammodytes*, *Vipera aspis*, *Vipera berus*, หรือ *Vipera ursinii* ทั้งชนิดเดียวหรือหลายชนิดตั้งระบุในฉลาก ปัจจุบันตำรายาของยุโรป ยังไม่มีการจัดทำข้อกำหนดมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงูชนิดอื่นเพิ่มเติม ดังนั้นใน Ph. Eur. 5th edition เล่มล่าสุด ปี ค.ศ. 2005 ยังคงมีมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงูเพียงตัวรับเดียว

ในตำรายาของอังกฤษ (British Pharmacopoeia, BP) ได้จัดทำข้อกำหนดมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงูครั้งแรกใน BP 1988 คือ European Viper Venom Antiserum โดยมีข้อกำหนดเช่นเดียวกับตำรายาของยุโรป นอกจากนี้พบว่าในตำรายาของอังกฤษได้จัดทำมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษแมงป่องไว้ใน BP 1980 ชื่อ Scorpion Venom Antiserum แต่ต่อมาได้ตัดออกใน BP 2000 ปัจจุบัน BP 2008 เล่มล่าสุดยังคงมีมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงูเพียงตัวรับเดียว

ในตำรายาของประเทศญี่ปุ่น (The Pharmacopoeia of Japan, JP) ได้จัดทำข้อกำหนดมอโนกราฟสารต้านชีวพิษ (antitoxin) ของพิษงูครั้งแรกใน JP ninth edition ปี ค.ศ. 1976 จำนวน 3 มอโนกราฟ คือ Agkistrodon halys Antitoxin, Dried Agkistrodon halys Antitoxin และ Dried Trimeresurus Flavoviridis Antitoxin เป็นสารต้านชีวพิษที่ใช้แก้พิษงูในตระกูล Viperidae ได้แก่ Siberian pit viper (*Agkistrodon halys*) หรืองู Mamushi และ *Trimeresurus Flavoviridis* หรืองู Habu ตามลำดับ



ซึ่งงูทั้ง 2 สายพันธุ์เป็นงูพิษที่พบมากในแถบเอเชียกลาง และเอเชียตะวันออกเฉียงเหนือ ต่อมาใน JP tenth edition ปี ค.ศ. 1981 ได้ตัดมอโนกราฟ Agkistrodon halys Antitoxin ออก แต่ได้เพิ่มมอโนกราฟ Adsorbed Habu Toxoid แทน นอกจากนี้ยังได้เปลี่ยนชื่อมอโนกราฟ Dried Agkistrodon halys Antitoxin และ Dried Trimeresurus Flavoviridis Antitoxin เป็น Dried Agkistrodon Halys Antivenom และ Dried Trimeresurus Flavoviridis Antivenom ตามลำดับ จากนั้นใน JP eleventh edition ปี ค.ศ. 1986 ได้แก้ไขชื่อมอโนกราฟทั้ง 3 ตำรับ จาก Adsorbed Habu Toxoid, Dried Agkistrodon Halys Antivenom และ Dried Trimeresurus Flavoviridis Antivenom เป็น Adsorbed Habu-venom Toxoid, Freeze-dried Mamushi Antivenom และ Freeze-dried Habu Antivenom ตามลำดับ ปัจจุบัน JP fifteenth edition เล่มล่าสุด ปี ค.ศ. 2006 ยังคงมีมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงู 2 ตำรับ และทอกซอยด์ 1 ตำรับ

ตำรายาของประเทศอินเดีย (Indian Pharmacopoeia, I P) ได้จัดทำข้อกำหนดมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงูครั้งแรกใน I P 1996 คือ Snake Venom Antiserum สามารถแก้พิษงูจำพวก elapine และ viperine ซึ่งเป็นงูในตระกูล Elapidae และ Viperidae โดยไม่ได้ระบุสายพันธุ์ ปัจจุบันใน I P Addendum 2005 ยังคงมีมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงูเพียงตำรับเดียว



ตำรายาของประเทศเวียดนาม (Vietnamese Pharmacopoeia) พบว่ายังไม่มีการจัดทำข้อกำหนดมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษบรจุไว้

จากข้อมูลที่ปรากฏในตำรายาต่างประเทศพบว่า การจัดทำข้อกำหนดมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงูจะจัดทำเฉพาะสายพันธุ์ที่พบมากในแต่ละพื้นที่เท่านั้น เนื่องจากการดำรงชีวิตของงูแต่ละสายพันธุ์จะขึ้นอยู่กับสภาพภูมิประเทศและอากาศ ดังนั้นเซรุ่มแก้พิษงูที่ผลิตขึ้นในแต่ละประเทศก็จะใช้เฉพาะในแต่ละพื้นที่ ในกรณีประเทศไทยมีหน่วยงานที่ผลิตเซรุ่มแก้พิษงูตามสายพันธุ์ที่พบเป็นปัญหาทางสาธารณสุขขึ้นใช้ภายในประเทศเช่นเดียวกัน และจำเป็นต้องมีการจัดทำข้อกำหนดมาตรฐานตัวรับเซรุ่มแก้พิษงูบรจุไว้ในตำรายาของประเทศไทย เพื่อนำมาควบคุมคุณภาพเซรุ่มแก้พิษงู ที่ผลิตและจำหน่ายในประเทศให้มีมาตรฐานตามเกณฑ์ตัวรับและมีความปลอดภัยต่อผู้ป่วย



งูพิษในประเทศไทย

ปัจจุบันพบงูที่มีพิษในประเทศไทยอยู่ใน 3 วงศ์ (family) ที่สำคัญคือ

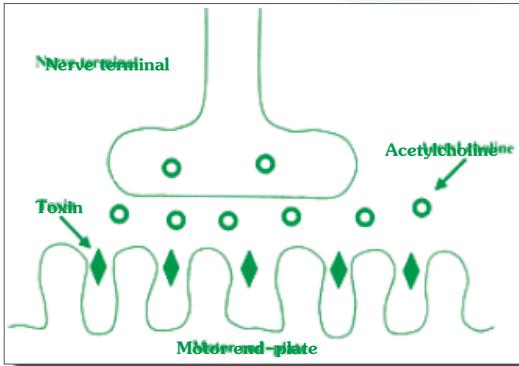
1. วงศ์ Elapidae

งูในกลุ่มนี้จะมีเขี้ยวพิษอยู่ที่กรามบนด้านหน้า เวลากัดมักจะไม่เห็นรอยเขี้ยว (fang mark) เนื่องจากเขี้ยวสั้นและเคลื่อนไหวไม่ได้ แบ่งออกได้เป็น 4 วงศ์ย่อย (subfamily) โดยมีเพียง 2 วงศ์ย่อยที่มีพิษร้ายแรงคือ

1.1 Elapinae งูในวงศ์ย่อยนี้ได้แก่ งูเห่า งูจงอาง งูสามเหลี่ยม และงูทับสมิงคลา พิษของงูเห่าทำให้เกิดการบวมตรงตำแหน่งที่ถูกกัด ซึ่งมีความเป็นพิษต่อเซลล์ ส่วนพิษของงูสามเหลี่ยมและงูทับสมิงคลา จะไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์เลย ดังนั้นจะไม่พบการบวมตรงตำแหน่งที่ถูกกัดจากงูทั้งสองชนิดนี้

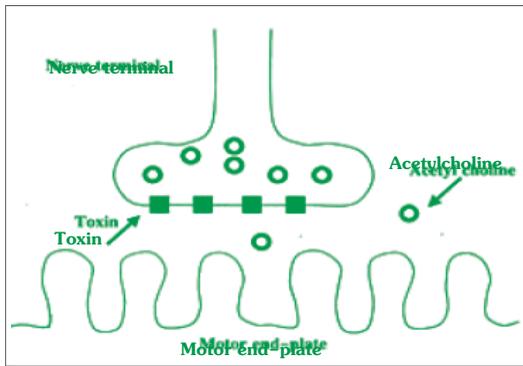
อาการป่วยสำคัญคือ อาการทางระบบประสาท โดยไม่ได้เป็นพิษต่อสมองหรือเส้นประสาท แต่มีผลต่อระบบประสาทกล้ามเนื้อ ส่งผลให้สารสื่อประสาทไม่สามารถถ่ายทอดสัญญาณไปสู่กล้ามเนื้อลายได้ตามปกติ ทำให้เกิดอัมพาตทั่วร่างกาย กล้ามเนื้อลั่น กล้ามเนื้อตากล้ามเนื้อที่ใช้ในการกลืน การพูดและการหายใจจะเป็นอัมพาตหนังตาตก ลืมตาไม่ได้การหายใจล้มเหลวและตายในที่สุด แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มตามเภสัชวิทยา คือ post-synaptic และ pre-synaptic neurotoxin

Post-synaptic neurotoxin ได้แก่ พิษงูเห่าและงูจงอางโดยที่พิษจะไปจับกับตัวรับ acetylcholine ที่ motor end-plate ทำให้ acetylcholine ที่เป็นสารสื่อประสาทจากเส้นประสาทไปจับกับ motor end-plate ไม่ได้ ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงกลไกของ Post-synaptic neurotoxin (รูปจาก วารสารเวชศาสตร์สิ่งแวดล้อม ปีที่ 1 ฉบับที่ 1 : 2542)

Pre-synaptic neurotoxin ได้แก่ พิษงูทับสมิงคลา โดยที่พิษจะจับบริเวณปลายเส้นประสาท ทำให้สารสื่อประสาทหลั่งออกมาไม่ได้ ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 แสดงกลไกของ Pre-synaptic neurotoxin (รูปจาก วารสารเวชศาสตร์สิ่งแวดล้อม ปีที่ 1 ฉบับที่ 1 : 2542)

สารบัญ

คำนำ	I
บทนำ	1
ความหมายของเซรุ่มแก้พิษงู	2
สถานการณ์การฉกุงูพิษกัด	3
ตำรับเซรุ่มแก้พิษในตำรายาต่างประเทศ	5
งูพิษในประเทศไทย	9
ลักษณะที่สำคัญของงูพิษ 7 ชนิด	15
รูปงูพิษที่นำมาผลิตเป็นเซรุ่มแก้พิษงูในประเทศไทย	17
พิษงู	21
การผลิตเซรุ่มแก้พิษงูในประเทศไทย	26
ขั้นตอนการผลิตเซรุ่มแก้พิษงู	28
การจัดทำข้อกำหนดมาตรฐานมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงู ในตำรายาของประเทศไทย	33
สรุป	52
ข้อเสนอแนะสำหรับผู้ฉกุงูกัด	53
การปฐมพยาบาลเบื้องต้นเมื่อฉกุงูกัด	55
คำขอขอบคุณ	59
บรรณานุกรม	60





1.2 Hydrophiinae งูในวงศ์ย่อยนี้ได้แก่ งูที่อาศัยอยู่ในทะเลชนิดต่างๆ เช่น งูชายธง งูคออ่อน งูสมิงทะเล งูกระวัง และงูแสมรัง ลักษณะพิเศษของงูทะเล คือ จะมีหัวเล็ก ลำตัวยาว ลายที่ลำตัวเป็นปล้องๆ สีขาวหรือเหลืองสลับกับสีเทาหรือดำ หางแบนกว้างคล้ายพายมีประโยชน์สำหรับว่ายน้ำ พิษงูทะเลจะไปทำลายเซลล์กล้ามเนื้อ เกิดภาวะ rhabdomyolysis¹ กล้ามเนื้ออ่อนแรง กล้ามเนื้อเกร็ง หรือปวดกล้ามเนื้อ ปัสสาวะมีสีผิดปกติ เช่น สีแดงหรือสีโคล่า เกิดการอุดตันของ myoglobin ในท่อไต เป็นภาวะไตล้มเหลวเฉียบพลัน นอกจากนี้ยังมีพิษทำลายประสาทด้วย

2. วงศ์ Viperidae (Vipers)

งูในกลุ่มนี้จะมีเขี้ยวพิษอยู่ที่กรามบนด้านหน้า เวลากัดมักจะเห็นรอยเขี้ยวเนื่องจากเขี้ยวยาว เคลื่อนไหวและเก็บงอพับได้ แบ่งออกเป็น 2 วงศ์ย่อย (subfamily) คือ

2.1 Crotalinae (pit viper) งูในวงศ์ย่อยนี้จะมีรูอยู่ระหว่างจมูกกับตา (pit) ซึ่งเป็นอวัยวะที่ตรวจจับความร้อน ทำให้งูรู้ว่ามีสัตว์เลือดอุ่น เช่น หนูอยู่ตำแหน่งไหน มีประโยชน์ในการจับเหยื่อ พิษของงูชนิดนี้มีลักษณะเป็น thrombin-like คือ จะกระตุ้น factor I (fibrinogen)

¹Rhabdomyolysis เกิดจากการสลายตัวของเซลล์กล้ามเนื้อลาย โดยจะพบ myoglobin ซึ่งเป็นโปรตีนชนิดหนึ่งมีขนาดเล็ก และมีสีแดงในเซลล์กล้ามเนื้อ เมื่อเซลล์กล้ามเนื้อลายถูกทำลาย myoglobin จะถูกปลดปล่อยออกมาสู่กระแสเลือด และจะถูกกรองออกจากกระแสเลือดโดยไต ซึ่งขณะที่ไตทำการกรองกระแสเลือดที่มี myoglobin นั้น myoglobin จะอุดตันเนื้อเยื่อไตได้ ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะไตวาย นอกจากนี้ myoglobin ยังสามารถสลายตัวเป็นสารประกอบที่มีพิษต่อไต และเป็นสาเหตุเสริมให้เกิดไตวายได้เช่นกัน



พิษงูและตัวรับชรั่มแก้พิษงู

ให้เป็น fibrin แต่เป็นเพียง fibrin monomer ไม่มี cross-linked fibrin เกิดภาวะ defibrination คือมีเลือดออกผิดปกติ เนื่องจาก fibrinogen ถูกใช้ไปหมด นอกจากนี้พิษงูยังมีผลทำลายเกล็ดเลือด ทำให้เกล็ดเลือดต่ำ เกิดภาวะเลือดออกตามที่ต่างๆ ของร่างกาย และยังมีพิษทำลายเซลล์ ทำให้แผลที่ถูกกัดบวมและเน่าได้ ตัวอย่างงูในกลุ่มนี้ได้แก่ งูเขียวหางไหม้ และงูกะปะ

2.2 Viperinae (typical viper) งูในวงศ์ย่อยนี้จะไม่มียาพิษที่ตรวจจับความร้อน พิษของงูชนิดนี้มีลักษณะเป็น thromboplastin-like คือ จะกระตุ้น factor¹ X และเปลี่ยน prothrombin ให้เป็น thrombin ใน

¹factor ต่างๆ เป็นปัจจัยในพลาสมาที่ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือด (coagulation factors) ประกอบด้วยพลาสมาโปรตีนที่ไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือดอย่างน้อย 14 ชนิด เรียกตามเลขโรมันเป็น factor I ถึง factor XIII (ไม่มี factor VI เพราะส่วนนี้เป็นรูปที่ออกฤทธิ์ของ factor V) โดย

factor I หรือ ไฟบริโนเจน (fibrinogen) เมื่อถูกสลายด้วยทรอมบินแล้วไฟบริโนเจนจะกลายเป็นไฟบริน ซึ่งมีหน้าที่ในการจับลิ่มเลือด

factor II หรือ โพรทรอมบิน (prothrombin) เมื่อถูกกระตุ้นให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ (factor IIa) จะกระตุ้น factor I, V, VIII, XI, XIII, protein C, platelets เพื่อให้เกิดกระบวนการแข็งตัวของเลือด

factor V หรือ เล็บลัฟแฟกเตอร์ (labile factor) เป็นโคแฟกเตอร์ (co-factor) เมื่ออยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ (factor Va) จะจับกับรูปที่ออกฤทธิ์ของ factor X (factor Xa) ในการสลายโพรทรอมบินให้เป็นทรอมบิน

factor X หรือ สจวร์ตโพรเวอร์แฟกเตอร์ (stuart-prower factor) เป็นโคแฟกเตอร์รูปที่ออกฤทธิ์ (factor Xa) จะทำงานร่วมกับรูปที่ออกฤทธิ์ของ factor V (factor Va) ในการสลายโพรทรอมบินให้เป็นทรอมบิน

factor XIII หรือ ไฟบรินเสตบิไลซิงแฟกเตอร์ (fibrin stabilizing factor) จะถูกกระตุ้นด้วยทรอมบินบางส่วน ทำให้ factor XIII อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ (factor XIIIa) ซึ่งจะทำให้ไฟบรินโพลิเมอร์ (fibrin polymer) จับระหว่างกันด้วยพันธะโควาเลนต์ (covalent bond) ที่แข็งแรง และเป็นลิ่มเลือดที่แข็งแรง เรียกว่าครอสลิงค์ไฟบริน (cross-linked fibrin) หรือ เสตบิไลไฟบริน (stabilized fibrin) ปิดหลอดเลือดที่ฉีกขาด นอกจากนี้ยังช่วยเสริมเกล็ดเลือดให้แข็งแรง



