

คู่มือยาความเสี'ยสูง

กลุ่มงานเภสัชกรรม

โรงพยาบาลจิตเวชนครราชสีมาราชสีมาราชนครินทร์

กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข

คำนำ

คู่มือ ยาความเสี่ยงสูง (High alert drugs) ฉบับนี้ กลุ่มงานเภสัชกรรมได้รวบรวมและจัดทำขึ้นสำหรับงานบริการผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยใน และหน่วยงานที่มีโอกาสใช้ยาในกลุ่มดังกล่าวในผู้ป่วย โดยมีเนื้อหาประกอบด้วยยาความเสี่ยงสูงที่มีใช้ในโรงพยาบาลจิตเวชนครราชสีมาราชสิมาราชนครินทร์ อาการพิษ (Toxicity) การรักษาอาการพิษที่เกิดขึ้น ข้อควรระวังในการใช้ยา ขนาดยาสูงสุดที่ใช้ การตรวจติดตามระหว่างการใช้ยา (monitoring parameters) การควบคุมการกระจายยา และการส่งเสริมความปลอดภัยในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วย ทั้งนี้เพื่อใช้สำหรับเป็นข้อมูลในการดูแลผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่มนี้เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด

กลุ่มงานเภสัชกรรม

โรงพยาบาลจิตเวชนครราชสีมาราชสิมาราชนครินทร์

ครั้งที่ 1 : พ.ศ. 2550

ครั้งที่ 2 : พฤษภาคม 2553

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
คำจำกัดความ	1
แนวทางการกำหนดรายการยาความเสี่ยงสูง	1
รายการยาความเสี่ยงสูง	2
แนวทางการจัดการยาความเสี่ยงสูง	3
โพแทสเซียมคลอไรด์ ชนิดเม็ด (KCl)	6
ลิเทียม คาร์บอเนต (Lithium carbonate)	11
คาร์บามาเซพีน (Carbamazepine)	15
ฟีนโทอิน (Phenytoin)	19
โซเดียม วาเลโปรเอต (Sodium valproate)	23
โคลซาพีน (Clozapine)	26
เอกสารอ้างอิง	30
ภาคผนวก	31

การจัดการยาความเสี่ยงสูง (High-alert drugs)

การจัดการยาความเสี่ยงสูง (High-alert drugs) เป็นข้อกำหนดหนึ่งของการพัฒนาคุณภาพระบบยาเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย ครอบคลุมโรงพยาบาลทุกระดับและทุกประเภท

คำจำกัดความ

ยาความเสี่ยงสูง (High-alert drugs) หมายถึง ยาที่มีความเสี่ยงสูงที่จะก่อให้เกิดอันตรายรุนแรงกับผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญหรือทำให้เสียชีวิตหากมีการใช้ผิดพลาด ความคลาดเคลื่อนที่เกิดขึ้นกับผลิตภัณฑ์เหล่านี้ อาจเกิดขึ้นทั้งบ่อยหรือไม่บ่อยนัก หากแต่ผลที่เกิดขึ้นตามมาจะก่อให้เกิดความสูญเสียที่มากกว่าอย่างชัดเจน สำหรับคำนิยามที่สถาบันรับรองคุณภาพองค์กรสุขภาพ สหรัฐอเมริกา (Joint Commission on Accreditation of Health-care Organization: JCAHO) นำเสนอไว้ในมาตรฐานการทบทวนการจัดการระบบยา คือ “เป็นยาที่เกี่ยวข้องกับความคลาดเคลื่อนทางยาในร้อยละที่สูง และหรือ เหตุการณ์พึงสังวร และเป็นรายการยาที่มีความเสี่ยงสูงในการที่จะใช้ในทางที่ผิด หรือก่อความคลาดเคลื่อนหรือเกิดผลข้างเคียงอื่นๆ

แนวทางการกำหนดรายการยาความเสี่ยงสูง

สถาบันเพื่อความปลอดภัยในการปฏิบัติงานด้านยา (Institute for Safe Medication Practice: ISMP) ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้กำหนดยาความเสี่ยงสูง 19 กลุ่ม ซึ่งจะเน้นการจัดการเชิงระบบในลักษณะเดียวกันในแต่ละกลุ่ม และกำหนดเพิ่มเติมอีก 14 รายการ (ตาราง 1 และ 2)

ตาราง 1 กลุ่มยาที่จัดเป็นยาความเสี่ยงสูง

กลุ่มยาความเสี่ยงสูง

1. Adrenergic agonists, IV (เช่น epinephrine)
 2. Adrenergic antagonists, IV (เช่น propranolol)
 3. Anesthetic agents, general, inhaled and IV (เช่น propofol)
 4. Cardioplegic solutions.
 5. Chemotherapeutic agents, parenteral and oral
 6. Dextrose, hypertonic, 20 % or greater
 7. Dialysis solutions, peritoneal and hemodialysis
 8. Epidural or intrathecal medications.
 9. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (เช่น eptifibatide)
 10. Hypoglycemics, oral
 11. Inotropic medications, IV (เช่น digoxin, milrinone)
 12. Liposomal forms of drugs (เช่น liposomal amphotericin B)
 13. Moderate sedation agents, IV (เช่น midazolam)
 14. Moderate sedation agents, oral, for children (เช่น chloral hydrate)
 15. Narcotics/opiates, IV and oral (including liquid concentrates, immediate- and sustained-release)
 16. Neuromuscular blocking agents (เช่น succinylcholine)
 17. Radiocontrast agents, IV
 18. Thrombolytics/fibrinolytics, IV (เช่น tenecteplase)
 19. Total parenteral nutrition solutions.
-

ตาราง 2 รายการยาที่จัดเป็นยาความเสี่ยงสูง

ยาที่มีความเสี่ยงสูง

1. Amiodarone, IV
2. Colchicine injection.
3. Heparin, low molecular weight injection
4. Heparin, unfractionated, IV
5. Insulin, subcutaneous and IV
6. Lidocaine, IV
7. Magnesium sulfate injection.
8. Methotrexate, oral, non-oncologic use
9. Nesiritide, IV
10. Nitroprusside, sodium, for injection
11. Potassium chloride for injection concentrate. (KCl)
12. Potassium phosphated injection.
13. Sodium chloride injection, hypertonic (more than 0.9% concentration)
14. Warfarin

นอกจากนี้ Schneider และ Hartwig ได้รวบรวมความคลาดเคลื่อนที่เกี่ยวข้องกับยา พบว่ามากกว่าร้อยละ 60 ของความคลาดเคลื่อนที่ได้รับรายงานจะเกี่ยวข้องกับยา 10 กลุ่มด้วยกัน ได้แก่ ยาด้านการติดเชื้อ ทั้งที่เป็นชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำและชนิดรับประทาน ยาในระบบหัวใจและหลอดเลือดทั้งชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำและชนิดรับประทาน ยาแก้ปวดที่เสพติด ยาด้านการแข็งตัวของเลือด ยาทางจิตประสาท ยานัดปริมาณมากที่ให้ทางหลอดเลือด Insulin และยาขับปัสสาวะ

การที่โรงพยาบาลแต่ละแห่งจะกำหนดยาความเสี่ยงสูง สามารถอ้างอิงตามที่เอกสารต่างประเทศระบุ ทั้งนี้ แต่ละโรงพยาบาลจึงควรกำหนดรายการยาความเสี่ยงสูงตามรายงานอุบัติการณ์หรือเหตุการณ์พึงสังวร (Sentinel events) ของแต่ละแห่ง (เหตุการณ์พึงสังวร เป็นประเภทหนึ่งของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเสียชีวิต อันตรายที่รุนแรงต่อร่างกายหรือจิตใจ ส่งผลสัญญาณที่จำเป็นต้องมีการสืบสวน และตอบสนองในทันที เช่น การเสียชีวิตเนื่องจากความคลาดเคลื่อนทางยาหรือการรักษาอื่นๆ การผ่าตัดผู้ป่วยผิดรายหรือผิดส่วนในร่างกาย การเสียชีวิตจากการให้เลือดหรือส่วนประกอบของเลือด เป็นต้น)

สำหรับโรงพยาบาลจิตเวชนครราชสีมาราชสิมาราชนครินทร์ ได้กำหนดยาความเสี่ยงสูงที่ต้องติดตามโดยเภสัชกรได้นำเสนอรายการยาความเสี่ยงสูง (High-Alert Drugs) ในที่ประชุมคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด (Pharmacy & Therapeutic Committee; PTC.) เพื่อหารือร่วมกัน รายการยาที่กำหนดขึ้นมาได้มาจากข้อมูลทางวิชาการว่า เป็นยาที่มี Therapeutic index แคบ ยาที่มีโอกาสในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง และยาที่มีโอกาสพบปัญหาที่รุนแรงจากการใช้ที่ผิดพลาด

รายการยาความเสี่ยงสูงในโรงพยาบาลจิตเวชนครราชสีมาราชสีมาราชนครินทร์ที่ต้องติดตาม มี 6 รายการ ดังต่อไปนี้

ยาที่มี Therapeutic Index แคบ ได้แก่

- Lithium carbonate.
- phenytoin (Dilantin[®], Ditoin[®]) ขนาดใช้ > 300 mg. (Non-Linear Pharmacokinetic)
- Sodium valproate (Depakine[®], Valparin[®])

ยาที่มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ได้แก่

- Carbamazepine (Tegretol[®], Tegretol CR[®]) (SJS-Steven-Johnson-Syndrome; TEN-Toxic-Epidermal-Necrosis)
- Clozapine (Agranulocytosis)

ยาที่มักพบปัญหาบ่อยในต่างประเทศเกี่ยวกับการเข้าถึงยา จนทำให้มีการรายงานอุบัติการณ์การเสียชีวิตจากการบริหารยาผิด เนื่องจากความคลาดเคลื่อนที่เกิดขึ้นในขั้นตอนการเตรียม โดยแพทย์ไม่ได้มีการสั่งใช้ นอกจากนี้ยังพบรายงานความคลาดเคลื่อนที่ถึงแก่ชีวิต จากรูปแบบและขนาดบรรจุที่คล้ายกับยาหลายรายการ และการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยที่มีปัญหาการขับโปแตสเซียม อาจเกิดภาวะโปแตสเซียมสูงและ cardiac arrest ได้ ได้แก่ Potassium chloride (KCl) Injection

แนวทางการจัดการยาความเสี่ยงสูง

การจัดการเชิงระบบ

ในการดำเนินการจัดการยาที่มีความเสี่ยงสูง สามารถวางระบบที่เปรียบเสมือนเป็นปราการ ป้องกันมิให้มีการปฏิบัติที่ปลอดภัยหลุดลอดเป็นอุบัติการณ์หรือหากหลุดรอดจนถึงผู้ป่วย ก็จะต้องมีการจัดการเชิงระบบเพื่อการบรรเทาอาการรุนแรงของอุบัติการณ์ดังกล่าว ปปราการป้องกันดังกล่าวประกอบด้วย การวางระบบเพื่อลดโอกาสเกิดความคลาดเคลื่อน การวางระบบเพื่อสร้างเงื่อนไขในการตรวจสอบความคลาดเคลื่อน และการจัดการเพื่อลดความรุนแรงที่เกิดขึ้นตามมาของอุบัติการณ์

การวางระบบเพื่อลดโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด โรงพยาบาลจิตเวชนครราชสีมาราชสีมาราชนครินทร์ ได้กำหนดระบบเพื่อลดโอกาสในการเกิดความคลาดเคลื่อนดังนี้

- นำระบบ สำเนาคำสั่งการรักษาของแพทย์มาใช้ในการหอยผู้ป่วยใน และนำระบบคอมพิวเตอร์มาใช้ในผู้ป่วยส่งรับยาเดิมทำให้ลดโอกาสในการถ่ายทอดคำสั่งยาผิดพลาด
- กำหนดให้เภสัชกร หรือเจ้าพนักงานเภสัชกรรมที่ผ่านการฝึกอบรมเรื่องยาความเสี่ยงสูงแล้วเป็นผู้ที่ทำหน้าที่จ่ายยาให้กับผู้ป่วย หรือญาติ พร้อมทั้งทำหน้าที่ตรวจสอบความถูกต้องของยาที่จ่าย และติดตามสัญญาณที่บ่งบอกถึงโอกาสการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

- กำหนดห้ามการสำรองยาความเสี่ยงสูงในหอผู้ป่วยในเพื่อให้การหยิบใช้ต้องผ่านระบบการตรวจสอบซ้ำทุกครั้ง
- จัดทำคู่มือยาที่มีความเสี่ยงสูง (High alert drug) ไว้ประจำทุกหอผู้ป่วย และงานบริการผู้ป่วยนอก ซึ่งมีเนื้อหาประกอบด้วยอาการพิษ (toxicity) การรักษาอาการพิษที่เกิดขึ้น ข้อควรระวังในการใช้ยา ขนาดยาสูงสุดที่ใช้ (maximum dose) การตรวจติดตามระหว่างการใช้ยา การควบคุมการกระจายยา การส่งเสริมความปลอดภัยในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วย (เช่น potassium dosage/rate of infusion guideline) ปฏิกิริยาระหว่างยากับยา และยากับอาหาร (กรณี ลิเทียม carbonate ซึ่งเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยา และยากับอาหารได้มาก)
- จัดอบรมชี้แจงเกี่ยวกับยาความเสี่ยงสูงของโรงพยาบาลให้พยาบาลและแพทย์ทราบ
- จัดอบรมชี้แจงเกี่ยวกับยาความเสี่ยงสูงของโรงพยาบาลให้แพทย์ พยาบาล และเภสัชกร ที่ปฏิบัติงานในเครือข่ายในเขตบริการสาธารณสุขเขต 14 ทราบ เพื่อการดูแลผู้ป่วยที่ต่อเนื่องในชุมชน
- จัดทำเป็นแบบบันทึกอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา High-alert Drugs (ดูภาคผนวก) โดยผู้ป่วยในทุกรายที่แพทย์สั่งใช้ยาความเสี่ยงสูงตามรายการที่กำหนดมาแล้ว จะต้องได้รับการติดตามประเมินอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิดโดยพยาบาล
 - ถ้าพบอาการไม่พึงประสงค์จะมีการติดตามและดำเนินการอย่างต่อเนื่อง จนกว่าจะสามารถแก้ไขปัญหให้กับผู้ป่วยได้
 - ถ้าไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จะทำการประเมินซ้ำทุก 3 วัน จนกว่าผู้ป่วยจะกลับบ้านได้
- กลุ่มงานเภสัชกรรมมีการจัดทำฉลากช่วยสำหรับยากลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (ดูภาคผนวก) สำหรับแนะนำผู้ป่วยกลับบ้าน (discharge) และผู้ป่วยนอกที่ใช้ยากุ่มดังกล่าว เพื่อให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและญาติ ในการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงด้วยตนเองได้เช่นเดียวกัน
- กลุ่มงานเภสัชกรรมมีการกำหนดตำแหน่งในการจัดเก็บยาความเสี่ยงสูงที่ชัดเจน และมีการให้ความสำคัญกับทุกกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาความเสี่ยงสูง
- กลุ่มงานเภสัชกรรมมีการจัดทำใบแทรกเพิ่มเติมเกี่ยวกับยา KCl injection “สารละลายเข้มข้นต้องเจือจางก่อนใช้” โดยติดที่ยาที่จ่ายให้หอผู้ป่วยทุก ampule เพื่อเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยานี้ ปัจจุบันทางบริษัทยาได้เพิ่มข้อมูลที่ฉลากยาแล้ว “ห้าม IV push ต้องเจือจางก่อนใช้”
- มีการเฝ้าระวังอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีความเสี่ยงสูงกับยาอื่นซึ่งมีรายงานการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาดังกล่าวชัดเจน ได้แก่ lithium carbonate กับ haloperidol (ดูภาคผนวก) โดยติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์เชิงรุกเช่นเดียวกับยาที่มีความเสี่ยงสูงอื่นๆ ดังได้กล่าวมาแล้ว
- ไม่ให้มีการสำรองยา potassium chloride ชนิดฉีด บนหอผู้ป่วย ส่วนกรณีที่มีคำสั่งการใช้ยาดังกล่าวนอกเวลาราชการ ซึ่งไม่ได้เปิดห้องยาสำหรับทำการนอกเวลาราชการให้ทำการเบิกจ่าย

ได้จากจุดบริการนอกเวลาราชการที่กลุ่มงานผู้ป่วยนอกซึ่งจะมีการสำรองยาไว้จำนวนหนึ่งและมีการกำหนดให้แยกเก็บจากยาอื่นในลิ้นชักที่ล็อกกุญแจ

การจัดการเพื่อลดความรุนแรงที่เกิดขึ้นตามมาของอุบัติเหตุ

ในการดำเนินการวางระบบที่เป็นเสมือนเงื่อนไขหรือสถานการณ์เพื่อป้องกันความคลาดเคลื่อน แต่ก็อาจเกิดความคลาดเคลื่อนที่อาจหลุดลอดถึงผู้ป่วยได้ โรงพยาบาลจิตเวชนครราชสีมาราชสีมาราชนครินทร์จึงมีการดำเนินการดังนี้

- เกสซ์กรร่วมกับองค์กรแพทย์ และตัวแทนจากกลุ่มการพยาบาล ได้ประชุมเพื่อกำหนดการสำรองยาและเวชภัณฑ์ที่จำเป็นฉุกเฉินเพื่อช่วยชีวิต (emergency)
- เกสซ์กรได้จัดทำคู่มือ High-alert drugs ซึ่งภายในมีเนื้อหาเกี่ยวกับอาการพิษเฉียบพลัน (acute toxicity) การรักษาอาการพิษเฉียบพลัน ข้อควรระวังปฏิกิริยาระหว่างยากับยา และยากับอาหาร (กรณีที่มีปฏิกิริยากับยาและอาหารได้บ่อย เช่น lithium carbonate) ขนาดยาสูงสุด (maximum dose) ในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่สิ่งที่ควรติดตามระหว่างการใช้ยา (monitoring parameter) การควบคุมการกระจายยา และการส่งเสริมความปลอดภัยในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วย
- กรณีที่ไม่สามารถแก้ไขหรือให้การรักษาก่อนได้เองในโรงพยาบาล จะมีระบบการส่งต่อผู้ป่วยเพื่อเข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลศูนย์มหาสารคามราชสีมา
- มีการจัดอบรมและฝึกซ้อมการช่วยชีวิต (Cardiopulmonary resuscitation; CPR.) ให้แก่พยาบาลทุกหอผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้สามารถรับสถานการณ์จริงได้อย่างมีประสิทธิภาพ

Potassium Chloride (KCl) Injection

อาการพิษเฉียบพลัน (Acute toxicity)

ภาวะที่มีโพแทสเซียมในเลือดสูง (Hyperkalemia) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยที่สุดและอันตรายที่สุดจากการให้โพแทสเซียม เนื่องจากการวัดค่าจริงๆ ของโพแทสเซียมเป็นสิ่งที่ทำได้ยาก ดังนั้นการให้ potassium supplement จึงควรให้อย่างช้าๆ ด้วยความระมัดระวัง ควรสังเกตอาการทางคลินิกของผู้ป่วยการทำงานของไต วัดคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) เป็นระยะๆ และ/หรือวัดระดับความเข้มข้นของโพแทสเซียมในเลือด การเปลี่ยนแปลงของกราฟคลื่นไฟฟ้าหัวใจอาจเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญที่สุดว่า เกิดพิษจากโพแทสเซียม โดยกราฟคลื่นไฟฟ้าหัวใจจะมีลักษณะ T-wave สูงและแหลม (tall, peaked T-waves), ST segment ต่ำลง (depression of the ST segment), P-wave หายไป, ระยะห่างระหว่าง QT ยาวขึ้น (prolongation of the QT interval) และ QRS complex กว้างขึ้น (widening and slurring of the QRS complex)

อาการและอาการแสดงทางคลินิกที่แสดงถึงพิษจากการได้รับโพแทสเซียมเกินขนาด ได้แก่ อาการชาบริเวณแขนขา (paresthesia of the extremities) เฉื่อยเมื่อย (listlessness) ภาวะจิตสับสน (mental confusion) รู้สึกว่าขาไม่มีแรงหรือหนัก อัมพาต (flaccid paralysis) ตัวเย็น (cold skin) ชีด (gray pallors) ระบบไหลเวียนเลือดส่วนปลายล้มเหลว (peripheral vascular collapse) ร่วมกับความดันโลหิตลดลงอย่างมาก หัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmias) และหัวใจหยุดเต้น กรณีที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงมาก (8-11 mEq/L) อาจเสียชีวิตจากการกดการทำงานของหัวใจ (cardiac depression) หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmias) หรือหัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest) นอกจากนี้ พบว่าภาวะ hyperkalemia อาจทำให้กล้ามเนื้อหัวใจไวต่อกระแสไฟฟ้าที่กระตุ้นลดลง อาจส่งผลให้กล้ามเนื้อหัวใจไม่ตอบสนองต่อตัวกระตุ้นที่ฝังไว้ (implanted pacemaker) นอกจากนี้พบว่าภาวะ hyperkalemia อาจทำให้เกิดอาการเช่นเดียวกับภาวะ hypokalemia ได้