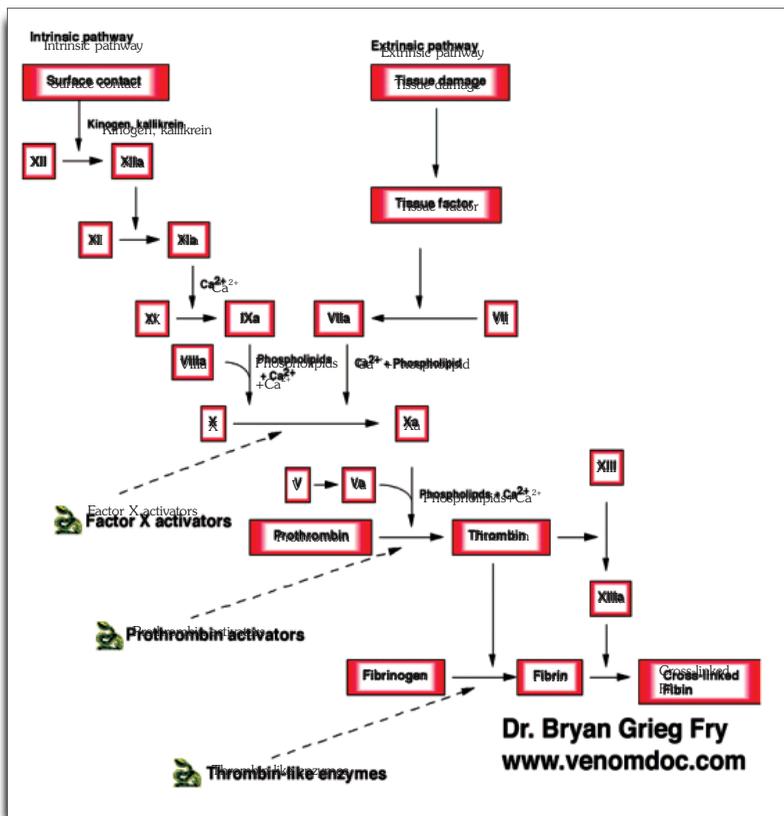
กระบวนการปกติของการแข็งตัวของเลือด ดังรูปที่ 4 โดย thrombin ที่เกิดขึ้นจะไปกระตุ้น fibrinogen ให้เป็น fibrin และกระตุ้น factor XIII¹ ซึ่งทำให้ fibrin ที่เกิดขึ้นกลายเป็น cross-linked fibrin เกิดเป็นลิ่มเลือดทั่วทั้งร่างกาย ที่เรียกว่าภาวะเลือดจับลิ่มในหลอดเลือดแพร่กระจาย (disseminated intravascular coagulation, DIC) ทำให้เลือดออกผิดปกติเนื่องจากปัจจัยการจับลิ่ม โดย factor II, V, X ถูกใช้ไปจนหมด และยังมี การลดลงของเกล็ดเลือดจากภาวะ DIC ทำให้เลือดออกตามผิวหนังและอวัยวะต่างๆ นอกจากนี้ยังมีพิษต่อไตโดยตรง ทำให้อุจจาระปัสสาวะเป็นเลือด อาจมีเลือดออกในสมองบริเวณสำคัญทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต หรือเสียชีวิตจากภาวะช็อกหรือภาวะไตล้มเหลว ตัวอย่างงูในกลุ่มนี้ เช่น งูแมวเซา

3. วงศ์ Colubridae

งูในกลุ่มนี้มีเขี้ยวพิษอยู่ที่กรามบนด้านในสุด เขี้ยวพิษของงูกลุ่มนี้สั้นและอยู่ด้านในทำให้กัดคนลำบาก จึงไม่ค่อยพบว่างูชนิดนี้ทำอันตรายต่อมนุษย์มากนัก บางคนคิดว่าเป็นงูไม่มีพิษ แต่ความเป็นจริงแล้วงูในตระกูลนี้บางตัวมีพิษ ตัวอย่างงูที่พบในประเทศไทยคือ งูลายสาบคอแดง (*Rhabdophis subminiatus*) ลักษณะคล้ายงูเขียวแต่หางไม่มีสีน้ำตาล มีสีแดงที่คอ พิษงูในกลุ่มนี้จะ เป็นพิษต่อระบบเลือด และระบบการแข็งตัวของเลือด ทำให้เลือดออกตามที่ต่างๆ ของร่างกาย



พิษงูและตัวรับเซรัมแก้พิษงู



รูปที่ 4 แผนผังแสดงกระบวนการแข็งตัวของเลือดและพิษงูที่มีผล
ต่อกระบวนการแข็งตัวของเลือด
(รูปจาก URL: <http://www.venomdoc.com>)



ลักษณะที่สำคัญของงูพิษ 7 ชนิด

ประเทศไทยได้นำงูพิษที่พบเป็นปัญหาทางสาธารณสุข 7 ชนิด มาผลิตเป็นเซรุ่มแก้พิษงูไว้ใช้ในประเทศ โดยงูพิษแต่ละชนิดมีลักษณะสำคัญแสดงได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะที่สำคัญของงูพิษ 7 ชนิดในประเทศไทย

ชนิดของงูพิษ	ลักษณะที่สำคัญ
1. งูเห่า (<i>Naja kaouthia</i> , Lesson) (รูปที่ 5)	<ol style="list-style-type: none"> 1. เกล็ดที่หัวงูตรงขมับ ขนาดเล็ก (parietal scale) 2. หัวกลมมน 3. ลำตัวสีดำ ที่คอเป็นรูปดอกจัน (monocellate) 4. สามารถแผ่แม่เบี้ยที่มีขนาดสั้นและกว้างได้ 5. เกล็ดมีขนาดใหญ่ทั้งหมด
2. งูจงอาง (<i>Ophiophagus hannah</i> , Cantor) (รูปที่ 6)	<ol style="list-style-type: none"> 1. เกล็ดที่หัวงูตรงขมับ ขนาดเล็ก 2. ลำตัวสีดำ ใหญ่กว่างูเห่า ที่คอไม่มีเครื่องหมายดอกจัน 3. แม่เบี้ยมีขนาดแคบและสูงกว่างูเห่า
3. งูกะปะ (<i>Calloselasma rhodostoma</i> , Boie) (รูปที่ 7)	<ol style="list-style-type: none"> 1. หัวเป็นรูปสามเหลี่ยมชัดเจน 2. ตัวอ้วนป้อมและสั้น แบ่งส่วนเป็นคอองูได้ชัดเจน 3. ลำตัวเป็นรูปสามเหลี่ยมชัดเจน บนหลังงูเป็นสันชัด 4. ลำตัวสีน้ำตาลลายสีดำเป็นรูปลูกศร หัวลูกศรชี้ไปด้านหลังอยู่สลับกัน (asymmetry) 5. หางสั้น

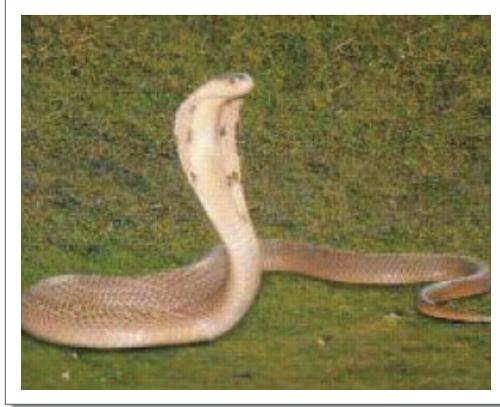


พิษงูและตัวรับเซรัมแก้พิษงู

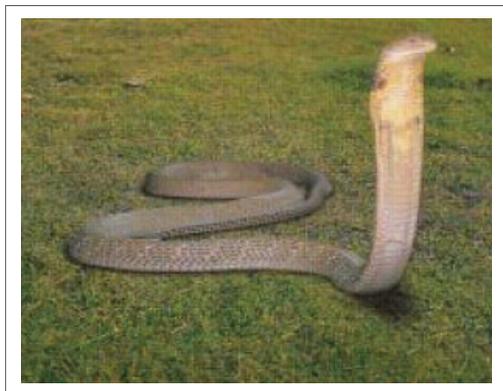
ชนิดของงูพิษ	ลักษณะที่สำคัญ
4. งูแมวเซา <i>(Daboia russelii siamensis, Smith)</i> (รูปที่ 8)	1. หัวค่อนข้างมน 2. ลำตัวอ้วนป้อมและสั้น แบ่งส่วนเป็นคองูได้ชัดเจน 3. ลำตัวกลม 4. ลำตัวสีน้ำตาลลายสีดำ เป็นรูปวงกลมอยู่ด้านข้างของงู แบบขนานกัน (symmetry) 5. หางสั้น
5. งูสามเหลี่ยม <i>(Bungarus fasciatus, Schneider)</i> (รูปที่ 9)	1. หัวกลม 2. ลำตัวเรียวยาวและเป็นสันสามเหลี่ยมชัดเจน 3. ลายสีดำสลับเหลืองคาดรอบตัวไปจนถึงท้อง 4. หางกุด ปลายหางมน
6. งูทับสมิงคลา <i>(Bungarus candidus, Linnaeus)</i> (รูปที่ 10)	1. ลำตัวกลมไม่เป็นสามเหลี่ยม 2. ลายสีดำสลับขาวคาดไม่รอบท้อง 3. หางเรียวแหลมลงไปเรื่อยๆ
7. งูเขียวหางไหม้ ท้องเหลือง <i>(Trimeresurus albolabris, Gray)</i> (รูปที่ 11)	1. หัวเป็นรูปสามเหลี่ยม 2. หางสั้นมีสีแดง 3. ลำตัวสีเขียวอ่อน ท้องสีเหลือง 4. ริมฝีปากเป็นสีเหลือง



รูปงูพิษที่นำมาผลิตเป็นเซรุ่มแก้พิษงูในประเทศไทย



รูปที่ 5 งูเห่า (*Naja kaouthia*, Lesson)
(รูปจาก URL:http://www.baanjomyut.com/library/thai_snake/index.html)



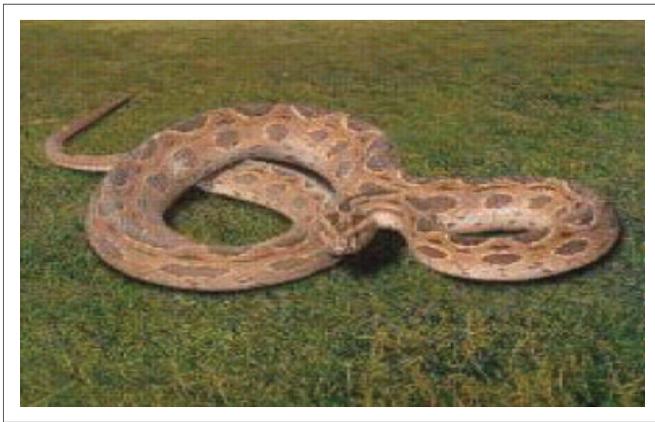
รูปที่ 6 งูจงอาง (*Ophiophagus hannah*, Cantor)
(รูปจาก URL:http://www.baanjomyut.com/library/thai_snake/03.jpg)



ພິມຈູແລະຕ້າຮົບເຮຣຸ່ມແກ້ພິມຈູ



ຮູບທີ່ 7 ຮູກະປະ (*Calloselasma rhodostoma*, Boie)
(ຮູບຈາກ URL: <http://www.dkimages.com/discover/previews/977/50337231.JPG>)



ຮູບທີ່ 8 ຮູແມວເສາ (*Daboia russelii siamensis*, Smith)
(ຮູບຈາກ URL: http://www.baanjommyut.com/library/thai_snake/05.jpg)



รูปที่ 9 งูสามเหลี่ยม (Bungarus fasciatus, Schneider)
(รูปจาก URL: <http://www.geocities.com/panyo43/snake-list/pict-list/7-2L.jpg>)



รูปที่ 10 งูทับสมิงคลา (Bungarus candidus, Linnaeus)
(รูปจาก URL: http://www.geocities.com/siam_snakes/snake-list/pict-list/7-1L.jpg)

พิษงูและตัวรับเซรัมแก้พิษงู

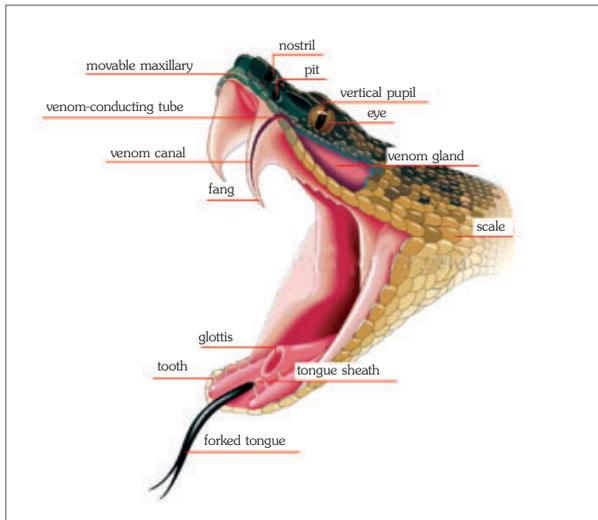


รูปที่ 11 งูเขียวหางไหม้ท้องเหลือง (*Trimeresurus albolabris*, Gray)
(รูปจาก URL: http://www.geocities.com/siam_snakes/snake-list/pict-piboon/9-4p.jpg)



พิษงู

พิษงูเป็นกลไกสำคัญอย่างหนึ่งที่ทำให้งูพิษเป็นสัตว์ที่มีอันตราย งูพิษอันตราย หมายถึงงูที่มีกลไกของพิษ ซึ่งประกอบด้วยส่วนต่างๆ ดังรูปที่ 12



รูปที่ 12 แสดงส่วนต่างๆ ของงูพิษ

(รูปจาก URL: <http://visual.merriam-webster.com/images/animal-kingdom/reptiles/snake/morphology-venomous-snake-head.jpg>)