โดยปกติภาวะ Hyperkalemia ไม่ใช่เป็นผลจากการให้โพแทสเซียมแบบรับประทาน หรือการให้สารละลายโพแทสเซียมเจือจางทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ ยกเว้น กรณีที่มีภาวะไตทำงานผิดปกติรุนแรงอยู่แล้ว อย่างไรก็ตามภาวะ hyperkalemia ยังสามารถเกิดเมื่อให้ขนาดยาโพแทสเซียมสำหรับการรักษา (therapeutic doses) ซึ่งเมื่อพบอาการพิษเกิดขึ้น จะต้องรีบให้การรักษาโดยทันที เนื่องจากความเข้มข้นของโพแทสเซียมในเลือดสามารถขึ้นสูงถึงระดับที่ทำให้ถึงชีวิตได้ภายในไม่กี่ชั่วโมงเท่านั้น

ภาวะ hyperkalemia อาจเป็นผลมาจากกลไกในการขับ KCl ออกจากร่างกายผิดปกติ หรือการให้สารละลาย KCl ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเร็วเกินไป หรือเมื่อมีการเติมสารละลาย KCl เข้มข้นลงในสารละลายสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำที่อยู่ในขวดพลาสติกที่แขวนไว้ ทำให้สารละลาย KCl เข้มข้นกองรวมกันที่บริเวณด้านล่างของภาชนะบรรจุ และทำให้มีการหยดยาที่ไม่ได้เจือจางดังกล่าวเข้าทางหลอดเลือดดำ ซึ่งการบีบภาชนะบรรจุก็ไม่สามารถทำให้ตัวยาผสมกับสารละลายสำหรับให้ทางหลอดเลือดดำได้ดีขึ้น แต่ยังเป็น
การ pump สารละลายที่เข้มข้นเข้าสู่ infusion chamber ดังนั้นจึงควรกลับถุงพลาสติกที่บรรจุสารละลาย

ดังกล่าวไปมาเพื่อให้ KCl ไม่เข้มข้นมากบริเวณด้านล่างของถุง จากนั้นให้เขย่าและ/หรือบีบถุงสารละลายดังกล่าว

การที่จะบอกว่าเกิดพิษจาก KCl หรือไม่นั้น สิ่งสำคัญอย่างยิ่ง คือ การดูอาการโดยรวมทางคลินิกของผู้ป่วย ไม่ควรดูจากระดับความเข้มข้นของโปแตสเซียมในเลือดที่วัดได้เท่านั้น เนื่องจากระดับโปแตสเซียมในเลือดที่วัดได้ เป็นเพียงค่าของโปแตสเซียมในสารละลายนอกเซลล์เท่านั้น ซึ่งอีกประมาณ 98% ของปริมาณโปแตสเซียมทั้งหมดในร่างกายจะอยู่ภายในเซลล์

อาการแสดงถึงพิษของ Potassium

1. ความรุนแรงของ Hyperkalemia ระดับต่ำ ($>5.5 - 6.5$ mEq/L) ถึงปานกลาง ($>6.5 - 8$ mEq/L): อาจไม่พบอาการใดๆ โดยมีเพียงระดับความเข้มข้นของโปแตสเซียมในเลือดสูงขึ้น และ ECG เปลี่ยนแปลง อาการอื่นที่อาจพบได้แก่ กล้ามเนื้ออ่อนแรง พัฒนาไปสู่อัมพาตบริเวณแขนขาทั้งหมด (Flaccid quadriplegia) และระบบหายใจล้มเหลว อย่างไรก็ตาม อาการที่รุนแรงเหล่านี้มักเกิดขึ้นเมื่อระดับโปแตสเซียมในเลือด >8 mEq/L และมักพบภาวะ Dangerous cardiac arrhythmias ก่อนที่จะเริ่มเกิด complete paralysis นอกจากนี้ยังพบว่าภาวะ hyperkalemia อาจทำให้เกิดอาการเช่นเดียวกับภาวะ hypokalemia ได้
2. ECG เปลี่ยนแปลง :
 - T-wave สูงขึ้นเรื่อยๆ
 - R-wave ต่ำลง
 - P-wave ต่ำลงจนหายไป
 - PR interval และ QRS complex ขาวขึ้น
 - QT interval ขาวขึ้น (บาง reference ระบุว่า QT interval สั้นลง) และในที่สุด Ventricular fibrillation และตายได้

การรักษาอาการพิษเฉียบพลัน (Drug Fact and comparison 1999)

1. หยุดให้ยาโปแตสเซียม, อาหารที่มีโปแตสเซียมสูง, ยาที่ทำให้โปแตสเซียมสูง เช่น ACEH ยาขับปัสสาวะกลุ่ม potassium- sparing (spironolactone, amiloride)
2. Monitor ECG.
3. Infuse dextrose และ insulin (3g dextrose : 1 unit regular insulin) เพื่อให้โปแตสเซียมเข้าสู่เซลล์
4. ให้ sodium bicarbonate 50-100 mEq IV เพื่อแก้ปัญหภาวะ acidosis ที่เกิดขึ้น และให้โปแตสเซียมเข้าสู่เซลล์

5. ให้ calcium gluconate 10-100 ml หรือ calcium chloride 10 % เพื่อให้ ECG กลับมาเป็นปกติ
6. ให้ sodium polystyrene sulfonate resin หรือทำ Hemodialysis หรือทำ Peritoneal dialysis เพื่อขับโปแตสเซียมออกจากร่างกาย

หมายเหตุ: สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา digoxin (digitalized patients) การลดระดับของโปแตสเซียมในเลือดเร็วเกินไป สามารถทำให้เกิดพิษจาก digoxin ได้

การรักษาอาการพิษเฉียบพลัน (AHFS Drug Information 1999)

การรักษาภาวะ Hyperkalemia ขึ้นอยู่กับความรุนแรงและ regimen ซึ่งมีหลายวิธี แต่ต้องระวังเสมอว่าการลดระดับโปแตสเซียม ในเลือดเร็วเกินไปในผู้ป่วยที่ได้รับยา digoxin อยู่อาจทำให้เกิดพิษต่อหัวใจได้ นอกจากนี้ต้องหยุดอาหารที่มีโปแตสเซียมสูง, ยาที่มีโปแตสเซียมอยู่ และยาขับปัสสาวะกลุ่มที่เพิ่มการเก็บกลับโปแตสเซียม (potassium sparing diuretics) กรณี severe hyperkalemia จะต้องทำให้เร่งการเก็บโปแตสเซียมเข้าไปในเซลล์ เช่น การให้ sodium bicarbonate, calcium salt และ/หรือ dextrose $\pm$ insulin

กรณีผู้ป่วยที่มีค่า Potassium ในเลือด > 6.5 mEq/L

1. ให้ Sodium bicarbonate 40-160 mEq. IV infusion (ค่อยๆ ให้โดยใช้เวลา 5 นาที) ถ้า 10-15 นาทีต่อมา ECG ยังคงผิดปกติอยู่ อาจให้ซ้ำได้
2. IV infusion 300-500 ml. ของ 10-25% dextrose injection ที่มี insulin ผสมอยู่ในสัดส่วน insulin 5-10 Unit ต่อ dextrose 20 gm โดยให้ Infusion ให้หมดใน 1 ชั่วโมง

หมายเหตุ

- บางรายงานพบว่า การให้ dextrose อาจช่วยแก้พิษได้น้อยกว่าและให้ผลช้ากว่าการให้ sodium bicarbonate
 - บางการศึกษาพบว่า การผสม insulin ในสารละลายสำหรับ Infusion ทำให้ insulin ถูกดูดซับที่แก้วและสายได้ ดังนั้นจึงแนะนำให้ฉีด insulin ต่างหาก
3. กรณีผู้ป่วยที่พบว่า ECG ไม่มี P-waves หรือ QRS complex กว้างขึ้น และไม่ได้รับยาในกลุ่ม cardiac glycoside (เช่น digoxin) ควรให้ IV 0.5-1 g (5-10 ml. of 10% solution) ของ calcium gluconate (หรือเกลือ calcium ตัวอื่น ค่อยๆ ให้หมดภายใน 2 นาทีเพื่อแก้พิษ (antagonize) ของโปแตสเซียมต่อหัวใจ โดยให้ monitor continuous ECG ถ้า ECG ยังคงผิดปกติก็สามารถให้เกลือแคลเซียมซ้ำได้ทุก 1-2 นาที จนกว่า ECG จะกลับสู่ปกติ
 4. กรณี hyperkalemia เกิดจากภาวะสูญเสียน้ำ ก็ให้สารน้ำที่ไม่มีโปแตสเซียมเป็นสารประกอบ
 5. เมื่อ ECG กลับสู่ปกติ ให้พยายามขับโปแตสเซียมส่วนเกินออกจากร่างกาย โดยให้รับประทาน sodium polystyrene sulfonate หรือ peritoneal dialysis จะช่วยลดความเข้มข้นของ

โปแตสเซียมในเลือดลดลง และอาจจำเป็นในผู้ป่วยที่มีภาวะ Renal Insufficiency ร่วมด้วย รวมทั้งยังมีการให้ large dose ของ sodium chloride เพื่อเพิ่มการขับโปแตสเซียมทางปัสสาวะในผู้ป่วยที่ไตทำงานปกติ นอกจากนี้ยังมีการให้ testosterone เพื่อเพิ่ม anabolism (ลดโปแตสเซียมในเลือด) และให้ Desoxycorticosterone acetate ในผู้ป่วย Adrenal insufficiency ที่ไตยังทำงานปกติ

Maximum Dose

- เด็ก

IV:	1 mEq/kg over 1-2 ชั่วโมง ให้ซ้ำได้ถ้าจำเป็น
IV intermittent infusion:	อัตราเร็วไม่เกิน 1 mEq/kg/ชั่วโมง หรือ 40 mEq/ชั่วโมง ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 3 mEq/kg/วัน หรือ 40 mEq/m ² /วัน

- ผู้ใหญ่

IV intermittent infusion:	อัตราเร็วไม่เกิน 5-10 mEq/ชั่วโมง ขนาดยาสูงสุดใน 24 ชั่วโมง ไม่เกิน 400 mEq อัตราเร็วไม่เกิน 1 mEq/kg/ชั่วโมง หรือ 40 mEq/ชั่วโมง ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 3 mEq/kg/วัน
---------------------------	--

Potassium dosage/rate of infusion Guideline

Serum potassium	Max. infusion rate	Max. concentration	Max. 24-ชั่วโมง dose
> 2.5 mEq/L	10 mEq/ชั่วโมง	40 mEq/L	200 mEq
< 2.5 mEq/L	40 mEq/ชั่วโมง	80 mEq/L	400 mEq

Monitoring Parameter

- Serum potassium
- Glucose
- Chloride
- pH
- Urine output (if indicated)
- Cardiac monitor (กรณีที่ใช้ยาแบบ intermittent infusion หรือ อัตราเร็วของการให้ยามากกว่า 0.25 mEq/kg/ชั่วโมง)

การควบคุมการกระจายยา

1. แยกเก็บยาไว้ในสถานที่ที่ปลอดภัย และล็อกกุญแจไว้
2. เกสซ์กรเป็นผู้ควบคุมดูแลการจ่ายยา

การส่งเสริมความปลอดภัยในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วย

1. การสั่ง KCl ให้ระบุขนาดเป็น mEq (milliequivalent)

Potassium chloride (KCl) Injection

1. ห้ามสำรongsานึบนหผู้ป่วย
2. ต้องเจือจาง และให้โดย การหยดเข้าหลอดเลือด เท่านั้น ความเข้มข้นสำหรับการให้เข้าหลอดเลือดส่วนปลาย ไม่ควรเกิน 40 mEq/L และไม่ควรมเกิน 40 mEq/ชั่วโมง ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 400 mEq/วัน
3. การเติมยาในน้ำเกลือที่แขวนอยู่อาจทำให้ KCl เข้มข้นเฉพาะจุดเหมือนลิดเข้าเส้นโดยตรง (Bolus) ซึ่งทำให้เสียชีวิตได้ ดังนั้นให้เติมยาช้าที่สุดและต้องเขย่าหรือพลิกถุงน้ำเกลือที่มี KCl เบาๆ เป็นระยะๆ

Lithium carbonate

อาการพิษเฉียบพลัน (Acute toxicity)

ระบบประสาทเป็นระบบแรกที่เกิดอาการเกี่ยวกับการเกิดพิษเฉียบพลัน เมื่อมีรายงานว่าอาการเกิดพิษเฉียบพลัน โดยส่วนใหญ่เกิดขึ้นเมื่อปริมาณของลิเทียมในกระแสเลือด $> 1.5 \text{ mEq/L}$ ง่วงซึม สับสน พูดตะกุกตะกัก มีความผิดปกติเกี่ยวกับศูนย์ควบคุมเกี่ยวกับการเคลื่อนไหว ตากระตุก (nystagmus) การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ เช่น กล้ามเนื้อไม่ประสานงานกัน ชักแบบ myoclonic คือการชักที่เกิดการกระตุกของกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง มีท่าทางเดินหรือวิ่งที่ผิดปกติ สั่น ความอยากอาหารลดลง ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ค่า ECG มีการเปลี่ยนแปลง สดัมภ์ชัณญะเสียไป เกิดปฏิกิริยาที่ตอบสนองอย่างรวดเร็ว (hyper-reflexia) การทำงานของไตลดลง ทำให้การคูดน้ำกลับลดลง ลิเทียมในกระแสเลือดจึงสูงขึ้นอีก ปัสสาวะน้อยลง (oliguria) หรือปัสสาวะไม่ออก (anuria) และเกิด hypothyroidism ได้ โคม่า และตายได้

การเกิด Lithium Intoxication

การเกิดพิษจากยา Lithium นั้นสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ระดับ คือ

ระดับการเกิดพิษ	ระดับยาในเลือด (meq/L)	อาการ
ระดับเล็กน้อย	1.5-2.0	คลื่นไส้ ปวดท้อง ท้องเสีย อ่อนเพลีย เค้นเซ พูดไม่ชัด
ระดับปานกลาง	2.0-2.5	คลื่นไส้ อาเจียนมาก สับสน ตา มัว nystagmus กล้ามเนื้อมัด เล็กๆ กระตุก deep tendon reflex ไขว่ แขนขามี Clonic movements ชัก delirium, syncope, stupor, circulatory failure
ระดับรุนแรง	> 2.5	Generalized seizure, ไตวาย หยุดหายใจ

การรักษาอาการพิษเฉียบพลัน

ยังไม่มียาแก้พิษลิเทียมโดยเฉพาะ (No specific antidote) และไม่ควรรใช้ activated charcoal เนื่องจากลิเทียมถูกดูดซึมเร็วมากจากทางเดินอาหาร แต่ควรปฏิบัติดังนี้

1. ความหยุดลิเทียมทันที
2. ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำและแก้ไขปัญหาคาโลเรโกลที่เสียสมดุล
3. กรณีที่เกิดอาการพิษรุนแรงมาก (severe) ให้ทำ Hemodialysis ซึ่งเป็น Treatment of choice และให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ (IV electrolyte supplement)

4. การรักษาตามอาการที่เกิดขึ้นควรทำอย่างเร่งด่วน เช่น เมื่อมีอาการชักควรให้ยากันชักที่ออกฤทธิ์ทันที

หมายเหตุ: การทำ Hemoperfusion การให้ Repeat-dose activated charcoal หรือ การทำ force diuresis ไม่มีประสิทธิภาพในการแก้พิษลิเทียม

ข้อควรระวัง

- เนื่องจากช่วงระดับยาพิษที่ให้ผลในการรักษาค่อนข้างแคบ (narrow therapeutic range) จึงควรเจาะเลือดเพื่อติดตามระดับยาเป็นระยะๆ อย่างใกล้ชิด
- อาจเกิดอาการพิษจากลิเทียม ถึงแม้ระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงการรักษา
- ควรใช้ยานี้อย่างระมัดระวัง
 1. ผู้ป่วย Thyroid disease
 2. ไตทำงานลดลงระดับน้อยถึงปานกลาง (mild-moderate renal impairment)
 3. โรคหัวใจและหลอดเลือดระดับน้อยถึงปานกลาง (mild-moderate cardiovascular disease)
 4. อยู่ระหว่างการใช้ยาที่รบกวนการขับโซเดียมออกจากร่างกาย เช่น ยาขับปัสสาวะลดความดันโลหิตกลุ่ม ACE I (เช่น enalapril, cilazapril), ยากลุ่ม NSAIDs
 5. ภาวะเสียน้ำรุนแรง เช่น เหงื่อออกมาก, ท้องเสียหรือใช้เป็นเวลานาน
 6. ผู้ป่วยสูงอายุบางรายอาจไวต่อความเป็นพิษของลิเทียม เนื่องจากการทำงานของไตลดลง (เนื่องจากลิเทียมถูกขับออกจากร่างกายทางไตถึง 90-98% ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง)
 7. เมื่อใช้ยาพิษเป็นระยะเวลานานๆ จะมีผลทำให้ความสามารถของไตในการควบคุมความเข้มข้นปัสสาวะลดลง (diminished renal concentrating ability nephrogenic DI) ซึ่งมักจะหายได้โดยการหยุดใช้ยา
 8. ผู้ที่เสี่ยงต่อการฆ่าตัวตาย (มีความคิดฆ่าตัวตายหรือเคยพยายามฆ่าตัวตายมาแล้ว) เนื่องจากการได้ยาเกินขนาดจะเป็นพิษได้ง่าย
 9. ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิต (neuroleptics) อยู่แล้ว เนื่องจากอาจเกิด NMS ได้ เมื่อใช้ร่วมกับยาพิษ
- ยานี้อาจทำให้ความตื่นตัว (alertness) ลดลง จึงควรเพิ่มความระมัดระวังเมื่อต้องทำงานกับเครื่องจักรหรือขับยานพาหนะ
- ยังไม่มีการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาพิษในเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี

ปฏิกิริยาระหว่างยากับยา ยากับอาหาร มีดังนี้

1. Lithium	+ Phenytoin + Carbamazepine + SSRIs (Fluoxetine, Fluvoxamine) + TCAs (Amitriptyline, Nortriptyline) + Haloperidol + Phenothiazine (Chlorpromazine) + Verapamil, Diltiazem + Methylidopa	เพิ่ม Risk of neurotoxicity
2. Lithium	+ ยาขับปัสสาวะ (Diuretics) + NSAIDs (ยกเว้น Aspirin และ Sulindac) + ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม ACE-I (เช่น blood lithium & Enalapril, Cilazapril) + ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม Angiotensin receptor antagonist (Lorsartan) + Tetracycline + COX- 2 inhibitor (Celecoxib)	เพิ่ม toxicity
3. Lithium	+ MAO-I	พบรายงาน Fatal malignant hyperpyrexia จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน แต่ถ้าใช้ร่วมกับ MAO-B inhibitors (Seligiline) พบโอกาสเกิดความผิดปกติข้างต้นน้อยกว่าการใช้กลุ่ม MAO-I
4. Lithium	+ Tricyclic antidepressants เช่น Amitriptyline, Nortriptyline	อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด Serotonin Syndrome จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน
5. Lithium	+ Neuromuscular blockers	เพิ่มฤทธิ์ของ Neuromuscular blockers
6. Lithium	+ Chlorpromazine	อาจลดระดับยาในเลือดของยาทั้งสอง
7. Lithium	+ Sodium bicarbonate + กินเค็ม/เกลือ เพิ่มขึ้น + กาแฟ/Caffeine/โคคา/เป๊ปซี่ + Xanthine derivatives (Theophylline, Aminophylline)	อาจเพิ่มการขับยา lithium ทำให้ blood lithium ลดลง

Maximum Dose

ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 2.4 กรัม/วัน ผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องใช้ขนาดยาสูงถึง 3.6 กรัม

Monitoring Parameter

- Serum lithium ทุก 4-5 วัน ในระยะแรกที่เริ่มใช้ยา
- Renal Thyroid Cardiovascular Function
- Fluid Status
- Serum Electrolyte
- CBC with differential
- Urinalysis
- Monitor sign of toxicity

การส่งเสริมความปลอดภัยในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วย

1. มีการวางแผนการรักษาและการติดตามเจาะวัดระดับยาในเลือดเพื่อให้เกิดความปลอดภัยในการใช้ยาแก่ผู้ป่วย เนื่องจากยาพิษมีช่วงระดับยาที่ให้ผลในการรักษาแคบ (narrow therapeutic range)
2. เกสัชกรให้ความรู้แก่พยาบาลเกี่ยวกับการใช้ยาพิษในหัวข้อต่างๆ เช่น กลไกการออกฤทธิ์ของยา ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา ขนาดยาที่ใช้ การติดตามเจาะวัดระดับยาในเลือดและเวลาที่เหมาะสมในการเก็บเลือดเพื่อส่งตรวจ ค่าทางห้องปฏิบัติการที่จะต้องตรวจติดตามก่อนและระหว่างที่ใช้ยานี้ อาการข้างเคียงและอาการพิษของยาที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด อาการพิษเฉียบพลัน (acute toxicity) และการรักษาพิษที่เกิดขึ้น ข้อควรระวังในการใช้ยา ปฏิกริยาระหว่างยากับยา รวมทั้งยากับอาหาร
3. เกสัชกรจัดทำ “แผ่นพับและบัตรแนะนำข้อปฏิบัติ” สำหรับผู้ป่วยที่แพทย์นัดเจาะวัดระดับยาดังกล่าวสำหรับผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในที่แพทย์ให้กลับบ้าน เช่น ผู้ป่วยจะต้องดยาเมื่อเข้าในวันที่แพทย์นัดเจาะวัดระดับยาพิษ รวมทั้งแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการข้างเคียงและอาการพิษของยาที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด และการแก้ไขเบื้องต้นระหว่างที่ผู้ป่วยอยู่ที่บ้าน เช่น กรณีที่มีอาการมือสั่น คลื่นไส้ ท้องเสีย หรือต้องเสียเหงื่อมากๆ เกสัชกรต้องแนะนำให้ผู้ป่วยดื่มน้ำหรือน้ำผสมเกลือแกง เพื่อเพิ่มการขับยาพิษที่อาจสูงเกินค่าปกติในเลือดออกทางไต และให้รีบพาผู้ป่วยมาโรงพยาบาลเพื่อรับการรักษาโดยด่วนต่อไป สำหรับกรณีผู้ป่วยใน เกสัชกรต้องแนะนำให้พยาบาลเจาะเลือดโดยเว้นระยะเวลาอย่างน้อย 8-12 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยาพิษครั้งสุดท้าย เพื่อให้การแปลผลถูกต้อง
4. จัดทำแนวปฏิบัติหรือคู่มือให้ความรู้เกี่ยวกับการติดตามการใช้ยาพิษ และการแก้พิษที่เกิดขึ้นแก่ผู้ที่เกี่ยวข้อง เช่น แพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ เป็นต้น