พิษงูและตัวรับชมรมแก่พิษงู

ส่วนประกอบที่สำคัญของงูพิษได้แก่

- 1. ต่อมพิษ** (poison gland หรือ venom gland) ทำหน้าที่สร้างน้ำพิษ ต่อมพิษพบอยู่หลังลูกตาในตำแหน่งที่เทียบได้กับกระพุ้งแก้ม มีอยู่ทั้งสองข้างของหัวงูข้างละ 1 ต่อม กล้ามเนื้อที่อยู่ส่วนบนของต่อมพิษจะควบคุมต่อมพิษให้บีบตัวหลั่งน้ำพิษในเวลาที่ต้องการ
- 2. ท่อน้ำพิษ** (venom canal หรือ venom duct) ทำหน้าที่เป็นเส้นทางลำเลียงน้ำพิษจากต่อมพิษไปสู่เขี้ยวพิษ
- 3. เขี้ยวพิษ** (fangs) ทำหน้าที่เทียบได้กับเข็มฉีดยาที่จะฉีดพิษเข้าสู่ร่างกายของเหยื่อ
- 4. น้ำพิษ** (venom) ประกอบด้วยสารที่เป็นโปรตีนประมาณร้อยละ 90 และที่เหลือเป็นส่วนที่ไม่ใช่โปรตีน ได้แก่ คาร์โบไฮเดรต ซึ่งอยู่ในรูปของไกลโคโปรตีน และมีส่วนประกอบอื่นๆ เช่น ธาตุสังกะสี ไโรโบฟลาวิน กรดนิวคลีอิก เป็นต้น ส่วนที่เป็นโปรตีนแบ่งย่อยเป็น 2 ส่วน คือ ส่วนที่เป็นสารพิษและส่วนที่เป็นน้ำย่อย งูพิษสร้างน้ำพิษออกมาเพื่อเป็นอาวุธและเครื่องมือที่สำคัญของงูในการป้องกันตัวและกินอาหาร โดยทำให้เหยื่อตาย หรือเป็นอัมพาต สัดส่วนและองค์ประกอบของพิษจะแตกต่างกันตามสายพันธุ์ และอาจแตกต่างกันตามท้องถิ่น อายุของงูหรือฤดูกาล เป็นต้น

พิษงูสามารถแบ่งตามการออกฤทธิ์ได้ดังนี้

Neurotoxins เป็นพิษที่ทำลายประสาท พบได้ในงูเห่า งูจงอาง งูสามเหลี่ยม งูทับสมิงคลา และงูทะเล พิษชนิดนี้มีโมเลกุลขนาดเล็ก



สามารถถูกดูดซึมได้รวดเร็วไปตามกระแสเลือด ทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรง ผู้ป่วยเกิดอาการหนังตาตก พูดไม่ชัด หายใจไม่สะดวก

Hemorrhagins เป็นพิษที่ทำลายผนังด้านในของหลอดเลือด ทำให้เม็ดเลือดแดงล็ดลอดออกมาจากผนังหลอดเลือดที่ถูกทำลาย ผู้ป่วยจึงมีเลือดออกตามที่ต่างๆ เช่น ตามผิวหนัง ไรฟัน ในสมอง กระเพาะอาหารและลำไส้ เป็นต้น พบได้ในพิษของงูกะปะ งูเขียวหางไหม้และงูแมวเซา

Procoagulant enzymes เป็นพิษที่ไปรบกวนระบบการสร้างลิ่มเลือด เช่น พิษงูแมวเซาจะกระตุ้น factors V และ X พิษงูกะปะและงูเขียวหางไหม้จะกระตุ้น factor I เกิดเลือดออกตามที่ต่างๆ ของร่างกาย

Myotoxin เป็นพิษที่ทำลายกล้ามเนื้อ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดกล้ามเนื้อรุนแรง กล้ามเนื้อแข็ง ถ่ายปัสสาวะดำ และมีโปรตีนในเลือดสูง พบได้ในพิษงูทะเล

Cytotoxins เป็นพิษที่พบได้ในงูเห่า งูกะปะ งูเขียวหางไหม้ และงูแมวเซา (ไม่พบในงูสามเหลี่ยมและงูทับสมิงคลา) จะทำให้บริเวณที่ถูกกัดบวมและเน่า บางรายเกิดตุ่มน้ำเหลืองพุพองและอาจมีน้ำเลือดแทรกอยู่ ผู้ป่วยบางรายเนื้อเน่าลึกจนถึงกล้ามเนื้อ อาจพบการติดเชื้อแทรกซ้อนได้ โดยเฉพาะการติดเชื้อจากจุลินทรีย์ไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic infection) ซึ่งจะเห็นได้บ่อยในผู้ป่วยที่ถูกงูเห่าหรืองูกะปะกัด ถ้าเกิดการบวมในตำแหน่งที่ขยายไม่ได้ เช่น ที่หน้าขา การบวมอาจไปกดการไหลเวียนของเลือด เกิดภาวะ compartment syndrome ได้ การวินิจฉัย



พิษงูและสารพิษงู

ภาวะนี้ค่อนข้างลำบาก เนื่องจากไม่สามารถคลำการเต้นของหลอดเลือดในตำแหน่งที่บวมได้

Cardiotoxins เป็นพิษที่ทำลายผนังเซลล์ของกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้หัวใจเต้นผิดปกติ และเกิดความดันเลือดต่ำ พบในพิษงูเห่า งูกะปะ และงูบางชนิดในต่างประเทศที่อยู่ในตระกูล Viperidae เช่น adders และ rattlesnakes

Autopharmacological substances เป็นพิษที่ทำให้เกิดอาการหลายอย่าง ซึ่งเป็นฤทธิ์ของสารคัดหลั่งจำพวก histamine, serotonin และ kinins ทำให้ผู้ป่วยที่ถูกงูกัดมีอาการปวดแผล ใจสั่น ปวดท้อง ท้องเสีย เหงื่อออก ความดันเลือดต่ำ บางรายมีอาการบวมตามริมฝีปากและลิ้นทันทีหลังจากถูกงูกัด

Nephrotoxins เป็นพิษทำลายไตโดยตรง พบในงูแมวเซา แต่ผู้ป่วยที่ถูกงูพิษชนิดอื่นกัดก็อาจจะพบไตเสื่อมได้เช่นกัน ซึ่งเป็นผลทางอ้อม เช่น เกิดจากการอุดตันของ myoglobin หรือ fibrin หรือเกิดหลังจากภาวะช็อกได้ หรืออาจเกิดจากสารประกอบเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกัน (immune complex) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาการรวมของพิษงู และ เซรั่ม โดยจะถูกขับออกทางไต ทำให้ไตเสื่อมสภาพได้

Hemolysin เป็นพิษที่ทำให้เม็ดเลือดแดงแตก ภาวะนี้เกิดได้อย่างชัดเจนในหลอดทดลอง แสดงให้เห็นได้โดยการนำพิษงูผสมกับเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดแดงจะแตกสลาย แต่ภาวะนี้พบน้อยมากในผู้ป่วยที่ถูกงูกัด



Bradykinin ทำให้ผู้ถูกงูกัดมีอาการเจ็บปวด ทำให้ความดันเลือดต่ำ เป็นต้น





การผลิตเซรุ่มแก้พิษงูในประเทศไทย

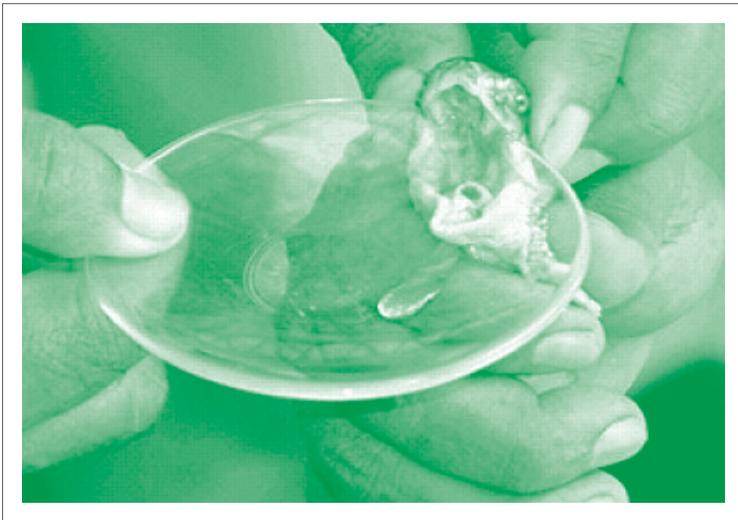
ในประเทศไทยมีหน่วยงานที่ผลิตเซรุ่มแก้พิษงูเพื่อใช้ในประเทศ 2 แห่ง คือสถานเสาวภา สภากาชาดไทย และองค์การเภสัชกรรม โดยสวนงูของสถานเสาวภาสร้างขึ้นในปี พ.ศ. 2466 โดย ดร. เลโอโพลด์ โรแบร์ต (Dr. Leopold Robert) ผู้อำนวยการท่านแรกของสถานเสาวภา ได้ตระหนักถึงอันตรายจากการที่คนและสัตว์เลี้ยงดูงูพิษกัดแล้วไม่มีเซรุ่มแก้พิษงูรักษา เซรุ่มแก้พิษงูที่นำเข้ามาจากต่างประเทศก็ไม่สามารถใช้กับงูพิษของประเทศไทยได้ จึงดำเนินการจัดหาเงินมาสร้างสวนงูขึ้นภายในบริเวณสถานเสาวภา เพื่อเลี้ยงงูพิษไว้ใช้ในการรีดพิษเพื่อผลิตเซรุ่มแก้พิษงู

ปัจจุบันสถานเสาวภาดำเนินการผลิตเซรุ่มในบริเวณผลิตที่ได้ปรับปรุงให้ถูกต้องตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good Manufacturing Practice, GMP) ตามข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข และได้ผ่านการรับรองมาตรฐาน GMP ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2546 เป็นต้นมา โดยเซรุ่มแก้พิษงูที่สถานเสาวภาผลิตเป็นเซรุ่มแก้พิษงูชนิดแห้ง (freeze-dried) ทั้งหมด 7 ชนิด แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ เซรุ่มที่แก้พิษงูระบบประสาท 4 ชนิด ได้แก่ เซรุ่มแก้พิษงูจงอาง เซรุ่มแก้พิษงูเห่า เซรุ่มแก้พิษงูสามเหลี่ยม และเซรุ่มแก้พิษงูทับสมิงคลา และเซรุ่มที่แก้พิษงูระบบโลหิต 3 ชนิด ได้แก่ เซรุ่มแก้พิษงูกะปะ เซรุ่มแก้พิษงูเขียวหางไหม้ และเซรุ่มแก้พิษงูแมวเซา นอกจากนี้ในปัจจุบันยังมีการผลิตเซรุ่มชนิดรวม 2 ชนิด คือ



เซรุ่มแก้พิษงูระบบประสาทชนิดรวม (อยู่ระหว่างการผลิต ยังไม่มีวางจำหน่าย) และเซรุ่มแก้พิษงูระบบโลหิตชนิดรวม (มีจำหน่ายแล้ว) ซึ่งเซรุ่มชนิดรวมมีประโยชน์ในกรณีที่ไม่สามารถบอกชนิดของงูพิษได้ สามารถนำมาใช้ในขนาดที่ต่ำกว่า และราคาถูกกว่า เพื่อให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัยมากขึ้น

สำหรับองค์การเภสัชกรรมแต่เดิมเคยผลิตเซรุ่มแก้พิษงูเห่า เซรุ่มแก้พิษงูแมวเซา และเซรุ่มแก้พิษงูกะปะ โดยผลิตเป็นชนิดน้ำ (liquid) แต่หยุดผลิตชั่วคราวตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 เนื่องจากอยู่ในขั้นตอนการปรับปรุงโรงงานการผลิตให้ถูกต้องตาม GMP ตามข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข แต่ยังมีผลิตภัณฑ์วางจำหน่ายในท้องตลาด



ขั้นตอนการผลิตเซรุ่มแก่พิษงู

แอนติเจน (antigen)

แอนติเจนที่ใช้เตรียมเซรุ่มคือ พิษงูจากการรีดพิษงูหรือนำส่วนประกอบของพิษงูที่เตรียมให้ไว้ในสภาพที่เหมาะสม โดยลดความเป็นพิษด้วยสารเคมี formaldehyde, glutaraldehyde หรือ ความร้อน เป็นต้น แต่ยังคงความเป็นตัวกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ดี หรือใช้พิษงูโดยตรงใน sublethal dose ในสภาพที่ปราศจากเชื้อ และใช้ตัวกระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกัน (adjuvant) เช่น สาร bentonite, aluminium phosphate, aluminium hydroxide และ Freund's adjuvant เป็นต้น ซึ่งการใช้ adjuvant จะเพิ่มประสิทธิภาพการกระตุ้นภูมิคุ้มกันต้านทานต่อพิษ และลดอันตรายจากการค่อยๆ ปล่อยพิษ สำหรับม้านิยมกระตุ้นด้วยพิษที่ดูดซับ (adsorbed) ด้วย 2% bentonite (ผสม 1:1) ส่วน complete Freund's adjuvant แม้จะให้ผลดีแต่จะเกิดฝีบริเวณที่ฉีดจึงไม่นิยมใช้

สัตว์ (animal)

สัตว์ที่ใช้ในการผลิตเซรุ่มโดยทั่วไปนิยมผลิตในม้า (อายุ 5-8 ปี) เพราะเป็นสัตว์ที่แข็งแรงดูแลง่าย และสามารถให้ผลผลิตได้สูง นอกจากนี้ม้าแล้วยังสามารถใช้สัตว์อื่นเพื่อเป็นทางเลือกหรือหลีกเลี่ยงกรณีแพ้เซรุ่มม้า เช่น แกะ แพะ เป็นต้น และยังมีกรทดลองวิจัยผลิตเซรุ่ม



ในไก่ โดยจะได้ภูมิคุ้มกันใหม่ในรูป Immunoglobulin Y (IgY) โดยมีการประมาณการว่าไก่ 10 ตัว จะให้ผลผลิตต่อปีไม่น้อยกว่าที่ได้จากม้า 1 ตัว ดังนั้นไก่อาจเป็นทางเลือกที่ดีในการผลิต เพราะประหยัดในด้านต้นทุน ค่าใช้จ่ายในการเลี้ยงดู การผลิตให้บริสุทธิ์ทำได้ง่ายกว่า และ IgY ไม่จับคอมพลีเมนต์ (complement)¹ ของคน ทำให้เกิดการแพ้ น้อยกว่า อย่างไรก็ตามยังต้องรอการศึกษาทางคลินิกต่อไป นอกจากนี้ในปัจจุบันยังมีแนวคิดการผลิตแอนติบอดีจากมนุษย์ขึ้น เพื่อช่วยลดอาการแพ้ในผู้ป่วยที่ได้รับเซรั่มและลดขั้นตอนการผลิตเซรั่มแบบเก่าที่ซับซ้อนยุ่งยากลง โดยการเก็บตัวอย่างเลือดของผู้บริจาคจำนวนหนึ่ง มาคัดแยกเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ที่ป้อน เพื่อนำไปสร้างคลังแอนติบอดีของคนไทยด้วยเทคนิค “ฟาจดิสเพลย์” (phage display technology) คือการนำยีนที่เก็บรหัสการสร้างโมเลกุลแอนติบอดีจาก

¹ระบบคอมพลีเมนต์ (The Complement System) จัดเป็นส่วนหนึ่งของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายซึ่งช่วยเหลือแอนติบอดีในการทำลายสิ่งแปลกปลอมออกจากร่างกายอย่างมีประสิทธิภาพ (โมเลกุลของแอนติบอดีอย่างเดียว ไม่สามารถทำลายแบคทีเรียได้) ระบบคอมพลีเมนต์ของมนุษย์ประกอบด้วยโปรตีนมากกว่า 34 ตัว ในเลือดและบนเยื่อหุ้มเซลล์ในรูปของ proenzyme ซึ่งปกติอยู่ในภาวะไม่ออกฤทธิ์ (inactive form) โปรตีนของระบบนี้ทำงานเกี่ยวพันกันเป็นลูกโซ่ตามลำดับคล้ายกับระบบการแข็งตัวของเลือด สารที่ทำหน้าที่ในระบบนี้มีคุณสมบัติเป็นโปรตีนและกลัยโคโปรตีน (glycoprotein) เรียกว่า complement component



ลิ้มฟิชัยท์ปีของคนมาเชื่อมต่อกับพันธุกรรมของไวรัส (phage) ด้วยเทคนิคทางพันธุวิศวกรรมศาสตร์ แล้วนำไวรัสดังกล่าวไปเพิ่มจำนวนในแบคทีเรีย อี.โคไล (*Escherichia coli*) ทำให้สามารถผลิตแอนติบอดีได้อย่างรวดเร็วในปริมาณมากเท่าที่ต้องการ และที่สำคัญเมื่อนำแอนติบอดีนี้ไปใช้ในคนก็จะไม่เกิดอาการแพ้ เนื่องจากไม่ใช่สิ่งแปลกปลอมเพราะเป็นโปรตีนที่สร้างจากพันธุกรรมของคน เทคนิคนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้สำหรับผลิตแอนติบอดีที่จำเพาะต่อพิษชนิดอื่นๆ ได้อีก ซึ่งต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม และที่สำคัญยังต้องได้รับอนุมัติให้ทดลองในมนุษย์ก่อน จึงจะนำมาใช้ได้



ตารางการฉีดกระตุ้น (immunization schedules)

ตารางการฉีดกระตุ้นน้ำ แตกต่างกันตามแหล่งผลิต ชนิดของพิษ และสภาพน้ำ สำหรับการคัดเลือกสายพันธุ์น้ำควรคำนึงถึงถิ่นกำเนิด ซึ่งจะบอกถึงโอกาสของการได้รับเชื้อไวรัสในเขตนั้นและต้องได้รับการรับรองว่าน้ำที่นำมาผลิตเซรุ่มปราศจากการติดเชื้อ มีการตรวจสุขภาพน้ำโดยตรวจเลือดเพื่อคุณคุณสมบัติทางเคมีและโลหิตวิทยา นอกจากนี้ยังมีการให้วัคซีนแก่ม้า เพื่อป้องกันโรคติดต่อของม้าอีกด้วย การกระตุ้นน้ำเพื่อผลิตเซรุ่ม จะเริ่มจากการฉีดพิษแก่ม้าในปริมาณพิษขนาดเล็กน้อยๆ แล้วค่อยๆ เพิ่มขึ้น โดยธรรมชาติพิษที่มีขนาดโมเลกุลเล็กจะเป็นตัวกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ไม่ดี จำเป็นต้องอาศัย adjuvant หรือการจับกับสารอื่นเพื่อเสริมการเป็นตัวกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ดี เช่น การจับกับ toxoid ของ tetanus หรือ diphtheria ซึ่งมีการศึกษากันมาก นอกจากนี้ยังมีการใช้เทคนิคไลโปโซมเพื่อเพิ่มการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

เมื่อม้าสร้างภูมิคุ้มกันในเลือดจนได้ระดับที่ต้องการแล้ว จะเจาะเอาเลือดม้า แยกเม็ดเลือดแดงออกเพื่อนำกลับคืนเข้าไปในม้าเพื่อให้ม้าฟื้นตัวเร็วขึ้น โดยนำเฉพาะส่วนที่เป็นพลาสมาเท่านั้นมาผลิตเซรุ่ม เรียกวินี้ว่าพลาสมาฟรี้ซีส พลาสมาที่มีภูมิคุ้มกันจะประกอบไปด้วยโปรตีนอื่นอีกหลายชนิด เช่น albumin และ fibrinogen ในการผลิตจะแยกเฉพาะอิมมูโนโกลบูลินมาใช้ เนื่องจากเป็นส่วนที่มีฤทธิ์ในการทำลายพิษงู ดังนั้นจึงต้องกำจัดโปรตีนอื่นที่ไม่มีฤทธิ์ออกไป เพื่อลดอาการแพ้ที่อาจเกิดกับผู้ป่วย

นอกจากนี้พลาสมาที่เก็บได้จากเลือดม้าต้องตรวจสอบให้แน่ใจก่อนว่าปราศจากการปนเปื้อนของเชื้อไวรัส สำหรับวิธีการลดจำนวน



หรือกำจัดไวรัสออกจากเซรุ่มได้มีรายงานไว้หลายวิธี เช่น การตกตะกอนไวรัสโดยใช้ caprylic acid, การบ่มเซรุ่มที่ pH 4 เป็นเวลา 20 ชั่วโมง, การฆ่าเชื้อแบบพาสเตอร์ (pasteurization) ที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 10 ชั่วโมง, การกำจัดไวรัสโดยการให้เทคนิค ion-exchange chromatography, และการเก็บสูตรตำรับที่ pH 4.25 ซึ่งวิธีดังได้กล่าวมานี้ต้องตรวจสอบความถูกต้องของวิธีก่อน จึงจะนำมาใช้ได้

การทำบริสุทธิ์ (purification)

การผลิตในปัจจุบันนิยมทำให้บริสุทธิ์และเข้มข้นด้วยกรรมวิธี pepsin digestion and ammonium sulfate fractional precipitation with heat coagulation ตามวิธีของ Pope และ Harms การทำให้บริสุทธิ์มีวัตถุประสงค์ เพื่อลดการแพ้เซรุ่มในผู้ป่วย โดยพลาสมาจะถูกนำมาผ่านการย่อยด้วยเอนไซม์เปปซิน ที่ pH 3.5 เพื่อตัดแยกอิมมูโนโกลบูลินที่เป็นส่วนออกฤทธิ์ คือ $F(ab')_2$ ออกจากส่วนที่เป็น Fc ซึ่งเป็นส่วนของ Immunoglobulin G (IgG) หรือ Immunoglobulin T (IgT) ที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดอาการแพ้ จากนั้นใช้ความร้อนและเกลือแอมโมเนียมซัลเฟตเพื่อกำจัดโปรตีนอื่นๆ ที่ไม่ต้องการโดยตกตะกอนและกรองเพื่อแยกโปรตีนที่ไม่ต้องการออกไป เก็บสารละลายใส ซึ่งมีเฉพาะ $F(ab')_2$ แล้วนำมาผ่านกระบวนการแยกสารผ่านเยื่อ (dialysis) ด้วยถุงเซลลูโลสเพื่อกำจัดแอมโมเนียมที่ตกค้างจากขั้นตอนการตกตะกอนออก จากนั้นจึงนำมาผสมตามสูตรที่กำหนด กรองให้ปราศจากเชื้อก่อนบรรจุลงขวด แล้วนำมาทดสอบตามข้อกำหนดมาตรฐานที่ระบุในตำรายา เพื่อควบคุมคุณภาพของเซรุ่มให้มีมาตรฐานเดียวกันและปลอดภัยต่อผู้ป่วย



การจัดทำข้อกำหนดมาตรฐานมอโนกราฟ เซรุ่มแก้พิษงูในตำรายาของประเทศไทย

การคัดเลือกและจัดทำข้อกำหนดมาตรฐานมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงูในตำรายาของประเทศไทยจัดทำโดยคณะกรรมการด้านชีววัตถุ โดยมีมติคัดเลือกมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงูเพิ่มจาก TP I จำนวน 3 มอโนกราฟตามข้อมูลการผลิตของสถานเสาวภา สภากาชาดไทย ตั้งนั้นใน TP II จึงได้บรรจุมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงูจำนวน 9 ตำรับ โดยเริ่มพิจารณาครั้งแรกในวันที่ 21 พฤศจิกายน พ.ศ. 2548 และข้อมูลในการจัดทำมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงูใน TP II อ้างอิงจากมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงูใน TP I ข้อมูลการผลิตและการควบคุมคุณภาพเซรุ่มแก้พิษงูของสถานเสาวภา ข้อมูลจากการวิจัย และข้อมูลจากตำรายาต่างประเทศ โดย TP จะมีข้อกำหนดเฉพาะผลิตภัณฑ์ ซึ่งจะแตกต่างจาก BP และ USP ที่มีการควบคุมทั้งขบวนการผลิต เริ่มตั้งแต่การควบคุมสัตว์ที่ใช้ การควบคุมการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน การเก็บพลาสมา การทำให้บริสุทธิ์ การควบคุม final bulk การควบคุม final lot และการควบคุมผลิตภัณฑ์ ซึ่งขั้นตอนการตรวจสอบและรับรองคุณภาพดังกล่าวจะเป็นหน้าที่ของกองชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

สำหรับหัวข้อที่ได้รับการบรรจุลงในมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงูใน TP II ได้แก่ ชื่อตำรับ (title), ชื่อตำรับที่เป็นภาษาไทย (Thai name), ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (category), คำนิยาม (definition), ลักษณะโดย



ทั่วไปของตำรับ (description), วันสิ้นอายุ (expiration date), ข้อห้ามใช้ยา (contra-indication), คำเตือน (warning), การระบุฉลาก (labelling), การทดสอบเอกลักษณ์ (identification), การตรวจวิเคราะห์ความแรง (assay) และขนาดและวิธีใช้ยา (usual dose), นอกจากนี้ยังมีการทดสอบเพื่อประเมินความปลอดภัยของเซรุ่ม ตลอดจนการเก็บรักษาและการระบุฉลากเพิ่มเติมตาม general information ของ antisera เพิ่มเติมอีก 8 หัวข้อ ได้แก่ วิธีการเก็บรักษา (packaging and storage), การตรวจสอบความเป็นกรดด่าง (pH), การตรวจสอบปริมาณฟีนอล (phenol content), การตรวจสอบปริมาณโปรตีน (protein content), การตรวจสอบสารที่ก่อให้เกิดไข้ (pyrogen test), การตรวจสอบความปราศจากเชื้อ (sterility), การตรวจสอบความเป็นพิษผิดปกติ (abnormal toxicity), และการตรวจหาปริมาณน้ำ (water) โดยจะอธิบายเรียงตามลำดับหัวข้อดังนี้

ชื่อตำรับ (title)

ชื่อตำรับหรือชื่อยาที่บรรจุใน TP จะใช้ตัวอักษรภาษาอังกฤษตัวพิมพ์ใหญ่ทุกตัว (capital letter) และพิมพ์ตัวหนา (boldface type) โดยจะใช้ชื่อสามัญ (common name) ของงูที่นำพิษมาผลิตเซรุ่ม แล้วต่อด้วย antivenin ส่วนใหญ่ใช้ชื่อเดิมตาม TP I ยกเว้นเซรุ่มแก้พิษงูเขียวหางไหม้ ได้แก่ ชื่อชื่อตำรับเป็น White-lipped Green Pit Viper Antivenin¹ เนื่องจาก

¹นายสัตวแพทย์มนตรี เขียวบำรุงเกียรติ หัวหน้าสวนงู สถานเสาวภา ได้แก่ชื่อตำรับเนื่องจากเหตุผลที่บรรยายไว้



เซรุ่ม แก้วพิษงูเขียวหางไหม้ที่สถานเสาวภาผลิตใช้พิษงูสายพันธุ์ *Trimeresurus albolabris* เป็นงูเขียวหางไหม้พันธุ์ทองเหลืองซึ่งมีพิษร้ายแรงกว่างูเขียวหางไหม้ชนิดอื่น และยังได้เพิ่มเซรุ่มแก้วพิษงูทับสมิงคลา และเซรุ่มแก้วพิษงูระบบรวม 2 ตำรับ คือ เซรุ่มแก้วพิษงูระบบโลหิตชนิดรวม และเซรุ่มแก้วพิษงูระบบประสาทชนิดรวม

นอกจากนี้ใน TP II ได้เพิ่มชื่อตำรับเป็นภาษาไทย (Thai name) และเพิ่มวงเล็บถอดคำภาษาไทยเป็นภาษาอังกฤษหลังชื่อ Thai name เพื่อความสะดวกในการจดจำ¹ ตำรับเซรุ่มแก้วพิษงูใน TP II ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจัดทำตำรายาของประเทศไทยในการประชุมครั้งที่ 195-3/2549 เมื่อวันที่ 21 กันยายน พ.ศ. 2549 โดยเรียงลำดับชื่อมอโนกราฟ ตามการจัดพิมพ์ใน TP II ดังนี้

1. BANDED KRAIT ANTIVENIN

Thai name เซรุ่มแก้วพิษงูสามเหลี่ยม (SERUM KAE PHIT NGU SAMLIAM)

2. COBRA ANTIVENIN

Other name Naja Antivenin

Thai name เซรุ่มแก้วพิษงูเห่า (SERUM KAE PHIT NGU HAO)

3. KING COBRA ANTIVENIN

Thai name เซรุ่มแก้วพิษงูจงอาง (SERUM KAE PHIT NGU CHONG ANG)

¹นางนัยนา วราห์ศวปติ นักวรรณศิลป์ 8 ผู้อำนวยการกองวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสถาน เป็นผู้ตรวจสอบความถูกต้องของการถอดคำภาษาไทย



4. MALAYAN KRAIT ANTIVENIN

Thai name เซรุ่มแก้พิษงูทับสมิงคลา (SERUM KAE PHIT NGU TAPSAMINGKHLA)

5. MALAYAN PIT VIPER ANTIVENIN

Thai name เซรุ่มแก้พิษงูกะปะ (SERUM KAE PHIT NGU KAPA)

6. RUSSELL'S VIPER ANTIVENIN

Thai name เซรุ่มแก้พิษงูแมวซา (SERUM KAE PHIT NGU MAEW SAO)

7. WHITE-LIPPED GREEN PIT VIPER ANTIVENIN

Thai name เซรุ่มแก้พิษงูเขียวหางไหม้ (SERUM KAE PHIT NGU KHIAW HANG MAI)

8. HEMATOTOXIC POLYVALENT ANTIVENIN (WHITE-LIPPED GREEN PIT VIPER, MALAYAN PIT VIPER, AND RUSSELL'S VIPER ANTIVENIN)

Thai name เซรุ่มแก้พิษงูระบบโลหิตชนิดรวม (SERUM KAE PHIT NGU RABOP LOHIT CHANID RUAM)

9. NEUROTOXIC POLYVALENT ANTIVENIN (COBRA, KING COBRA, BANDED KRAIT AND MALAYAN KRAIT ANTIVENIN)

Thai name เซรุ่มแก้พิษงูระบบประสาทชนิดรวม (SERUM KAE PHIT NGU RABOP PRASAT CHANID RUAM)



ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (category)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของเซรุ่มแก้พิษงูทุกชนิดจัดเป็นสารเสริมภูมิคุ้มกันสำเร็จรูป (passive immunizing agents) ซึ่งสารประเภทนี้จะทำให้ร่างกายมีภูมิคุ้มกันโรคเกิดขึ้นทันทีโดยการให้แอนติบอดี หรือแกมมาโกลบูลิน ที่ความจำต่อพิษที่เข้าไปในร่างกาย โดยหัวข้อ category ใน TP ไม่ได้หมายถึงข้อบ่งชี้ของยา เป็นเพียงการจัดหมวดหมู่ของยาเท่านั้น

สิ่งที่ควรคำนึงถึงในการสร้างภูมิคุ้มกันโรคแก่ผู้ป่วยด้วยการให้สารเสริมภูมิคุ้มกันสำเร็จรูป คือ

- เหมาะที่จะนำไปใช้ในกรณีฉุกเฉินที่ต้องการระดับแอนติบอดีสูงเพียงพออย่างรวดเร็ว เพื่อป้องกันและรักษาโรคได้ทันที่วงที่เท่านั้น
- ฤทธิ์ป้องกันร่างกายของแอนติบอดีอยู่ได้ไม่นาน ขึ้นกับค่าครึ่งชีวิตของแอนติบอดี
- ฤทธิ์ป้องกันร่างกายไม่เท่ากันในผู้ป่วยแต่ละคน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ให้ และระยะของโรค
- แอนติบอดีที่เตรียมจากสัตว์ต้องระวังการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินชนิดที่ 1 และการแพ้ซีรัม (serum sickness)

คำนิยาม (definition)