Carbamazepine
(Tegretol[®], Tegretol CR[®], Zepol CR[®])

อาการพิษเฉียบพลัน (Acute toxicity)

ขนาดยาต่ำสุดของคาร์บามาซีปีนที่ทำให้ตายได้ คือ 3.2 g. ในผู้ใหญ่ และ 1.6 g. ในเด็ก อาการแสดงเมื่อได้รับยานี้เกินขนาด ได้แก่ เวียนศีรษะ (dizziness) ง่วงซึม (drowsiness) มึนงงถึงสลบ(stupor) คลื่นไส้อาเจียน อาการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อที่แอ่นท้องขึ้น (opisthotonus) เหนื่อย วุ่นวาย ไม่สามารถประเมินทิศทาง สถานที่ เวลาหรือบุคคลได้ (disorientation) ลึน มีการเคลื่อนไหวอย่างไม่ได้ตั้งใจ ไม่สามารถเคลื่อนไหวอย่างรวดเร็ว (adiadochokinesis) มีการตอบสนองเร็วขึ้น/ช้าลง รูม่านตาขยาย (mydriasis) ตาเคลื่อนไหวอย่างรวดเร็ว (nystagmus) หน้าแดง คอแดง ผิวหนังเขียว ปัสสาวะคั่ง ความดันโลหิตอาจสูงขึ้นหรือต่ำลง อาจเกิดโคมาตามมา บางรายเกิด leukocytosis เม็ดเลือดขาวลดลง น้ำตาลในปัสสาวะมากผิดปกติ(glycosuria) และพบคีโตนในปัสสาวะมากขึ้น (acetonuria) อาจพบ EEG ที่แสดงถึงการเต้นของหัวใจผิดปกติ

พบรายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 24 ปี เสียชีวิตจากภาวะหัวใจหยุดการทำงาน (Cardiac arrest) หลังจากรับประทานคาร์บามาซีปีน 3.2 g. และผู้ป่วยชายอายุ 24 ปี เสียชีวิตจากภาวะปอดอักเสบ (pneumonia) และ hypoxic encephalopathy หลังจากรับประทานยานี้เข้าไปในขนาด 3.2 g.

นอกจากนี้มียารายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 14 ปี ที่เกิดภาวะหัวใจหยุดทำงาน (Cardiac arrest) หลังจากรับประทานยานี้เข้าไป 4 g. และผู้ป่วยหญิงอายุ 3 ปี เกิด aspiration pneumonia หลังจากรับประทานยานี้ 1.6 g.

การรักษาอาการพิษเฉียบพลัน

1. ในรายที่เกิดภาวะขาดอากาศหายใจจำเป็นต้องให้ออกซิเจนอย่างเร่งด่วน โดยอาจใช้เครื่องมือที่ช่วยในการหายใจสอดเข้าไปทางช่องหายใจ
2. ทำให้อาเจียนหรือล้างท้องหลังจากรับประทานยาที่ผิดขึ้น หลังจากนั้นฉีด Activated charcoal ทุก 4 ชั่วโมง (การทำ charcoal hemoperfusion จะช่วยลดปริมาณของคาร์บามาซีปีนในกระแสเลือดได้)
3. ควรตรวจ EKG เพื่อดูการทำงานของหัวใจที่ผิดปกติ
4. ตรวจวัดความดันโลหิต อุณหภูมิร่างกาย Pupillary reflexes Bladder function ต่ออีกหลายวันหลังเกิดอาการพิษ

ข้อควรระวัง

1. กรณีที่ผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม MAO-inhibitors (MAO-I) มาก่อน และจำเป็นต้องใช้ยาคาร์บามาซีปีนด้วย ควรหยุดยากลุ่ม MAO-I ก่อนอย่างน้อย 14 วันก่อนเริ่มใช้ยาคาร์บามาซีปีน
2. ควรระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติ Cardiac damage เนื่องจากยานี้ทำให้เกิด congestive heart failure, หัวใจเต้นช้าลง, ความดันโลหิตสูง/ต่ำ, AV block, หัวใจเต้นผิดจังหวะได้
3. ระวังในผู้ป่วยโรคตับ เนื่องจากยาถูกเมตาโบไลต์ที่ตับเป็นหลัก และมีรายงานทำให้เกิดตับอักเสบ (hepatitis) การทำงานของตับผิดปกติ ตาและตัวเหลือง (jaundice) และตับวาย (hepatic failure) ได้ ดังนั้นถ้าผู้ป่วยใช้ยาแล้วเกิดอาการตัวและตาเหลือง เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องหรืออุจจาระสีด ควรรีบมาพบแพทย์ทันที
4. มีรายงานความผิดปกติของเซลล์เม็ดเลือดและทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ดังนั้นควรตรวจเลือดก่อนใช้ยาและระหว่างการใช้นี้ อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือด เช่น aplastic anemia, agranulocytosis, eosinophilia, leucopenia (เม็ดเลือดขาวลดลง), pancytopenia, thrombocytopenia, bone marrow suppression, leukocytosis (เม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น), acute intermittent porphyria ดังนั้นต้องแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการต่อไปนี้ ได้แก่ ไข้ เจ็บคอ มีแผลในปาก ติดเชื้อ ซ้ำเขียวง่าย จำเลือด/จำม่วงได้ผิดปกติ ต้องรีบมาพบแพทย์ทันที
5. ยานี้ให้ผลการรักษาไม่ค่อยดี ในผู้ป่วยโรคลมชักชนิด Absence, Myoclonic หรือ Akinetic seizures
6. การใช้ยานี้ในผู้ป่วยสูงอายุจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด SIADH-like syndrome
7. ควรรับประทานยาพร้อมอาหาร เพื่อลดการระคายเคืองทางเดินอาหาร
8. ยานี้อาจทำให้เกิดอาการง่วงซึมได้

แผนการติดตามวัดระดับยา Carbamazepine ในเลือด	ค่าปกติ	อาการข้างเคียงของยาที่ สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด
1. 2 -5 หลังจากเริ่มใช้ยา 2. เมื่อพบอาการชัก 3. เมื่อเกิดอาการข้างเคียงจากยาต่อ ระบบประสาทส่วนกลาง 4. ทุก 6-12 เดือนหลังจากควบคุมอาการ ชักได้แล้วในผู้ใหญ่ 5. ทุก 4-6 เดือนหลังจากควบคุมอาการ ชักได้แล้วในเด็ก 6. ตามดุลยพินิจของแพทย์ หมายเหตุ - ควรเจาะเลือดก่อนได้รับ ประทานยา มือเช้าของวันที่ แพทย์นัด หรืองดยา มือเช้า(ถ้ามี) ในวันที่แพทย์นัด ตรวจวัดระดับยาในเลือด - สำหรับหญิงตั้งครรภ์ควรติดตามวัด ระดับยาในเลือดอย่างใกล้ชิดในช่วง 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์	= 6-12 µg/ml = 12-14 µg/ml (กรณีใช้ร่วมกับยากันชัก ตัวอื่น) = 4-8 µg/ml. (กรณีใช้ร่วมกับยากันชัก ตัวอื่น) * Toxic level มากกว่า 15 µg/ml	เห็นภาพไม่ชัดเจน ตาพร่า เห็นภาพซ้อน รู้สึกไม่มีแรง ง่วงนอน มึนงง เดินเซ ทรงตัวไม่ดี รู้สึกเหมือนบ้านหมุน สับสน ปวดศีรษะ พูดลำบาก ตะกุกตะกัก (มักพบที่ระดับยาในเลือด มากกว่า 4 µg/ml)

Maximum Dose

เด็กอายุ 6-15 ปี ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 1000 mg./วัน

เด็กอายุมากกว่า 15 ปี ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 1200 mg./วัน

ผู้ป่วยบางรายอาจต้องการยามากกว่า 1.6-2.4 g./วัน

Trigeminal and Glossopharyngeal neuralgia ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 1200 mg./วัน

Monitoring Parameter

- CBC with platelet count
- Reticulocyte
- Serum Iron
- Liver Function Tests
- Urinalysis
- BUN
- Serum Carbamazepine levels
- Thyroid Function Test
- Serum Sodium
- Observe ภาวะ Sedate มากเกินไป ในช่วงแรกของการใช้ยา หรือปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น

การส่งเสริมความปลอดภัยในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วย

1. มีการวางแผนการรักษาและการติดตามเจาะวัดระดับยาในเลือดเพื่อให้เกิดความปลอดภัยในการใช้ยาแก่ผู้ป่วย
2. เกสัชกรได้จัดทำแผ่นพับให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับการใช้ยาคาร์บามาซิปีน เช่น กลไกการออกฤทธิ์ของยา ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา ขนาดยาที่ใช้ การติดตามเจาะวัดระดับยาในเลือดและเวลาที่เหมาะสมในการเก็บเลือดเพื่อส่งตรวจ ค่าทางห้องปฏิบัติการที่จะต้องตรวจติดตามก่อนและระหว่างที่ใช้ยานี้ อาการข้างเคียงและอาการพิษของยาที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด ข้อควรระวังในการใช้ยา ปฏิกริยาระหว่างยากับยา เป็นต้น
3. เกสัชกรจัดทำบัตรแนะนำการเจาะวัดระดับยาคาร์บามาซิปีนในเลือด และแนะนำข้อปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยที่แพทย์นัดเจาะวัดระดับยาดังกล่าวทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน ที่แพทย์ให้กลับบ้าน เพื่อให้การแปรผลและวางแผนการรักษาและปรับขนาดยาที่เหมาะสมต่อไป รวมทั้งแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการข้างเคียงและอาการพิษของยาที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด การแก้ไขเบื้องต้น และกรณีที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์บางอย่าง อาจจำเป็นต้องหยุดยา และรีบพาผู้ป่วยมาพบแพทย์ทันที
4. จัดทำแนวปฏิบัติหรือคู่มือให้ความรู้เกี่ยวกับการติดตามการใช้ยาคาร์บามาซิปีน และการแก้พิษที่เกิดขึ้นแก่ผู้ที่เกี่ยวข้อง เช่น แพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ เป็นต้น