คำนิยามเป็นการอธิบายความหมายของชื่อตัวรับ ระบุถึงแหล่งที่มา ส่วนที่ใช้และส่วนประกอบของเซรุ่ม โดยในแต่ละตัวรับจะมีการอธิบายเหมือนกัน คือ เซรุ่มแก้พิษงูตามชื่อตัวรับ เตรียมจากโกลบูลินที่ได้จากการฉีดกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในสัตว์ด้วยพิษงูที่เตรียมในสภาวะที่เหมาะสม จะได้เซรุ่มที่มีฤทธิ์ทำลายพิษงูตามชื่อตัวรับได้ โดยจะระบุชื่อวิทยาศาสตร์ของงู และ describer ไว้ด้วย สำหรับการระบุชื่อวิทยาศาสตร์ที่น่าพิษมาผลิตเซรุ่ม ตำรางูเก่าๆ จะเขียนชื่อสามัญของงูเป็นตัวอักษรตรง และชื่อทางวิทยาศาสตร์เป็นตัวอักษรเอเนมีเครื่องหมายจุลภาค และตามด้วยชื่อของคนที่เป็นผู้ describe งูตัวนั้น¹ เช่น งูสามเหลี่ยม ชื่อสามัญคือ Banded Krait ชื่อทางวิทยาศาสตร์คือ *Bungarus fasciatus*, Schneider แม้ว่าในปัจจุบันตำราเกี่ยวกับงูและในตำรายาต่างประเทศจะไม่นิยมเขียนชื่อผู้ describe เพราะเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปแล้ว แต่ใน TP จะระบุไว้เพื่อเป็นการให้เกียรติและระลึกถึงผู้ค้นพบหรือผู้ตั้งชื่อ สำหรับชื่อวิทยาศาสตร์ของงูที่น่ามาผลิตเซรุ่มระหว่าง TP I และ TP II แสดงได้ดังตารางที่ 2

¹ศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิงบุญเย็น ทุมวิภาต ผู้เชี่ยวชาญสาขาวิชาเวชศาสตร์ป้องกันและพิษวิทยา ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ผู้ให้ความเห็น



ตารางที่ 2 เปรียบเทียบชื่อวิทยาศาสตร์ใน TP I และ TP II ที่นำมาใช้ในการผลิตเซรุ่ม

ชื่อตำรับ	ชื่อวิทยาศาสตร์ที่นำมาใช้ในการผลิตเซรุ่ม	
	TP I	TP II
เซรุ่มแก้พิษงูสามเหลี่ยม	<i>Bungarus fasciatus</i> Schneider	<i>Bungarus fasciatus</i> , Schneider
เซรุ่มแก้พิษงูเห่า	<i>Naja naja kaouthia</i> Lesson	<i>Naja kaouthia</i> , Lesson
เซรุ่มแก้พิษงูจงอาง	<i>Ophiophagus hannah</i> Cantor	<i>Ophiophagus hannah</i> , Cantor
เซรุ่มแก้พิษงูทับสมิงคลา	ไม่ได้จัดทำอินกราฟ	<i>Bungarus candidus</i> , Linnaeus
เซรุ่มแก้พิษงูกะปะ	<i>Agkistrodon</i> <i>rhodostoma</i> Boie	<i>Calloselasma</i> <i>rhodostoma</i> , Boie
เซรุ่มแก้พิษงูแมวเซา	<i>Vipera russelli siamensis</i> M. Smith	<i>Daboia russelii</i> <i>siamensis</i> , Smith
เซรุ่มแก้พิษงูเขียวหางไหม้	<i>Trimeresurus albolabris</i> Gray, <i>T. erythrurus</i> Cantor, <i>T. popeorum</i> M. Smith, or other species of <i>Trimeresurus</i>	<i>Trimeresurus</i> <i>albolabris</i> , Gray



จากตารางที่ 2 พบว่าเซรัมแก้พิษงูสามเหลี่ยม งูเห่า และงูจงอาง ยังคงใช้พิษงูสายพันธุ์เดิมในการผลิตเซรัม แต่เพิ่มเครื่องหมายจุลภาคหน้าชื่อ describer ตามคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ โดยงูเห่าได้แก้ไขชื่อทางวิทยาศาสตร์ให้ถูกต้องตามหลักการตั้งชื่อในปัจจุบัน สำหรับงูกะปะและงูแมวเซาพบว่ามีการจัดหมวดหมู่ของงูในตระกูลนี้ใหม่ โดยแบ่งแยกตามสถานที่ที่พบ โดยงูกะปะชื่อเดิม (*Agkistrodon rhodostoma* Boie) เป็นสายพันธุ์ที่พบในประเทศโลกตะวันตก แต่ชื่อใหม่ (*Calloselasma rhodostoma*, Boie) เป็นสายพันธุ์ที่พบในแถบเอเชีย งูแมวเซาชื่อเดิม (*Vipera russelli siamensis* M. Smith) พบในอินเดีย แต่ชื่อใหม่ (*Daboia russelii siamensis*, Smith) พบในประเทศไทย สำหรับงูเขียวหางไหม้เดิมระบุไว้หลายสายพันธุ์ ได้แก่ *Trimeresurus albolabris*, Gray งูเขียวหางไหม้ท้องเหลือง; *T. erythrurus* Cantor งูเขียวหางไหม้ข้างขาว; *T. popeorum* M. Smith งูเขียวหางไหม้ท้องเขียว แต่ปัจจุบันระบุงูเขียวหางไหม้ท้องเหลือง (*Trimeresurus albolabris*, Gray) เพียงสายพันธุ์เดียว เนื่องจากเป็นสายพันธุ์ที่มีฤทธิ์ร้ายแรงกว่างูเขียวหางไหม้ชนิดอื่น และข้อมูลจากสถานเสาวภาระบุให้ใช้พิษงูสายพันธุ์ดังกล่าวในการผลิตเซรัมแก้พิษงูเขียวหางไหม้ในปัจจุบัน

ลักษณะโดยทั่วไปของตัวรับ (description)

เป็นการบอกลักษณะทางกายภาพโดยทั่วไป ได้แก่ รูปร่าง ลักษณะ สีและกลิ่น โดยเซรัมแก้พิษงูจะเหมือนกันทุกตัวรับ ซึ่งเซรัมแต่ละชนิดสามารถผลิตได้ทั้งตัวรับที่เป็นชนิดน้ำ (liquid form) และ



ตำรับที่เป็นชนิดแห้ง (freeze-dried form) โดยตำรับที่เป็นชนิดน้ำเมื่อตรวจด้วยตาเปล่าเพื่อคุณภาพภายนอก ต้องเป็นของเหลวใสสีฟ้าอ่อนๆ หรือเกือบไม่มีสี อาจมีความหนืดเล็กน้อย ไม่ขุ่นหรือมีตะกอน (transparent liquid) ส่วนชนิดแห้ง จะเป็นผงซึ่งเกาะกันอยู่อย่างหลวมๆ สีขาวรูปทรงกระบอก หรือสี่เหลี่ยม

วันสิ้นอายุ (expiration date)

วันสิ้นอายุหรือการสิ้นอายุหมายถึงวัน เดือน ปี ที่แจ้งบนฉลากผลิตภัณฑ์ เพื่อประกันว่าเซรุ่มยังคงรักษาสถานภาพเอกลักษณ์ คุณสมบัติทางกายภาพและเคมี ตามข้อกำหนดคุณภาพมาตรฐานจนถึงวันที่แจ้งการระบุวันหมดอายุใน TP II จะมีการกำหนดหัวข้อนี้เฉพาะในตำรับที่เป็นซีรุ่มขวด โดยเซรุ่มแก้วพิกษุที่เก็บรักษาตามที่ระบุฉลาก ตำรับที่เป็นชนิดน้ำจะเก็บได้ 3 ปี และตำรับที่เป็นชนิดแห้งจะเก็บได้ 5 ปี นับจากวันผลิต อย่างไรก็ตามลักษณะสำคัญที่ควรสังเกต คือ เซรุ่มที่ใช้ควรใส ไม่ขุ่นหรือมีตะกอน เพราะในทางผลิตถ้ามีการเพื่อความแรง จะมีอายุการใช้งานมากกว่าที่กำหนดได้

ข้อห้ามใช้ (contra-indication)

หัวข้อนี้เป็นการระบุว่าผู้ป่วยประเภทใดบ้างที่ห้ามใช้ยา แต่สำหรับเซรุ่มแก้วพิกษุไม่มีข้อห้ามใช้ เนื่องจากเซรุ่มถือเป็นยาช่วยชีวิต หากไม่ฉีดเซรุ่มแก้วพิกษุเมื่อถูกงูพิษกัด ผู้ป่วยอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต จึงไม่มีการระบุหัวข้อนี้ในตำรับเซรุ่มแก้วพิกษุทุกตำรับ

คำเตือน (warning)

เป็นการเตือนก่อนการฉีดยา บอกให้รู้ถึงอาการข้างเคียง ผลของการใช้ยาร่วมกับยาตัวอื่น เป็นต้น สำหรับคำเตือนในตำรับเซรุ่มแก้พิษงู จะเหมือนกันทุกตำรับ โดยจะเตือนเกี่ยวกับปฏิกิริยาที่ทำให้เกิดการแพ้ เนื่องจากเซรุ่มเตรียมจากพลาสมาของม้า ซึ่งอาจเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบธรรมดาหรือรุนแรง เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดปฏิกิริยาดังกล่าว ก่อนฉีดเซรุ่มให้ผู้ป่วยทุกรายควรทดสอบความไวโดยฉีดเซรุ่มเจือจางเข้าใต้ผิวหนังเพื่อดูปฏิกิริยา และควรเตรียมการรักษาปฏิกิริยาช็อกที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการใช้เซรุ่ม ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อระบบไหลเวียนโลหิต และระบบการหายใจ นอกจากนี้ควรระวังการแพ้เซรุ่มซึ่งเป็นแบบที่เกิดขึ้นช้า โดยอาจเกิดขึ้นภายหลังจากที่ได้รับเซรุ่ม 2-3 วัน มีอาการที่สำคัญคือมีผื่นคัน และหนาวสั่น

การระบุฉลาก (labelling)

การระบุฉลากยาประเภทชีววัตถุใน TP II กำหนดให้ระบุฉลากที่เป็นข้อบังคับ 8 หัวข้อ ได้แก่ ชื่อผลิตภัณฑ์ ชื่อและที่อยู่ผู้ผลิต หมายเลขรุ่นการผลิต ชื่อและปริมาณของสารกันเสีย (preservative) ที่เติมลงในเซรุ่ม สถานะการเก็บรักษา วันสิ้นอายุ การเขย่าขวดก่อนใช้ และหากเซรุ่มเป็นชนิดแห้ง ให้ระบุสารที่ใช้และปริมาณที่ใช้ละลายด้วย และใน general information ของ Antisera ได้กำหนดให้ระบุฉลากเพิ่มเติม 4 หัวข้อ ได้แก่ จำนวน International Unit (IU) หรือจำนวนมิลลิกรัมของเซรุ่มต่อมิลลิลิตร จำนวนโปรตีนทั้งหมดในภาชนะบรรจุ ขนาดและวิธีใช้ยา และ



ชนิดของสัตว์ที่ใช้ผลิตเซรุ่ม นอกจากนี้แต่ละตำรับของเซรุ่มแก่พิษงูได้กำหนดให้ระบุหัวข้อเพิ่มเติมอีก 4 หัวข้อ ได้แก่ ปริมาณของเซรุ่มแก่พิษงูที่ทำลายพิษของงูจำเพาะชนิด ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ ข้อควรระวังในการใช้เซรุ่มที่ได้จากสัตว์ และชนิดของผลิตภัณฑ์ ดังนั้นการระบุผลลากของมอโนกราฟเซรุ่มแก่พิษงูใน TP II มีทั้งหมด 16 หัวข้อ

การทดสอบเอกลักษณ์ (identification)

การทดสอบเอกลักษณ์เป็นการตรวจพิสูจน์ว่ายานั้นมีเอกลักษณ์ตรงตามชื่อที่ระบุไว้ในฉลากหรือไม่ โดยเซรุ่มแก่พิษงูทุกชนิดต้องทำการทดสอบ เพื่อแสดงให้เห็นว่ามีประสิทธิภาพในการทำลายพิษงูมาตรฐานชนิดนั้นๆ ในสัตว์ทดลองได้ทั้งหมด โดยไม่ก่อให้เกิดอันตรายจากพิษงูชนิดนั้นต่อสัตว์ทดลอง โดยการตรวจหัวข้อนี้สามารถตรวจโดยอ้างอิงการตรวจวิเคราะห์ความแรงในหัวข้อถัดไปได้

การตรวจวิเคราะห์ความแรง (assay)

มอโนกราฟเซรุ่มแก่พิษงูจะกำหนดลิมิตขั้นต่ำต่ำสำหรับส่วนประกอบสำคัญ ต่างจากยาสำเร็จรูปชนิดอื่นที่จะกำหนดทั้งลิมิตขั้นต่ำและขั้นสูง วิธีการตรวจวิเคราะห์ความแรงของเซรุ่มแก่พิษงูทุกชนิด จะอ้างไปที่ภาคผนวก biological assay of antivenin ซึ่งจะกล่าวถึงการทดสอบทางชีววิทยาเพื่อหาความแรงของเซรุ่มโดยใช้เทคนิค mouse neutralization test โดยมีการทดสอบเช่นเดียวกับ BP คือทดสอบหาความแรงในการทำลายพิษของเซรุ่มในหนู (mice) โดยนำเซรุ่มของงูแต่ละชนิด



ที่ทราบ median effective dose (ED50)¹ ทำปฏิกิริยากับพิษงูมาตรฐานแต่ละชนิด (venom test dose)² ที่ทราบค่า median lethal dose (LD50)³ แล้วนำส่วนผสมดังกล่าวไปแช่ใน water-bath ที่มีอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที จากนั้นจึงนำส่วนผสมนี้จำนวน 0.5 มิลลิลิตร ฉีดเข้าทางเส้นเลือด (intravenously) ของหนูทดลองแต่ละตัวที่มีน้ำหนัก 18-20 กรัม จำนวนไม่น้อยกว่า 6 ตัว สังเกตอาการและบันทึกจำนวนหนูที่ตายเป็นเวลา 48 ชั่วโมง นำค่าที่ได้มาคำนวณหาค่าความแรงตามหลักทางสถิติ เซรุ่มที่มีประสิทธิภาพจะสามารถป้องกันหนูทดลองจากพิษงูมาตรฐานได้ ตามข้อกำหนดเซรุ่มแก้พิษงูต้องมีความแรงไม่ต่ำกว่าที่ระบุไว้ข้างขวด โดยความแรงของเซรุ่มแก้พิษงูที่สถานเสาวภาผลิต จะระบุข้างขวดว่าเมื่อละลายด้วยน้ำกลั่นสำหรับฉีด 10 มิลลิลิตรแล้ว เซรุ่ม 1 มิลลิลิตร สามารถทำลายพิษงูจำเพาะแต่ละชนิดได้ดังนี้

1. เซรุ่มแก้พิษงูเห่า ทำลายพิษงูเห่าได้ไม่น้อยกว่า 0.60 มิลลิกรัม
2. เซรุ่มแก้พิษงูจงอาง ทำลายพิษงูจงอางได้ไม่น้อยกว่า 0.80 มิลลิกรัม
3. เซรุ่มแก้พิษงูสามเหลี่ยม ทำลายพิษงูสามเหลี่ยมได้ไม่น้อยกว่า 0.60 มิลลิกรัม

¹median effective dose (ED50) เป็นปริมาณเซรุ่มที่แสดงในรูปปริมาตร เช่น มิลลิลิตร ของเซรุ่มที่ไม่ได้เจือจาง ซึ่งเมื่อผสมกับ venom test dose แล้วฉีดเข้าทางเส้นเลือดหรือช่องท้องในหนูถีบจักร ขนาด 18-20 กรัม สามารถป้องกันหนูได้ 50 เปอร์เซ็นต์

²venom test dose เป็นปริมาณพิษงูมาตรฐานในรูปน้ำหนัก mg หรือ µg ที่ใช้ผสมกับเซรุ่มในแต่ละระดับของการเจือจางสำหรับฉีดเข้าในหนูถีบจักรเพื่อใช้ทดสอบเซรุ่ม

³median lethal dose (LD50) คือปริมาณพิษเป็นน้ำหนัก mg หรือ µg เมื่อฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักร ขนาด 18-20 กรัม สามารถฆ่าหนูจำนวน 50 เปอร์เซ็นต์ ภายใน 48 ชั่วโมง



4. เซรุ่มแก้พิษงูแมวเซา ทำลายพิษงูแมวเซาได้ไม่น้อยกว่า 0.60 มิลลิกรัม
5. เซรุ่มแก้พิษงูกะปะ ทำลายพิษงูกะปะได้ไม่น้อยกว่า 1.60 มิลลิกรัม
6. เซรุ่มแก้พิษงูเขียวหางไหม้ ทำลายพิษงูเขียวหางไหม้ได้ไม่น้อยกว่า 0.70 มิลลิกรัม
7. เซรุ่มแก้พิษงูทับสมิงคลา ทำลายพิษงูทับสมิงคลาได้ไม่น้อยกว่า 0.40 มิลลิกรัม
8. เซรุ่มแก้พิษงูระบบโลหิตชนิดรวม ทำลายพิษงูแมวเซาได้ไม่น้อยกว่า 0.60 มิลลิกรัม ทำลายพิษงูกะปะได้ไม่น้อยกว่า 1.60 มิลลิกรัม และทำลายพิษงูเขียวหางไหม้ได้ไม่น้อยกว่า 0.70 มิลลิกรัม
9. เซรุ่มแก้พิษงูระบบประสาทชนิดรวม ทำลายพิษงูเห่าได้ไม่น้อยกว่า 0.60 มิลลิกรัม ทำลายพิษงูจงอางได้ไม่น้อยกว่า 0.80 มิลลิกรัม ทำลายพิษงูสามเหลี่ยมได้ไม่น้อยกว่า 0.60 มิลลิกรัม และทำลายพิษงูทับสมิงคลาได้ไม่น้อยกว่า 0.40 มิลลิกรัม

การวิเคราะห์ความแรงของเซรุ่มนอกจากเทคนิค mouse neutralization test ซึ่งเป็นการทดสอบ *in vivo* test นั้น ปัจจุบันได้มีการศึกษา *in vitro* test โดยใช้เทคนิค Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) และเมื่อเปรียบเทียบกันแล้วพบว่าทั้งสองวิธีมีความสัมพันธ์ไปในทางเดียวกัน นอกจากการใช้เทคนิค ELISA แล้วนักวิเคราะห์ยังมีความพยายามในการพัฒนาเทคนิคอื่นๆ ในการวิเคราะห์หาความแรงของเซรุ่มเพื่อลดการใช้สัตว์ทดลอง ได้แก่ เทคนิค

High-pressure Liquid Chromatography (HPLC) และการใช้ latex agglutination เป็นต้น

ขนาดและวิธีใช้ (usual dose)

เนื่องจากในมอนิกราฟชีววัตถุที่ผ่านมาจะมีหัวข้อ dose ซึ่งเป็นการใช้ชีววัตถุชนิดนั้นๆ ในการรักษาและป้องกันโรค แต่ในตำรับเซรุ่มแก้พิษงูจะใช้คำว่า usual dose แทน เนื่องจากการใช้เซรุ่มต้องดูสถานะของผู้ป่วยแต่ละราย จึงไม่สามารถระบุขนาดการใช้ได้ชัดเจน โดยในมอนิกราฟระบุว่าให้ฉีดเซรุ่มแก้พิษงูชนิดที่ตรงกับงูพิษที่กัด โดยเริ่มแรกให้ฉีดเซรุ่มแก้พิษงูเข้าเส้นโลหิต ประมาณ 20-30 มิลลิลิตร และให้ฉีดซ้ำได้จนกว่าอาการจะดีขึ้น โดยประเมินจากสถานะของผู้ป่วย

การให้เซรุ่มจะไม่มีผลต่ออาการบวมเฉพาะที่หรือการหายใจของบาดแผล โดยทั่วไปเซรุ่มมีประโยชน์อย่างมากถ้าให้ภายใน 4 ชั่วโมงหลังถูกกัด และให้ผลน้อยหากได้รับหลังจากถูกกัด 8 ชั่วโมง หรือไม่อาจคาดหวังผลหากให้เซรุ่มหลังถูกกัด 24 ชั่วโมง ดังนั้นหากประเมินอาการได้แล้วควรให้เซรุ่มในทันที

วิธีการเก็บรักษา (packaging and storage)

หัวข้อการเก็บรักษานับว่ามีความสำคัญมากในเรื่องของวิธีการที่ดีในการผลิตและการเก็บรักษา ยา เพราะมีผลต่อความคงตัวของยา การเสื่อมสภาพของยา สิ่งที่เกี่ยวข้องกับหัวข้อนี้คือ ภาชนะบรรจุ อุณหภูมิในการเก็บรักษา แสงสว่าง และความชื้น ซึ่งจะเหมือนกับ antisera



ทั่วไป จึงไม่ระบุหัวข้อนี้ภายในตำรับเซรุ่มแก้พิษงู แต่จะระบุใน general information ของ antisera โดยระบุว่าตำรับที่เป็นชนิดน้ำจะเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ป้องกันแสงและหลีกเลี่ยงการแช่แข็ง ส่วนตำรับที่เป็นชนิดแห้งเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และป้องกันแสงสำหรับเซรุ่มแก้พิษงูชนิดแห้งที่สถานเสาวภาผลิต กำหนดให้เก็บในที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส

การทดสอบทั่วไป (Test)

การทดสอบเหล่านี้จะอยู่ใน general information ของ antisera เนื่องจากทุกตำรับของ antisera ต้องประเมินความปลอดภัยและควบคุมคุณภาพทางเคมีและฟิสิกส์ให้ได้มาตรฐานก่อนนำมาใช้ เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์นั้นปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ โดยทดสอบหัวข้อต่อไปนี้เป็น การตรวจสอบความเป็นกรดต่าง (pH), การตรวจสอบปริมาณฟีนอล (phenol content), การตรวจสอบปริมาณโปรตีน (protein content), การตรวจสอบสารที่ก่อไข้ (pyrogen test), การตรวจสอบความปราศจากเชื้อ (sterility), การตรวจสอบความเป็นพิษผิดปกติ (abnormal toxicity), และการตรวจหาปริมาณน้ำ (water) โดยจะกล่าวถึงการทดสอบแต่ละหัวข้อดังนี้

การตรวจสอบความเป็นกรดต่าง (pH) ยาที่ฉีดให้ผู้ป่วยต้องมีความเป็นกลาง โดยตำรับเซรุ่มแก้พิษงูเมื่อวัด pH ด้วย pH meter ตามข้อกำหนดของ TP II ต้องมี pH อยู่ระหว่าง 6.0-7.0



การตรวจสอบปริมาณฟีนอล (phenol content) ฟีนอลเป็นสารที่ถูกเติมลงไป ในเซรุ่มเพื่อใช้เป็นสารกันเสีย ป้องกันการปนเปื้อนของเชื้อ โดยจะทำให้เชื้อไม่เจริญเติบโต ตามข้อกำหนดของ TP II ต้องมีปริมาณฟีนอลในตำรับเซรุ่มแก้พิษงูไม่เกิน 0.25 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก เช่นเดียวกับ BP

การตรวจสอบปริมาณโปรตีน (protein content) วิธีการตรวจของ TP II ใช้หลักการและวิธีการเช่นเดียวกับ BP โดยเป็นการตรวจหาปริมาณโปรตีนที่มีอยู่ในเซรุ่ม ซึ่งโกลบูลินที่เป็นตัวยาที่สำคัญก็เป็นโปรตีนชนิดหนึ่ง รวมทั้งโปรตีนอื่นที่หลงเหลือจากขบวนการผลิต การทดสอบทำได้โดยการเผาเพื่อหาปริมาณไนโตรเจน ซึ่งเป็นองค์ประกอบที่สำคัญของโปรตีน เมื่อหาปริมาณไนโตรเจนได้ก็จะนำมาคำนวณเพื่อหาปริมาณโปรตีนที่มีอยู่ในเซรุ่ม ตามข้อกำหนดของ TP II เซรุ่มแก้พิษงูต้องมีปริมาณโปรตีนไม่เกิน 17 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก

การตรวจสอบสารที่ก่อไข้ (pyrogen test) คือการทดสอบว่ายาฉีดนั้นปราศจากสารที่เป็นพิษ และปลอดภัยที่จะนำไปใช้ฉีดให้ผู้ป่วย โดยสารที่เป็นพิษอาจเป็นพวกกรดอะมิโนที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย หรือสารที่เป็นพิษอื่นๆ ที่อาจปะปนเข้าไปในยา สารพวกนี้จะทำให้อุณหภูมิของร่างกายสูงขึ้น คือทำให้สัตว์ทดลองมีไข้ ตามข้อกำหนดของ TP II จะทำการทดสอบเช่นเดียวกับ USP โดยฉีดเซรุ่มเข้าทางเส้นเลือดที่ใบหูของกระต่ายจำนวน 3 ตัว ที่มีน้ำหนักไม่น้อยกว่า 1.5 กิโลกรัม วัดอุณหภูมิก่อนฉีดเซรุ่มไม่น้อยกว่า 30 นาที เพื่อใช้เป็นอุณหภูมิควบคุม โดยกระต่ายแต่ละกลุ่มต้องมีอุณหภูมิที่วัดได้ก่อนฉีดเซรุ่มแตกต่างกัน



ไม่เกิน 1 องศาเซลเซียส และแต่ละตัวต้องมีอุณหภูมิที่อนคืดไม่มากกว่า 39.8 องศาเซลเซียส ใช้เซรุ่ม 1 มิลลิลิตรต่อน้ำหนักตัวกระต่าย 1 กิโลกรัม แล้วบันทึกอุณหภูมิกระต่ายหลังคืดเซรุ่มเป็นระยะๆ ทุก 30 นาที เมื่อครบ 3 ชั่วโมงต้องไม่พบว่ามีการตายตัวใดอุณหภูมิเพิ่มขึ้นกว่าตอนเริ่มคืดเกิน 0.5 องศาเซลเซียส จึงจะผ่านการทดสอบ แต่หากกระต่ายตัวใดมีอุณหภูมิเกิน 0.5 องศาเซลเซียส ให้ทำการทดสอบซ้ำโดยใช้กระต่ายเพิ่มอีก 5 ตัว เมื่ออ่านผลโดยพิจารณารวมกับผลการทดสอบครั้งแรกแล้ว ต้องมีการตายไม่เกิน 3 ใน 8 ตัว มีอุณหภูมิเพิ่มขึ้นแต่ละตัวเท่ากับหรือมากกว่า 0.5 องศาเซลเซียส และมีอุณหภูมิที่เพิ่มขึ้นของกระต่ายทั้งหมด 8 ตัวรวมกันไม่เกิน 3.3 องศาเซลเซียส ตัวอย่างนั้นจึงผ่านมาตรฐานการตรวจสอบสารก่อไข้ของ TP II

การตรวจสอบความปราศจากเชื้อ (sterility) เป็นการตรวจสอบหาความปราศจากเชื้อในเซรุ่ม เพื่อป้องกันการติดเชื้อของผู้ป่วย ใน TP II กำหนดให้ใส่เซรุ่มลงในอาหารเลี้ยงเชื้อ 2 ชนิด คือ fluid thioglycollate medium และ soybean-casein digest medium เพื่อตรวจหาเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราตามลำดับ จากนั้นนำอาหารเลี้ยงเชื้อ fluid thioglycollate medium ไปบ่มที่อุณหภูมิ 30-35 องศาเซลเซียส ส่วนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด soybean-casein digest medium ไปบ่มที่อุณหภูมิ 20-25 องศาเซลเซียส อาหารเลี้ยงเชื้อทั้ง 2 ชนิด ก่อนนำมาใช้ต้องตรวจสอบก่อนว่าเป็นอาหารที่มีคุณภาพซึ่งจุลินทรีย์สามารถเพิ่มจำนวนได้ดี โดยทดสอบอาหารเลี้ยงเชื้อนั้นกับจุลินทรีย์มาตรฐาน ได้แก่ *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium*



sporogenes สำหรับทดสอบ fluid thioglycollate medium และเชื้อ *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* และ *Aspergillus niger* สำหรับทดสอบ soybean-casein digest medium เมื่อเพาะเชื้อมาตรฐานเหล่านี้ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่จะใช้และเชื้อขึ้นดีแสดงว่าอาหารเลี้ยงเชื้อมีคุณภาพดี จึงนำไปใช้ตรวจสอบหาความปราศจากเชื้อได้ ในการทดสอบใช้เวลาอ่านผลอย่างน้อย 14 วัน เชื้อรุ่มแก่พิษงูที่ผ่านการตรวจจะต้องไม่พบเชื้อใดๆ ขึ้นในอาหารเลี้ยงเชื้อทั้ง 2 ชนิด โดยการทดสอบนี้มีหลักการและการแปลผลไม่แตกต่างจาก BP

การตรวจสอบความเป็นพิษผิดปกติ (abnormal toxicity) เป็นการตรวจสอบความปลอดภัยของเซรุ่มเพื่อไม่ให้เกิดพิษกับผู้ป่วย มีหลักการคือเมื่อสัตว์ทดลองได้รับสารซึ่งเป็นส่วนประกอบของซีรัมฉีดเข้าไปในร่างกาย หากสารนั้นมีองค์ประกอบของสารที่เป็นพิษ (toxic substance) อยู่ จะส่งผลกระทบต่อสุขภาพร่างกายของสัตว์ทดลอง ทำให้มีอาการเจ็บป่วยหรือตายได้ ตามข้อกำหนดของ TP II กำหนดให้ฉีดเซรุ่มแก่พิษงูจำนวน 1 dose หรือไม่เกิน 1 มิลลิลิตร เข้าช่องท้องหนูถีบจักรที่มีน้ำหนัก 17-22 กรัม จำนวน 5 ตัว และฉีดเซรุ่มแก่พิษงูจำนวน 1 dose หรือไม่เกิน 5 มิลลิลิตร เข้าช่องท้องหนูตะเภาน้ำหนัก 250-350 กรัม จำนวน 2 ตัว ซึ่งน้ำหนักและสังเกตอาการทุกวันเป็นเวลา 7 วัน ตามข้อกำหนด สัตว์ทดลองทั้ง 2 ชนิดจะต้องมีชีวิตตลอดเวลา สังเกตผล และต้องมีสุขภาพสมบูรณ์ น้ำหนักต้องเพิ่มขึ้นเมื่อสิ้นสุดการทดลอง โดยเปรียบเทียบน้ำหนักกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำเกลือแทนเซรุ่ม และต้องไม่แสดงอาการอย่างหนึ่งอย่างใดว่าเกิดจากพิษของ



เซรุ่มที่ทดสอบ จึงจะถือว่าเซรุ่มนั้นผ่านการตรวจความเป็นพิษ โดย การทดสอบนี้ มีหลักการและการแปลผลไม่แตกต่างจาก BP

การตรวจหาปริมาณน้ำ (water) เป็นการทดสอบเพื่อประโยชน์ในการเก็บรักษาคุณภาพของเซรุ่ม การตรวจสอบหัวข้อนี้จะกำหนดให้ทดสอบเฉพาะเซรุ่มที่เป็นชนิดแห้ง โดยใน TP II ได้แก้ไขชื่อหัวข้อการทดสอบจาก determination of moisture content เป็น water เนื่องจากมีหลักการทดสอบเช่นเดียวกัน ได้แก่ วิธีของ Karl Fischer Method หากมอโนกราฟใดใช้วิธีการในการหาปริมาณน้ำแตกต่างไปจากที่กำหนดไว้ในภาคผนวกก็สามารถทำการทดสอบได้โดยระบุวิธีการไว้ในมอโนกราฟนั้นๆ สำหรับเซรุ่มแก้พิษชนิดแห้ง กำหนดให้มีปริมาณน้ำในผลิตภัณฑ์ได้ไม่เกิน 3 เปอร์เซ็นต์ หากมีปริมาณน้ำเกินกว่าที่กำหนดจะบ่งบอกถึงความไม่คงตัวของเซรุ่ม