Phenytoin (Dilantin[®], Ditoin[®])

อาการพิษเฉียบพลัน (Acute toxicity)

มีรายงานว่าเด็กอ่อนและผู้สูงอายุเกิดอาการพิษเฉียบพลันได้มากกว่าช่วงอายุอื่นๆ เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของ metabolism และ protein binding ที่ลดลงทำให้เกิด free drug เพิ่มขึ้นและเกิดอาการพิษในที่สุด ขนาดยาที่ทำให้ตายได้ในผู้ใหญ่อยู่ในช่วงประมาณ 2-5 g. เริ่มจากอาการคลื่นไส้อย่างรวดเร็วของตาโดยไม่ตั้งใจ อาจเป็นแนวนอน แนวตั้งตรงหมุน หรือแบบผสมก็ได้ซึ่งเป็นจังหวะอาการกระตุก (nystagmus) กล้ามเนื้อไม่ประสานงานกัน (ataxia) พูดติดอ่างหรือตะกุกตะกัก (dysarthria) สูญเสียความทรงจำถาวร เกิด blurred vision สับสน (confusion) เวียนศีรษะ (dizziness) ง่วงซึม (drowsiness) สั่นหรือชัก มีปฏิกิริยาตอบสนองที่รวดเร็ว เกิดคลื่นไส้อาเจียน ไข้ บางรายอาการโคม่า เกิด hypotension ระบบทางเดินหายใจและไหลเวียนเลือดล้มเหลว ซึ่งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต

การรักษาพิษเฉียบพลัน

1. ให้มีระบบหมุนเวียนอากาศภายในร่างกายไหลเวียนดีขึ้นโดยการให้ออกซิเจนและแก้ไขอาการพิษต่อระบบไหลเวียนเลือด
2. พยายามกำจัดยาออกจากร่างกายให้เร็วที่สุด โดยการทำให้ hemodialysis เมื่อมีระดับยาอยู่ในกระแสเลือดสูง เนื่องจาก phenytoin จับกับ plasma protein ได้ไม่สมบูรณ์
3. กรณีเกิดอาการพิษรุนแรงในเด็กมีการใช้วิธี total exchange transfusion เพื่อแก้พิษที่เกิดขึ้น

ข้อควรระวัง

- ขานี้อาจเพิ่มความถี่ของการชักแบบ petit mal
- ไม่ควรฉีดเข้าเส้นเลือดดำที่มีขนาดเล็ก
- ไม่ควรใช้ขานี้อีก กรณีที่ใช้แล้วเกิดผื่นแดง หรือมีความผิดปกติของต่อมน้ำเหลือง (Lymphadenopathy) เกิดขึ้น
- ควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยต่อไปนี้
 1. มีภาวะ porphyria
 2. ผู้ป่วยที่ตับทำงานผิดปกติ เนื่องจากยาถูกทำลายที่ตับเป็นส่วนใหญ่ และมีรายงานทำให้ตับอักเสบ (hepatitis) ได้
 3. ผู้ป่วย sinus bradycardia S-A block หรือ A-V block เนื่องจากขานี้ทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่อหัวใจและหลอดเลือดได้ ได้แก่ bradycardia, cardiac arrhythmia, cardiovascular collapse, hypotension
 4. ผู้ป่วยสูงอายุ
 5. ผู้ป่วยที่มี albumin ในเลือดต่ำ เนื่องจากปกติ phenytoin จับกับ Plasma Protein ประมาณ 90-95 % และเหลือ free drug ที่ไปออกฤทธิ์ด้านการชักประมาณ 10% ดังนั้นถ้าระดับ albumin

ในเลือดลดลงก็จะเพิ่มยาในรูปแบบ free drug ในเลือดมากขึ้นทำให้เพิ่มระดับขึ้นจนเกิดอาการพิษได้
 เนื่องจากระดับยา phenytoin ที่ให้ผลในการรักษาอยู่ในช่วงแคบมาก (10-20 mcg/ml.)

- ยานี้ทำให้ห้วง ลับสน มึนงง เดินเซ การตัดสินใจผิดปกติได้
- ไม่ควรเปลี่ยนรูปแบบยาหรือซื้อการตัวเองโดยไม่ปรึกษาแพทย์ เนื่องจากยา phenytoin แต่ละชื่อการค้ำมีเภสัชจลนศาสตร์ (รูปแบบการปลดปล่อยยา ระดับยาในเลือดที่เวลาต่างกัน) ไม่เท่ากัน ดังนั้นอาจทำให้ผลการควบคุมการชักเปลี่ยนแปลงได้
- ยานี้ทำให้เหงือกบวม/หนาขึ้นได้ จึงควรดูแลสุขภาพช่องปากให้ดี เช่น แปรงฟันอย่างน้อยวันละ 2 ครั้ง การใช้ไหมขัดฟันเพื่อทำความสะอาดตามซอกฟัน จะช่วยลดปัญหานี้ได้ แต่ถ้ายังมีปัญหาเหงือกบวมมากควรรีบไปปรึกษาแพทย์
- ห้ามเคี้ยวหรือบดหรือแกะยา phenytoin ในรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น (extended release) ออกจากแคปซูล เนื่องจากจะทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้นอย่างรวดเร็วทันที และเกิดอาการพิษจากยาได้
 เนื่องจากระดับยา phenytoin ในเลือดที่ให้ผลในการรักษาแคบมาก (narrow therapeutic range)

อาการข้างเคียงที่ระดับยาต่างๆ ในเลือด มีดังนี้

ระดับยาในเลือด	อาการ
> 20 mcg/ml	- ตากระตุก (Far lateral nystagmus)
> 30 mcg/ml	- 45° lateral gaze nystagmus และเดินเซ (ataxia)
> 40 mcg/ml	- การทำงานของจิตลดลง (decrease mentation)
> 100 mcg/ml	- ตาย

แผนการติดตามวัดระดับยา Phenytoin ในเลือด	ค่าปกติ	อาการข้างเคียงของยาที่ สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด
24 ชั่วโมง หลังจากให้ Loading dose 2-5 วัน หลังจากได้รับยาครั้งแรก - เมื่อมีอาการชักหรือเกิดอาการข้างเคียงที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด 7 วันหลังจากปรับขนาดยาจากนั้น - ทุก 2-4 สัปดาห์จนกว่าจะได้ ระดับยาในเลือดคงที่ ไม่มีอาการชักหรือไม่มีอาการข้างเคียงที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด - ตามดุลยพินิจของแพทย์ หมายเหตุ - สำหรับผู้ป่วยที่มีระดับ albumin ปกติ ไม่มีโรคอื่นร่วม ไม่ได้ใช้ยาอื่นร่วมด้วย ให้วัดระดับของ total phenytoin ในเลือดก็พอไม่จำเป็นต้องหา free fraction ของphenytoin - สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคไตวายเรื้อรัง โรคตับ มีระดับ albumin ต่ำ และใช้ยาที่จับกับ albumin สูงให้วัดระดับของ free fraction ของ phenytoin - กรณีระดับของ total phenytoin ในเลือดอยู่ในระดับปกติแต่ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด ในกรณีนี้จำเป็นต้องวัดระดับ free fraction	= 10-20 µg/ml. ผู้ป่วยบางรายที่มีระดับยาในเลือด > 20 µg/ml. ก็สามารถต่ออาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้ แต่ผู้ป่วยบางรายสามารถตอบสนองที่ระดับยาในเลือด < 10 µg/ml.	Far lateral nystagmus เมื่อระดับยาในเลือด > 20 µg/ml. (หากพบอาการดังกล่าวให้รีบมาพบแพทย์) เดินเซ การทรงตัวไม่ดี 45° lateral gaze nystagmus เมื่อระดับยาในเลือด > 30 µg/ml. รู้สึกเพลีย ไม่มีแรง ลด mentation เมื่อระดับยาในเลือด > 40 µg/ml. ตายเมื่อระดับยาในเลือด > 100 µg/ml. ความคิดและพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม หมายเหตุ - ผู้ป่วยจำนวนมาก อาจพบอาการข้างเคียงดังกล่าวที่ระดับยาในเลือดต่ำกว่าข้างต้น หรือไม่พบอาการข้างเคียงใดๆ ที่ระดับยาในเลือดสูงกว่านี้ - ผู้ป่วยบางรายอาจพบอาการเดินเซ ทรงตัวไม่ดี หรืออ่อนเพลีย ไม่มีแรงโดยไม่มีอาการอื่นใดร่วมด้วย

Maximum Dose

เด็ก: ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 300 mg/วัน

Monitoring Parameter

- Blood Pressure
- Vital Signs (กรณีใช้ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ)
- Serum phenytoin levels
- CBC
- Liver Function Test

การส่งเสริมความปลอดภัยในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วย

1. มีการวางแผนการรักษาและการติดตามเจาะวัดระดับยาในเลือดเพื่อให้เกิดความปลอดภัยในการใช้ยาแก่ผู้ป่วย
2. เกสัชกรได้ให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับการใช้ยา phenytoin เช่น ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา ขนาดยาที่ใช้ การติดตามเจาะวัดระดับยาในเลือดและเวลาที่เหมาะสมในการเก็บเลือดเพื่อส่งตรวจ อาการข้างเคียงและอาการพิษของยาที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด ข้อควรระวังในการใช้ยา ปฏิกริยาระหว่างยากับยา เป็นต้น
3. เกสัชกรจัดทำบัตรแนะนำการเจาะวัดระดับยา phenytoin ในเลือด และแนะนำข้อปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยที่แพทย์นัดเจาะวัดระดับยาดังกล่าวทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในที่แพทย์ให้กลับบ้าน เพื่อให้การแปรผล การวางแผนการรักษาและปรับขนาดยาที่เหมาะสมต่อไป รวมทั้งแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการข้างเคียงและอาการพิษของยาที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด การแก้ไขเบื้องต้นและกรณีที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์บางอย่างอาจจำเป็นต้องหยุดยา และรีบพาผู้ป่วยมาพบแพทย์ทันที
4. จัดทำแนวปฏิบัติหรือคู่มือให้ความรู้เกี่ยวกับการติดตามการใช้ยา phenytoin และการแก้พิษที่เกิดขึ้นแก่ผู้ที่เกี่ยวข้อง เช่น แพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ เป็นต้น

Sodium valproate (Depakine®)

อาการพิษเฉียบพลัน (Acute toxicity)

อาการพิษเฉียบพลันที่อาจเกิดขึ้นได้แก่ ง่วงนอน ภาวะกีดกันหัวใจ (Heart block) โคม่า เห็นภาพหลอนและตายได้