สรุป

ในตำรายาของประเทศไทยฉบับพิมพ์ครั้งที่ 2 ได้บรรจุข้อกำหนดมาตรฐานมอโนกราฟเซรุ่มแก้พิษงูไว้ 9 ตัวรับ โดยได้ปรับแก้ไขชื่อตัวรับ และชื่อวิทยาศาสตร์ของงูให้สอดคล้องกับสายพันธุ์ที่นำพิษมาใช้ผลิตเซรุ่มแก้พิษงูในปัจจุบัน นอกจากนี้ยังเพิ่มชื่อตัวรับเป็นภาษาไทยเพื่อความสะดวกในการจดจำและนำเซรุ่มมาใช้ได้อย่างถูกต้องแม่นยำขึ้น อย่างไรก็ตามข้อกำหนดที่กล่าวมานี้ เป็นมาตรฐานที่ใช้ตัดสินคุณภาพของเซรุ่มแก้พิษงูที่จำหน่ายในประเทศไทยโดยความเห็นชอบของคณะกรรมการด้านชีววัตถุ ภายใต้การพิจารณารับรองของคณะกรรมการจัดทำตำรายาของประเทศไทย โดยได้พิจารณาระบุข้อกำหนดต่างๆ ให้สอดคล้องกับสภาพแวดล้อม และได้ปรับปรุงวิธีการวิเคราะห์ให้เหมาะสมกับสภาวะและศักยภาพของโรงงานผลิตยาในประเทศไทยเป็นหลัก ดังนั้นเซรุ่มที่ผลิตได้เมื่อผ่านการทดสอบทุกหัวข้อจะเป็นเซรุ่มที่มีคุณภาพและสามารถช่วยชีวิตผู้ที่ถูกงูกัดได้อย่างปลอดภัย หากได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที



ข้อแนะนำสำหรับผู้ป่วย

สำหรับผู้ป่วยเมื่อถูกกัด สิ่งแรกที่ต้องทำหากเป็นไปได้คือการพิจารณาว่าถูกพิษกัดหรือไม่และเป็นชนิดใด เพราะจะเป็นข้อบ่งชี้ในการรักษาและการเลือกใช้เซรุ่มแก้พิษ นอกจากนี้จะเป็นประโยชน์ต่อแพทย์ผู้ให้การรักษาในการพิจารณาใช้เซรุ่มซึ่งขึ้นกับอาการและอาการแสดงของผู้ได้รับพิษว่ามากหรือน้อยเพียงใด อาการและอาการแสดงดังกล่าวจึงมักสัมพันธ์กับเวลาของการได้รับพิษและเวลาที่ได้รับการรักษาเสมอ นอกจากนี้ปัจจัยสำคัญซึ่งแพทย์ผู้รักษาต้องพึงระวังก่อนการใช้เซรุ่มแก้พิษคือ ความเสี่ยงต่อการแพ้เซรุ่มที่ให้ เนื่องจากเกือบครึ่งหนึ่งของผู้ที่ได้รับเซรุ่มจะเกิดการแพ้ แม้ส่วนใหญ่จะไม่รุนแรงพอแก้ไขได้ แต่บางรายจะแพ้รุนแรงเช่นการหายใจล้มเหลว ความดันเลือดต่ำจนช็อกหมดสติถึงเสียชีวิต จึงต้องมีการเตรียมการรักษาอาการแพ้ไว้ด้วย อีกทั้งการทดสอบการแพ้ล่วงหน้าก่อนให้เซรุ่มบางครั้งก็ไม่มีประโยชน์เนื่องจากผลการทดสอบไม่มีความสัมพันธ์กับผลที่เกิดขึ้นจริงหลังการให้เซรุ่ม

แม้ว่าในปัจจุบันมีเซรุ่มแก้พิษที่มีคุณภาพตามเกณฑ์ตำรับให้ผู้ป่วยที่ถูกกัดได้ใช้ แต่สิ่งที่ดีที่สุดก็คือการหลีกเลี่ยงและป้องกันไม่ให้เกิดถูกกัด แต่จะได้ผลมากน้อยแค่ไหนขึ้นอยู่กับเวลา สถานที่ และโอกาส โดยปกติแล้วนิสัยของงูจะไม่เลื้อยมากัดหรือทำร้ายมนุษย์โดยตรง พิษของงูมีไว้เพื่อจับสัตว์เป็นอาหาร นิสัยของงูจะกลัวคนเช่นเดียวกับคนก็กลัวงูส่วนใหญ่คนถูกกัดจะเป็นไปโดยบังเอิญ เช่น เหยียบงู หรือ



เข้าใกล้งู โดยธรรมชาติงูกัดคนเป็นการป้องกันตัวเอง (defensive mechanism) ดังนั้นขอแนะแนวทางป้องกันงูกัดดังนี้

1. เมื่อต้องเดินทางไปในป่าหรือทุ่งหญ้า ทุ่งนา ควรสวมกางเกงขายาว สวมรองเท้าหุ้มข้อ และสวมหมวก เพื่อป้องกันส่วนของร่างกายที่อาจถูกงูกัด ขณะเดินทางควรถือไม้พาดแกว่งไปมาเพื่อให้เกิดเสียงหรือแรงสะเทือนช่วยไล่งูให้หนีไปก่อนที่เราจะเข้าไปใกล้ตัวงู

2. หลีกเลี่ยงการเดินทางในป่าหรือท้องทุ่งเวลาพลบค่ำ หรือกลางคืน หากจำเป็นควรแต่งกายป้องกันตัวให้รัดกุม และมีไฟฉายส่องสว่างที่เพียงพอ

3. หลีกเลี่ยงการเดินทางในช่วงเวลาที่งูออกหากิน เช่น เวลาพลบค่ำ เวลาฝนตกปรอยๆ อาจมีกบหรือเขียดที่เป็นอาหารของงูมาก เป็นช่วงเวลาที่มิงูชุกชุม

4. ระมัดระวังเมื่อต้องเข้าไปในบริเวณกองไม้ โพงไม้ ใต้ถุนบ้าน หรือที่มีตอสงบซึ่งงูชอบหลบอาศัย

5. ในกรณีที่ต้องเดินทางไปในพื้นที่ที่มีงูชุกชุม อาจจำเป็นต้องเตรียมเซรุ่มแก้พิษงูไปด้วย

6. บ้านที่มีสวน มีไม้เลื้อย มีกองไม้ หรือกองวัสดุที่ไม่ได้ใช้ ควรดูแลรักษาให้เป็นระเบียบเรียบร้อยเพื่อไม่ให้งูเข้ามาอยู่อาศัย



การปฐมพยาบาลเบื้องต้นเมื่อถูกงูกัด

การปฐมพยาบาลก่อนมาโรงพยาบาล

วัตถุประสงค์ของการปฐมพยาบาลผู้ป่วยก่อนมาโรงพยาบาล เพื่อลดหรือชะลอการแทรกซึมของพิษงู และช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้น โดย

1. พยายามให้บริเวณที่ถูกงูกัดเคลื่อนไหวน้อยที่สุด โดยเฉพาะอวัยวะส่วนที่ถูกงูกัดจะชะลอการซึมของพิษงูเข้าสู่ร่างกายได้ โดยวางอวัยวะส่วนนั้นให้ต่ำหรือระดับเดียวกับหัวใจ

2. ล้างแผลด้วยน้ำสะอาดหรือน้ำสบู่ **ห้าม** กรีด ตัด ดูด จี้ไฟ หรือพอกยาบริเวณแผลที่ถูกงูกัด เนื่องจากอาจทำให้มีการติดเชื้อได้ และควรบีบเลือดให้ออกจากแผลมากที่สุดเท่าที่จะทำได้ แต่ไม่ควรใช้ปากดูดเพราะอาจเกิดอันตรายร้ายแรงต่อผู้ดูด

3. ใช้เชือก หรือผ้าขนาดประมาณนิ้วก้อย รัดเหนือและใต้แผลที่ถูกกัดประมาณ 3 นิ้วมือ และรัดให้แน่นพอควร โดยให้สอดนิ้วมือได้ 1 นิ้ว (ทุก 15-20 นาที อาจคลายเชือกหรือสายรัดออกประมาณ 1 นาที จนกว่าจะถึงโรงพยาบาล) การรัดแน่นเกินไปอาจทำให้บวมและเนื้อตายมากขึ้น

4. ให้ยาแก้ปวดได้ แต่ห้ามใช้ยาที่มีฤทธิ์แอลกอฮอล์ ยาระงับประสาท ยานอนหลับ ยาดองเหล้า

5. นำผู้ป่วยส่งโรงพยาบาลโดยเร็วที่สุด และนำงูที่กัดมาด้วย ถ้าเป็นไปได้ แต่ไม่จำเป็นต้องเสียเวลาตามหา



การดูแลรักษาเมื่อผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาล

ผู้ป่วยที่ถูกงูกัดเกือบทั้งหมดจะมารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน เมื่อผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาล ให้การดูแลรักษาเบื้องต้น ดังนี้

1. ประเมิน ABC และให้การช่วยเหลือเบื้องต้น: A (Airway), B (Breathing), C (Circulation)

2. ในกรณีที่ผู้ป่วยเอาเชือกรัดเหนือแผลมา ควรคลายเชือกหรือที่รัดออก

3. อธิบายให้ผู้ป่วยหรือญาติคลายความกังวลและอย่าตกใจมาก เนื่องจากมาถึงโรงพยาบาลแล้ว แพทย์พร้อมจะรักษาอาการที่เกิดจากงูพิษกัดได้ ในกรณีที่ยังไม่มีอาการ ให้อธิบายว่างูพิษกัดนั้น พิษงูอาจยังไม่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายจนเกิดอันตรายทันที จำเป็นต้องติดตามสังเกตอาการ และบางรายอาจไม่เกิดภาวะผิดปกติได้

4. ทำความสะอาดบริเวณแผลที่ถูกงูกัดด้วยแอลกอฮอล์ หรือ povidone iodine

5. ชักประวัติ ตำแหน่งที่ถูกงูกัด สถานที่ที่ถูกงูกัด ชนิดของงูหรือการนำซากงูมา เวลาที่ถูกงูกัดหรือระยะเวลาก่อนมาถึงโรงพยาบาล ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการหลังถูกงูกัด อาการที่เกิดขึ้น

6. ตรวจร่างกาย โดยพิจารณาสัญญาณชีพ รอยเขียว และขนาดบริเวณแผลที่ถูกงูกัด ตรวจระบบประสาทในกรณีที่สงสัยงูที่มีพิษต่อระบบประสาท ตรวจหาภาวะเลือดออกผิดปกติ หรือเลือดออกจากส่วนต่างๆ ของร่างกายในกรณีที่สงสัยงูที่มีพิษต่อระบบเลือด โดยตรวจทางห้องปฏิบัติการ



ข้อบ่งชี้การให้เซรุ่ม

ไม่จำเป็นต้องให้เซรุ่มแก่พิษงูแก่ผู้ป่วยที่ถูกงูพิษกัดทุกราย พิจารณาให้เฉพาะในรายที่ผู้ป่วยมีอาการเกิดขึ้นทั่วร่างกายซึ่งบ่งว่าพิษงูเข้าสู่กระแสเลือด โดยมีข้อสังเกตดังนี้

- สำหรับงูที่มีพิษต่อระบบประสาท ให้เซรุ่มเมื่อมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงเริ่มแรกคือหนังตาตก
- สำหรับงูที่มีพิษต่อระบบเลือด ให้เซรุ่มเมื่อมีภาวะเลือดออกผิดปกติ หรือ venous clotting time (VCT) นานกว่า 20 นาที
- ภาวะไตวายเฉียบพลัน ในรายที่ถูกงูแมวเซากัด

ปริมาณเซรุ่มที่ใช้

ขึ้นอยู่กับชนิดของงูพิษ และความรุนแรงของอาการ ขนาดที่ใช้จะเท่ากันทั้งในผู้ป่วยผู้ใหญ่และผู้ป่วยเด็ก

วิธีการบริหารเซรุ่ม

ควรทำการทดสอบว่าผู้ป่วยจะแพ้เซรุ่มหรือไม่ โดยผสมเซรุ่มในน้ำเกลือปกติ (NSS) หรือ 5% dextrose in 1/2 NSS ให้เป็น 100-200 มิลลิลิตร ขึ้นอยู่กับน้ำหนักตัวของผู้ป่วย และความต้องการสารน้ำ โดยช่วงแรกให้หยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ เพื่อสังเกตอาการข้างเคียงที่เกิดจากการแพ้เซรุ่ม หากไม่มีอาการอะไรสามารถให้เร็วขึ้นให้หมดภายใน 30 นาที - 1 ชั่วโมง แล้วจึงตามด้วยเซรุ่มขนาดรักษาต่อไป



การป้องกันปฏิกิริยาต่อเซรุ่มแก้พิษงู

- การทดสอบปฏิกิริยาต่อเซรุ่มแก้พิษงูอาจไม่จำเป็นต้องทำ เนื่องจากขณะนี้ได้มีการพัฒนาการเตรียมได้เซรุ่มแก้พิษงูที่มีความบริสุทธิ์ค่อนข้างสูง และการทดสอบทางผิวหนัง เพื่อทำนายว่าผู้ป่วยจะแพ้เซรุ่มหรือไม่นั้น ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจริง ภายหลังให้เซรุ่ม เนื่องจากเป็นปฏิกิริยาการแพ้จากการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ ไม่ใช่เกิดจากอิมมูโนโกลบูลินอี (IgE)

- ต้องเตรียมยาแก้แพ้เซรุ่มแก้พิษงูไว้ก่อนเสมอ โดยใช้ adrenalin 1:1,000 ขนาด 0.5 มิลลิลิตร สำหรับผู้ใหญ่ หรือ 0.01 มิลลิลิตร ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม สำหรับเด็ก ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือเข้ากล้ามเนื้อ เมื่อเกิดปฏิกิริยาแพ้เซรุ่ม นอกจากนี้อาจให้ยาต้านฮีสตามีนร่วมด้วย

- การให้ยาต้านฮีสตามีนหรือคอร์ติโคสเตียรอยด์ก่อนการให้เซรุ่มแก้พิษงูไม่สามารถป้องกันการเกิดปฏิกิริยาแพ้เซรุ่มได้



คำขอบคุณ

ผู้เขียนขอขอบคุณ ภาณุ. โรจนา โกวิทวัฒน์พงศ์ ผู้อำนวยการสำนักยาและวัตถุเสพติด ภาณุ. มาลี บรรจบ ผู้อำนวยการสถาบันวิจัยสมุนไพร นางธีรนาถ จิระไพศาลพงศ์ ผู้อำนวยการกองชีววัตถุ ภาณุ. นันทนา สิทธิชัย เกสัชกร 9 วช นางวิษชุดา จริยะพันธุ์ นักวิทยาศาสตร์การแพทย์ 8 วช และ น.สพ.มนตรี เขียวบำรุงเกียรติ หัวหน้าสวนงู สถานเสาวภา สภากาชาดไทย ที่สนับสนุนการดำเนินงาน และเผยแพร่หนังสือเล่มนี้

ບຸຣຸນາບຸກສຸ

1. Banded krait antivenin (package insert). Patumwan (Bangkok): Queen Saovabha Memorial Institute; 2005.
2. British Pharmacopoeia Commission. Vol. II. London: Her Majesty's Stationery Office; 1980. p. 863-4.
3. British Pharmacopoeia Commission. Vol. II. London: Her Majesty's Stationery Office; 1988. p. 1044-5.
4. British Pharmacopoeia Commission. Vol. III. London: Her Majesty's Stationery Office; 2008. p. 3213-4.
5. Brunda G, Sashidhar RB, Sarin RK. Use of egg yolk antibody (IgY) as an immunoanalytical tool in the detection of Indian cobra (*Naja naja naja*) venom in biological samples of Forensic origin. *Toxicon* 2006;48:183-94.
6. Brunda G, Sashidhar RB. Epidemiological profile of snake-bite case from Andhra Pradesh using immunoanalytical approach. *Indian J Med Res* 2007;125:661-668.
7. Burnouf Th, Griffiths E, Padilla A, Seddik S, Stephano MA, Gutiérrez J-M. Assessment of the viral safety of antivenoms fractionated from equine plasma. *Biologicals* 2004;32:115-128.
8. Chander R, Natra M, Singh D, Kumar Y, Rawat S, Kumar S. A new in-vitro agglutination technique for potency estimation of antisnake venom serum [ASVS]. *Toxicon* 2006;48:1011-1017.



9. Chang CC. The action of snake venoms on nerve and muscle. In : Lee CY, editor. Snake Venoms. Berlin: Springer Press;1979. p. 309-76.
10. Chanhom L, Wongtongkam N, Khoo O, Pakmanee N, Omorisatoh T, Sitprijia V. Genus specific neutralization of Bungarus snake venoms by Thai Red Cross banded krait antivenom. J Nat Toxin 1999;8:135-40.
11. Chanhom, L. Catalogue of the herpetological collection of the Queen Saovabha Memorial Institute, Thai Red Cross Society, Bangkok. Part I. Snakes (except Elapidae and Viperidae). Bullentin of the Maryland Herpetological Society 2001;37(2): 49-72.
12. Chaosirikul S. Severe neurotoxic envenoming by Mylayan krait: 1 case report. Med J Srisaket Surin Buriram Hosp 1993;8:230-9.
13. Chippaux JP. Snake-bites: appraisal of the global situation. Bull WHO 1998;76(5):515-524.
14. Coagulation. [Online]. 2008 [cited 2008 Feb 10]; [1 screen]. Available from: URL:<http://www.en.wikipedia.org/wiki/Coagulation>.
15. Cobra antivenin (package insert). Patumwan (Bangkok): Queen Saovabha Memorial Institute; 2005.

16. David P, Cox MJ, Pauwels OSG, Chanhome L, Thirakhupt K. When a bookreview is not sufficient to say all: an In-depth analysis of a recent book on the snakes of Thailand, with an updated checklist of the snakes of the Kingdom. *The Natural History Journal of Chulalongkorn University* 2004;4(1):47-80.
17. dos Santos MC, D'Império Lima MR, Furtado GC, Colletto GM, Kipnis TL, Dias da Silva W. Purification of F(ab)² anti-snake venom by caprylic acid: a fast method for obtaining IgG fragments with high neutralization activity, purity and yield. *Toxicon* 1989;27:297-303.
18. European Pharmacopoeia, 2nd ed. (Pt II). Council of Europe Maisonneuve S.A.; 1982. p. 145/1-145/3.
19. European Pharmacopoeia, 5th ed. Vol. I. Council of Europe, Starsbourg; 2005. p. 806.
20. Fry BG, Wickramaratna JC, Hodgson WC, Winkel K, Wuster W. Effectiveness of snake antivenom: species and regional venom variation and its clinical impact. *J Toxicol Toxin Rev* 2003;22(1): 23-34.
21. Ganthavorn S. Toxicities of Thailand snake venoms and neutralization capacity of antivenin. *Toxicon* 1969;7(3):239-41.
22. Gutiérrez JM, Rojas G, Lomonte B. Gene JA, Chaves F, Alvarado J, Rojas E. Standardization of assays for testing the neutralizing ability of antivenoms. *Toxicon* 1990;28:1127-9.



23. Harms AJ. The purification of antitoxic plasmas by enzyme treatment and heat denaturation. *Biochem J* 1948;42:390-97.
24. Hutton RA, Warrell DA. Action of snake venom components on the haemostatic system. *Blood Reviews* 1993;7:176-89.
25. Indian Pharmacopoeia-Vol. II. New Delhi: Ministry of Health & Family Welfare; 1996. p. 678-9.
26. Jean-Philippe Chippaux, Goyffon M. Production and use of snake antivenin. In : Anthony T. Tu, editor. *Reptile venoms and toxins : Handbook of natural toxins Vol. 5, Section 17*. Colorado: Marcel dekker, Inc. 1992. p. 529-55.
27. Joseph AP, Charles GS. CroFabTM total anti-venom activity measured by SE-HPLC, and anti-PLA₂ activity assayed *in vitro* at Physiological pH. *Toxicon* 2007;49:845-54.
28. King cobra antivenin (package insert). Patumwan (Bangkok): Queen Saovaba Memorial Institute; 2005.
29. Krifi MN, El Ayeb M, Dellagi K. The improvement and standardization of antivenom production in developing countries: Comparing antivenom quality, therapeutical, efficiency, and cost. *J Venom Anim Toxins* 1999;5(2):128-41.
30. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 1970;227:680-5.

31. Laothong C, Sitprija V. Decreased parasympathetic activities in Malayan krait (*Bungarus candidus*) envenoming. *Toxicon* 2001; 39:1353-7.
32. Lomonte B, Leon G, Hanson LA. Similar effectiveness of Fab and F(ab)² antivenoms in the neutralization of hemorrhagic activity of *Vipera berus* snake venom in mice. *Toxicon* 1996;34: 1197-202.
33. Malayan krait antivenin (package insert). Patumwan (Bangkok): Queen Saovaba Memorial Institute; 2005.
34. Malayan pit viper antivenin (package insert). Patumwan (Bangkok): Queen Saovaba Memorial Institute; 2005.
35. Mitrakul C. Effects of five Thai snake venoms on coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation. *Southeast Asian J Trop Med Publ Heath* 1979;10:266-75.
36. Morais JF, de Freitas MC, Yamaguchi IK, dos Santos MC, da Silva WD. Snake antivenoms from hyperimmunized horses: comparison of the antivenom activity and biological properties of their whole IgG and F(ab)² fragments. *Toxicon* 1994;32:725-34.
37. Moran NF, Newman WJ, Theakston RD, Warrell DA, Wilkinson D. High incidence of early anaphylactoid reaction to SAIMR polyvalent snake antivenom. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92(1):69-70.



38. New RR, Theakston RD, Zumbuehl O, Iddon D, Friend J. Liposomal immunization against snake venoms. *Toxicon* 1985;23:215-9.
39. Pochanugool C, Limthongkul S, Wilde H. Management of Thai cobra bites with a single bolus of antivenin. *Wilderness Environ Med* 1997; 8(1):20-3.
40. Pochanugool C, Wilde H, Bhanganada K, Chanhome L, Cox MJ, Chaiyabutr N, *et al.* Venomous snakebite in Thailand. II: clinical experience. *Mil Med* 1998;163:318-23.
41. Polyvalent hematotoxic antivenin (package insert). Patumwan (Bangkok): Queen Saovaba Memorial Institute; 2005.
42. Polyvalent neurotoxic antivenin (package insert). Patumwan (Bangkok): Queen Saovaba Memorial Institute; 2005.
43. Pope CG. The action of proteolytic enzymes of the antitoxins and proteins of immune plasma. I. The digestion of the proteins. *Brit J Exp Path* 1939;20:132-49.
44. Ramathibodi Poison Center, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University. งูพิษ. [Online]. 2003 [cited 2008 Mar 5]; [6 screens]. Available from: URL: <http://www.ra.mahidol.ac.th/poisoncenter/pois-cov/snake.html>.
45. Rawat S, Laing G, Smith DC, Theakston D, Landon J. A new antivenom to treat eastern coral snake (*Micrurus fulvius fulvius*) envenoming. *Toxicon* 1994;32:185-90.

46. Reid HA. Antivenom reactions and efficacy. *Lancet* 1980;1:1024-5.
47. Rial A, Morais V, Rossi S, Massaldi H. A new ELISA for determination of potency in snake antivenoms. *Toxicon* 2006;48:462-6.
48. Rojas G, Espinoza M, Lomonte B, Gutiérrez JM. Effect of storage temperature on the stability of the liquid polyvalent antivenom produced in Costa Rica. *Toxicon* 1990;28:101-5.
49. Runsiwongse J, Ratanabanangkoon K. Development of an ELISA to assess the potency of horse therapeutic antivenom against Thai cobra venom. *J Immunol Methods* 1991;136:37-40.
50. Russell FE. Snake venom immunology: historical and practical considerations. *J Toxicol Toxin Rev* 1989;7:1-82.
51. Russell's viper antivenin (package insert). Patumwan (Bangkok): Queen Saovaba Memorial Institute; 2005.
52. Sells PG, Laing GD, Theakston RD. An in vivo but insensate model for the evaluation of antivenoms (ED_{50}) using fertile hens' eggs. *Toxicon* 2001;39:665-8.
53. Sjostrom L, al-Abdulla IH, Rawat S, Smith DC, Landon J. A comparison of ovine and equine antivenoms. *Toxicon* 1994; 32:427-33.
54. Sunthornandh P, Ratanabanangkoon K. A comparative study of three vehicles on antibody responses against elapid snake neurotoxin immunogens. *Toxicon* 1994;32:561-71.



55. Sutherland SK. Serum reactions. An analysis of commercial antivenoms and a possible role of anticomplementary activity in *de novo* reactions of antivenoms and toxins. *Med J Aust* 1977; 1:613-5.
56. Swaroop S, Grab B. Snake bite mortality in the world. *Bull WHO* 1954;10:35-76.
57. Thai Pharmacopoeia. Vol. I (Pt 2). Bangkok: Department of Medical Sciences; 1993. p. 1440-43.
58. Theakston RD, Warrell DA, Griffith E. Report of a WHO workshop on the standardization and control of antivenoms. *Toxicon* 2003; 41(5): 541-57.
59. The Japanese Pharmacopoeia. Fifteenth edition. Tokyo: The Ministry of Health, Labour and Welfare; 2006. p. 716,841
60. The Pharmacopoeia of Japan. Ninth edition. Tokyo: Society of Japanese Pharmacopoeia Yakuji Nippo, LTd.; 1981. p. 946-7, 1302.
61. The Pharmacopoeia of Japan. Tenth edition. Tokyo: Society of Japanese Pharmacopoeia Yakuji Nippo, LTd; 1981. p. 946-7,1302.
62. The United States Pharmacopoeia The National Formulary. 16th ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc.; 1960. p. 185-6.

63. The United States Pharmacopeia The National Formulary. 20th ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Inc.; 1980. p. 52-53.
64. The United States Pharmacopeia The National Formulary. 21st ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Inc.; 1985. p. 72-73.
65. The United States Pharmacopeia The National Formulary. 31st ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Inc.; 2008. p. 1438.
66. Trishananarda M. Incidence, clinical manifestation and general management of snake bite. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1979;10:248-50.
67. Wany SM, Bruno GP, Celia FB, David TV, Carlos C-O. Determination of the neutralizing potency of horse antiothropic and anticrotalic antivenoms in blood samples collected on filter paper. Toxicon;39:1607-9.
68. Warrell DA, Looareesuwan S, White NJ, Theakston RD, Warrell MJ, Kosakarn W, *et al.* Severe neurotoxic envenoming by the Malayan krait *Bungarus candidus* (Linnaeus): response to antivenom and anticholinesterase. Br Med J (Clin Res Ed) 1983; 286:678-80.



69. White-lipped green pit antivenin (package insert). Patumwan (Bangkok): Queen Saovaba Memorial Institute; 2005.
70. World Health Organization. Progress in characterization of venomsm and standardization of antivenoms. WHO Technical Report Series 58. Geneva: World Health Organization; 1981.
71. Yang JY, Hui H, Lee AC. Severe coagulopathy associated with white-lipped green pit viper bite. Hong Kong Med J 2007; 13(5):392-5.
72. กองชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. ศูนย์ข้อมูลชีววัตถุ ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับชีววัตถุ เรื่อง Snake antivenin [ออนไลน์]. 2547; [สืบค้น 14 ก.พ. 2551];[1 หน้า]. เข้าถึงได้ที่ http://webdb.dmsc.moph.go.th/ifc_bio/gen_know/mainfram1.asp
73. กองระบาดวิทยา สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค. กรุงเทพมหานคร: องค์การทหารผ่านศึก; 2549.
74. ธีรนาถ จิระไพศาลพงศ์. การควบคุมคุณภาพชีววัตถุ การประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของวัคซีน. ว กรมวิทย์ พ 2542; 91-98.
75. นันทนา สิทธิชัย. การพัฒนาตำรายาของประเทศไทย. สารตำรายา 2542;7(1):1-12.
76. บุญเยี่ยม ทุมวิภาต, วิโรจน์ นุตพันธุ์, บรรณานิการ. การรักษาผู้ป่วยถูกงูพิษกัดและงูพิษในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: พิชเนต; 1982 (2525).



77. ไพบูลย์ จินตกุล. บรรณานิการ. งูพิษในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: มติชน; 2547.
78. มุกดา ตฤณานนท์, ศรชัย หล่ออารีย์สุวรรณ, บรรณานิการ. คู่มือการรักษานักสัตวแพทย์. กรุงเทพฯ : องค์การเภสัชกรรม; 2534.
79. เรวดี วงศาโรจน์. หลักการจําทำและคำอธิบายตำรายาของประเทศไทย. นนทบุรี : กองวิเคราะห์ยา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์; 2531.
80. วิทยา ศรีดามา, บรรณานิการ. Clinical Practice Guideline ทางอายุรกรรม. กรุงเทพฯ : จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2544.
81. ศรชัย หล่ออารีย์สุวรรณ. การดูแลรักษาผู้ป่วยถูกงูกัด. สารราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ 2545;19(5):18-27.
82. ศันสนีย์ เสนะวงษ์. การปรับสภาวะภูมิคุ้มกัน. ใน: สุทธิพันธ์ สาระสมบัติ. บรรณานิการ. อิมมูโนวิทยา. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: พีทีเอส ชายนท์ เทคโนโลยี จำกัด; 2542. หน้า 370.
83. ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางสัตวแพทย์ สัตวแพทยสภา. หลักสูตรของพิษงูที่พบในประเทศไทย. [ออนไลน์]. 2550; [สืบค้น 14 กพ. 2551]; [17 หน้า]. เข้าถึงได้ที่ URL:<http://www.cce-vet.org/QA2TEST/18510024.doc>.
84. สถานเสาวภา สภากาชาดไทย. การผลิตเซรุ่มแก้พิษงู. ว สุขภาพ 2520;5(9):31-35.
85. สถานเสาวภา สภากาชาดไทย. สนวนงู. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ดอกเบี๊ยะ;2550.



86. สุคนธ์ วิสุทธิพันธ์ และคณะ. สำนักพัฒนาวิชาการแพทย์ กรมการแพทย์กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยถุงงูพิษกัด. กรุงเทพมหานคร: ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2547.
87. สุชัย สุเทพารักษ์. งูพิษกัด. ว เวชศาสตร์สิ่งแวดล้อม 2542;1(1): 18-21.
88. อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์. ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์โรงพยาบาลรามาริบดี. กลไกการห้ามเลือด. [ออนไลน์]. 2545; [สืบค้น 30 กค. 2551];[5 หน้า]. เข้าถึงได้ที่ <http://www.ramacme.org/articles/3-16-207-2108-0411-01/3-16-207-2108-0411-01-003.asp>.





กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

โทร. 0 2951 0000 ต่อ 99156, 99117 โทรสาร 0 2580 5733

www.dmsc.moph.go.th