มีรายงานผู้ป่วยผู้ใหญ่ 1 ราย เคยได้รับ phenobarbital 1 g. และ phenytoin 300 mg. อยู่แล้วเกิดอาการ deep coma 4 ชั่วโมงหลังจากได้รับ sodium valproate 36 g. เพิ่มเข้าไป และอาการหายเป็นปกติหลังจากให้การรักษาระดับประคับประคอง และพบผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดสูงถึง 2.12 mg/ml. สามารถหายกลับไปเป็นปกติได้หลังจากรับการรักษา

การรักษาอาการพิษเฉียบพลัน

- รักษาแบบประคับประคองทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเรื่องปริมาณปัสสาวะที่ขับออกมา
- เนื่องจาก sodium valproate ถูกดูดซึมเร็วมากจากทางเดินอาหาร ดังนั้นการล้างท้องอาจไม่ได้ผลดีนัก แต่กรณีที่ได้รับ Divalproex sodium แบบออกฤทธิ์เนิ่น (delayed release) พบว่าการดูดซึมยาลดลง ดังนั้น การล้างท้อง/การทำให้อาเจียนอาจได้ผลไม่เท่ากันขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาว่าได้รับยานานเท่าใด
- การทำ Hemodialysis หรือ การทำ Hemodialysis และ Hemoperfusion อาจมีประสิทธิภาพดีในการกำจัดยาที่ได้รับเกินออกจากร่างกาย เนื่องจากช่วงที่เกิดพิษจะพบยาในรูปอิสระจำนวนมาก
- มีรายงานการให้ naloxone เพื่อแก้ฤทธิ์การกดระบบประสาทส่วนกลาง จากการได้รับยา sodium valproate เกินขนาด แต่อย่างไรก็ตามควรใช้ naloxone ด้วยความระมัดระวัง เนื่องจาก naloxone เอง สามารถลดฤทธิ์ด้านการชักของ sodium valproate ได้ด้วย

ข้อควรระวัง

- ยานี้ทำให้ตับล้มเหลวซึ่งรุนแรงจนเสียชีวิตได้ โดยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง คือ เด็กที่มีอายุน้อยกว่า 2 ปี ผู้ป่วย Organic brain disease ปัญญาอ่อนร่วมกับการชักรุนแรง ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมตั้งแต่กำเนิด และผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักหลายชนิด โดยพบรายงานการเกิดพิษต่อดับได้ตั้งแต่ 3 วันถึง 6 เดือนหลังเริ่มใช้ยา อาการแสดงได้แก่ ไม่มีแรง อ่อนเพลีย หน้าบวม เบื่ออาหาร ตัวและตาเหลืองและอาเจียน
- ยานี้อาจทำให้เกิดเลือดต่ำลงอย่างรุนแรง ขยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด และทำให้เลือดออกง่าย
- กรณีที่พบอาการสั่น อาจแสดงว่าได้รับยานี้เกินขนาด
- ควรเพิ่มความระวังในการใช้ยานี้เมื่อจำเป็นต้องได้รับยากันชักอื่นๆ

- พบรายงานผู้ป่วยเกิดตับอ่อนอักเสบรุนแรงจนเกือบเสียชีวิต หลังใช้ยาแรกๆ หรือหลังจากใช้ยาหลายปีทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ บางรายมีเลือดออกมากและอาการรุนแรงเร็วมากและเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมาก
- ยานี้อาจมีผลต่อทารก เช่น ทำให้เกิด neural tube defect ความบกพร่องแต่กำเนิดของกระดูกสันหลังที่ปิดไม่สนิท (Spina bifida) เป็นต้น การใช้ยานี้นในหญิงตั้งครรภ์ต้องพิจารณาระหว่างประโยชน์ที่ได้รับกับความเสี่ยงต่อทารก โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ในโรคที่ไม่ทำให้เกิดการทำลายรุนแรง หรือไม่เสี่ยงต่อการตาย (เช่น ไมเกรน)
- มีรายงานผู้ป่วยที่มีปัญหา/คาดว่าน่าจะมีปัญหา Urea cycle disorder(UCD) โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ขาดเอนไซม์ Ornithine transcarbamylase เกิด hyper-ammonemic encephalopathy ซึ่งบางครั้งรุนแรงถึงตายได้ ถึงแม้ UCD เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบน้อยมาก (rare) แต่ก็ควรประเมิน UCD ในผู้ป่วยบางกลุ่มก่อนเริ่มใช้ยานี้ ได้แก่ ผู้ที่มีประวัติแอมโมเนียหรือกลูตามีนในเลือดสูง ผู้ที่มีประวัติอาเจียนแบบ cyclical และเพลียไม่มีแรง การทรงตัวไม่ดี (ataxia) ผู้ที่มี BUN ต่ำ หรือต้องหลีกเลี่ยงโปรตีน มีประวัติครอบครัวเป็น UCD หรือมีทารกแรกคลอดตายโดยไม่ทราบสาเหตุ (โดยเฉพาะอย่างยิ่งเพศชาย) มีอาการแสดงของ UCD (มี ammonia ในเลือดสูง encephalopathy, respiratory alkalosis) โดยผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของ UCD ระหว่างใช้ยานี้ต้องได้รับการประเมินว่าเกิด UCD หรือไม่ และควรหยุดใช้ยาต่อไปนี้ ภาวะที่มี ammonia สูงในเลือด (hyper-ammonemia) อาจเกิดได้ระหว่างการใช้นี้นี้โดยที่การทำงานของตับยังปกติ เมื่อเกิดอาการเพลียโดยไม่ทราบสาเหตุ อาเจียน หรือมีการเปลี่ยนแปลงสภาพจิต (mental status) ควรตรวจวัดระดับ ammonia และถ้าพบว่าระดับ ammonia ในเลือดสูงขึ้น ให้หยุดยา valproate ทันทีและประเมิน UCD
- ไม่ควรหยุดใช้ยากันชักทันที เนื่องจากอาจทำให้ชักถี่ขึ้น ดังนั้นถ้าต้องการหยุดใช้ยา sodium valproate ควรค่อยลดขนาดลงก่อนที่จะหยุดใช้ยา ยกเว้นบางกรณีเท่านั้นที่ต้องหยุดยาทันทีเพื่อไม่ให้ผู้ป่วยเกิดอันตรายจากการใช้นี้นี้
- การใช้ยา sodium valproate ร่วมกับยา clonazepam อาจทำให้เกิดภาวะ absence status ได้

แผนการติดตามวัดระดับยา Sodium valproate ในเลือด	ค่าปกติ	อาการข้างเคียงของยาที่ สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด
1. ประมาณ 3 วันหลังเริ่มใช้ยา (ยกเว้นในเด็กแรกเกิดและ ผู้ป่วยโรคตับให้เริ่มเจาะเลือดได้หลังจากใช้ยาแล้วประมาณ 4 วัน) 2. เมื่อมีการเพิ่มขนาดยาให้แก่ผู้ป่วย จนกว่าระดับยาในเลือดจะอยู่ใน therapeutic range 3. ทุก 6-12 เดือน หลังจากควบคุมอาการชักได้แล้ว 4. เมื่อเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาต่อระบบประสาทส่วนกลาง 5. ตามดุลยพินิจของแพทย์ หมายเหตุ - ควรเจาะเลือดที่เวลาเดียวกันในแต่ละวัน เนื่องจากระดับยาค่ำสุดในเลือดเมื่อเจาะในช่วงเช้าอาจไม่เท่ากับในช่วงบ่าย ทั้งนี้ เป็นผลมาจากเภสัชจลนศาสตร์ของยา - เด็กแรกเกิดและผู้ป่วยโรคตับ จะมีค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยามากกว่าคนปกติ	= 50-100 µg/ml (กรณีรักษาอาการชัก) = 50-125 µg/ml (กรณีรักษา mania) * Toxic level > 200 µg/ml พบอาการง่วงนอน, heart block, deep coma แต่อาจเริ่มเห็นอาการ toxic ที่ระดับยา 100-150 µg/ml.	รู้สึกไม่มีแรง ง่วงนอน เดินเซ ทรงตัวไม่ดี มือสั่น เป็นจำเขื่องง่าย เลือดออกง่าย

Maximum Dose

Epilepsy: ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 60 mg./kg/วัน

Mania: ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 60 mg./kg/วัน

Monitoring Parameter

- Liver Function Tests
- CBC with Platelets

การส่งเสริมความปลอดภัยในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วย

มีการวางแผนการรักษาและการติดตามเจาะวัดระดับยาในเลือดเพื่อให้เกิดความปลอดภัยในการใช้ยาแก่ผู้ป่วย

Clozapine (Clozaril[®], Clopaze[®])

อาการพิษเฉียบพลัน (Acute toxicity)

อาการที่เกิดขึ้นได้บ่อยมาก คือ หมดสติสัมปชัญญะ และ กดระบบประสาทส่วนกลาง (เช่น ง่วงซึม มึนงง เพ้อคลั่ง (delirium, โคมา) หัวใจเต้นผิดจังหวะ กดระบบทางเดินหายใจ ความดันโลหิตต่ำ น้ำลายไหลมาก บางรายชักและอาการอาจโคม่าได้ มีรายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 24 ปี รับประทาน clozapine เกินจากขนาดปกติต่อวันที่แพทย์สั่งประมาณ 2 g. (เช่น รับประทาน 3 g./วัน) พบว่าเกิดอาการชักเกร็งกระตุก (tonic-clonic) หรือชักแบบลมบ้าหมู (grandmal seizure) โดยมีระดับยา clozapine ในเลือดที่ 1 ชั่วโมง หลังจากชักเท่ากับ 1313 µg/ml. (ซึ่งสูงกว่าตอนที่ได้รับยาปกติ 500 µg/ml.) และหลังจากนั้นอาการหายกลับปกติ นอกจากนี้มีรายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 50 ปี หลังจากรับประทาน clozapine 1 g. มีอาการสับสนและประสาทหลอนอยู่ 48 ชั่วโมง และพบผู้ป่วยชาย อายุ 26 ปี หลังจากรับประทานยา clozapine 3 g. เกิดอาการง่วงซึม วุ่นวาย (agitation) และไม่สามารถจำบุคคล เวลา สถานที่ได้ (disorientation) เห็นภาพหลอน พูดตะกุกตะกัก หัวใจเต้นเร็ว และน้ำลายไหลมาก

การรักษาอาการพิษเฉียบพลัน

ยังไม่มียาแก้พิษ (Antidote) สำหรับ clozapine โดยทั่วไปแก้ไขโดยการรักษาตามอาการและแบบประคับประคอง รวมทั้งตรวจติดตามการทำงานของหัวใจและติดตามสัญญาณชีพ นอกจากนี้บริษัทผู้ผลิตได้แนะนำวิธีการรักษาอาการพิษเฉียบพลัน ดังนี้

1. จัดการให้ผู้ป่วยมีระบบไหลเวียนอากาศที่ดีให้ออกซิเจน
2. ในกรณีได้รับยา clozapine เกินขนาดควรให้ activated charcoal (อาจให้ร่วมกับ sorbitol) ซึ่งจะให้ผลการรักษาพอๆ กัน หรือดีหว่ากรทำให้อาเจียนหรือการล้างท้อง
3. ตรวจวัดสมดุลเกลือแร่ และกรด-ด่าง และแก้ไขให้กลับสู่สมดุล
4. การทำ peritoneal dialysis หรือ hemodialysis ไม่มีประโยชน์ เนื่องจากด้วยยาส่วนใหญ่ (เกือบทั้งหมด) จะจับเช่นเดียวกับการทำ Forced diuresis, Hemoperfusion และ Exchange Transfusion ก็ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาพิษเช่นกัน
5. ให้ physostigmine salicylate เสริมการรักษา กรณีมีอาการแสดงของ severe anticholinergic toxicity แต่ไม่ควรให้เป็นประจำ เนื่องจากอาจเกิดอาการข้างเคียงได้มาก
6. ไม่ควรให้ epinephrine ในการรักษาภาวะ hypotension เพราะอาจทำให้เกิด blood pressure ลดลงได้
7. ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา quinidine และ procainamide ในการแก้อาการหัวใจเต้นผิดปกติ จากการให้ยา clozapine เพราะอาจทำให้เสริมฤทธิ์ anticholinergic effect ได้
8. การติดตามดูแลผู้ป่วยต่ออีกหลายวันหลังจากเกิดอาการพิษจากยา เนื่องจากมีความเสี่ยงที่อาการพิษบางอย่างเกิดช้า (delayed effects)

9. ควรพิจารณาความเป็นไปได้ของยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย

ข้อควรระวัง

- ห้ามหยุดยาทันที แต่ควรค่อยๆ ลดขนาดยาลงใน 1-2 สัปดาห์ แล้วจึงหยุดยาได้
- กรณีที่เกิดภาวะดังต่อไปนี้ให้หยุดยาทันที
 1. จำนวนเม็ดเลือดขาวลดลงกว่าปกติ (Leukopenia)
 2. กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (Myocarditis)
 3. โรคกล้ามเนื้อหัวใจ (Cardiomyopathy)

และติดตามอาการทางจิตและภาวะ Cholinergic rebound (ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย)

- สำหรับผู้ป่วยสูงอายุ อาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดอาการข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด (ความดันโลหิตลดลง, หัวใจเต้นเร็วขึ้น, EKG เปลี่ยน, ความดันโลหิตสูง, เป็นลม) ปากแห้งคอแห้ง ตาพร่า ปัสสาวะลำบาก ความจำลดลง และอาการ Tardive dyskinesia
- ยานี้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะ agranulocytosis อย่างชัดเจน ซึ่งอาจรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ ดังนั้นควรตรวจวัดระดับเม็ดเลือดขาวทุกสัปดาห์ติดต่อกันเป็นเวลา 6 เดือน หลังจากเริ่มใช้ยา หลังจากนั้นถ้าระดับเม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ ($WBC \geq 3,000/mm^3$ และ Absolute Neutrophil count $\geq 1,500/mm^3$) ให้ตรวจวัดระดับเม็ดเลือดขาวสัปดาห์เว้นสัปดาห์ได้ ในกรณีที่หยุดใช้ยาแล้วให้ตรวจติดตามวัดระดับเม็ดเลือดขาวสัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากหยุดใช้ยา ควรใช้ยานี้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์กดไขกระดูก นอกจากนี้ยังพบรายงานภาวะ eosinophil มากผิดปกติ (eosinophilia) หลังจากใช้ยานี้ และอาจต้องหยุดใช้ยาต่อเป็นครั้งคราวหรือห้ามใช้อีก
- อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการใช้ยานี้ คือ ง่วงนอน ดังนั้นควรเพิ่มความระมัดระวังกรณีที่ต้องทำงานกับเครื่องจักรกลหรือขับขี้อาพาหนะ
- ควรใช้อย่างระมัดระวังในกรณีดังต่อไปนี้
 1. ผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการชักหรือมีประวัติชักมาก่อน, สมองได้รับการกระทบกระเทือน (Head trauma and brain damage), ดิสุราเรื้อรัง หรือผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ทำให้ชักได้ง่าย
 2. ยานี้อาจทำให้เกิด Anticholinergic effects ได้ ดังนั้นจึงควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่ปัสสาวะลำบาก ต่อมลูกหมากโต (benign prostatic hypertrophy) ต้อหินชนิด narrow angle glaucoma ปากแห้ง มีปัญหาในการมองเห็น ท้องผูก หรือมีประวัติทางเดินอาหารอุดตัน
 3. ยานี้อาจทำให้น้ำตาลในเลือดสูงขึ้น (hyperglycemia) จึงควรระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยเบาหวาน หรือผู้ที่เป็นโรคความผิดปกติในการควบคุมกลูโคส
 4. ผู้ป่วยโรคตับ/ตับทำงานบกพร่อง/ตับอักเสบ เนื่องจากอาจเกิดอาการดังกล่าวได้หลังจากใช้ยานี้

5. ผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อความดันโลหิตต่ำ โรคหัวใจและหลอดเลือดหรือโรคหลอดเลือดสมอง เนื่องจากยา clozapine อาจทำให้ความดันโลหิตต่ำลงขณะเปลี่ยนท่าทาง (orthostatic hypotension) และทำให้หัวใจเต้นเร็วได้ (tachycardia) [พบได้มากถึง 25%]
6. ผู้ป่วยที่ได้รับยาทางจิตและยากลุ่ม Benzodiazepines อยู่ เนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด Severe cardiopulmonary reaction ได้
7. เนื่องจาก clozapine มีความสัมพันธ์กับการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) ภาวะหัวใจอักเสบ (pericarditis), โรคกล้ามเนื้อหัวใจ และ Congestive Heart Failure และพบรายงานผู้ป่วยที่ใช้นี้เสียชีวิตจากกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ โดยความเสี่ยงในการตายพบล่าสุดในช่วงเดือนแรกของการใช้ยา แต่ช่วงหลังพบว่าเกิดในช่วงเดือนหลังๆ ได้ดีด้วย ซึ่งจะต้องสังเกตและระวังในผู้ป่วยที่มีอาการของหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย (หายใจลำบาก, เหนื่อย, ต้องลุกนั่งหายใจ, หายใจลำบากตอนกลางคืนเป็นครั้งคราว, บวมตามปลายมือ ปลายเท้า), เจ็บหน้าอกซึ่งพบเร็วจนรู้สึกได้, พบ EKG ผิดปกติเป็นครั้งแรก (หัวใจเต้นผิดจังหวะ, ST-T wave ผิดปกติ) หรือไข้โดยไม่ทราบสาเหตุ ถ้าพบผู้ป่วยเกิดหัวใจเต้นเร็วขึ้นระหว่างช่วงเดือนแรกที่ใช้ยา clozapine จะต้องตรวจติดตามอาการอื่นของกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและให้หยุดยา clozapine กรณีสงสัยว่าเกิดกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากการใช้ยานี้และห้ามใช้นี้อีกหรือจะต้องพิจารณาถึงความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นกรณีที่จำเป็นต้องใช้นี้อีกต่อไป
8. พบรายงานการเกิด Thromboembolism รวมทั้ง Pulmonary embolism และ Stroke จนทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ แต่เกิดได้น้อยมาก

- ในการใช้ยาในช่วง 3 สัปดาห์แรกอาจพบอาการไข้ (Temp. < 100.4°F) ซึ่งหายได้เอง แต่อย่างไรก็ตามอาจเกิด Severe febrile reaction รวมทั้ง Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) ได้ ส่วน EPS เกิดน้อย

Maximum Dose

ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 900 mg/วัน

Monitoring Parameter

- CBC ทุกสัปดาห์ติดต่อกันเป็นเวลา 6 เดือน หลังจากนั้นจะตรวจสัปดาห์เว้นสัปดาห์ กรณีที่หยุดใช้ยาแล้วให้ตรวจติดตามวัดระดับเม็ดเลือดขาวสัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากหยุดใช้ยา
- EKG
- Liver function tests

การส่งเสริมความปลอดภัยในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วย

1. ยานี้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะ agranulocytosis อย่างชัดเจน ซึ่งอาจรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ ดังนั้น ควรตรวจวัดระดับเม็ดเลือดขาวทุกสัปดาห์ติดต่อกันเป็นเวลา 6 เดือน หลังจากเริ่มใช้ยา หลังจากนั้นถ้าระดับเม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ ($WBC \geq 3,000/mm^3$ และ Absolute Neutrophil count $\geq 1,500/mm^3$) ให้ตรวจวัดระดับเม็ดเลือดขาวสัปดาห์เว้นสัปดาห์ได้ ในกรณีที่หยุดใช้ยาแล้วให้ตรวจติดตามวัดระดับเม็ดเลือดขาวสัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากหยุดใช้ยา จึงควรใช้ยานี้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์กดไขกระดูก นอกจากนี้ยังพบรายงานภาวะ eosinophil มากผิดปกติ (eosinophilia) หลังจากใช้ยานี้ และอาจต้องหยุดใช้ยาต่อเป็นครั้งคราวหรือห้ามใช้อีก ทั้งนี้กลุ่มงานเภสัชกรรมได้นำเสนอข้อมูลเหล่านี้ให้องค์กรแพทย์ทราบแล้ว ทั้งนี้การติดตามการใช้ยาดังกล่าวยังขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ด้วย
2. เภสัชกรได้ให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับการใช้ยา clozapine เช่น ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา ขนาดยาที่ใช้ การติดตามผลเลือด (เม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด) อาการข้างเคียงของยา ข้อควรระวังในการใช้ยา เป็นต้น โดยมีการจัดทำบัตรแนะนำและให้ความรู้เกี่ยวกับอาการข้างเคียงจากการใช้ยา clozapine แนะนำข้อปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยที่แพทย์นัดเจาะเลือดทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในที่แพทย์ให้กลับบ้านเพื่อให้การแปรผล การวางแผนการรักษาและปรับขนาดยาที่เหมาะสมต่อไป รวมทั้งเน้นให้ผู้ป่วยสังเกตอาการข้างเคียงที่สำคัญและอันตราย เช่น อาการที่อาจสงสัยว่าเกิดภาวะ Agranulocytosis เช่น ไข้ เจ็บคอ เป็นต้น ซึ่งเมื่อเกิดอาการดังกล่าวขึ้น ให้หยุดยาทันที และรีบพาผู้ป่วยมาพบแพทย์โดยด่วนเพื่อเจาะเลือด โดยไม่ต้องรอจนถึงวันนัด
3. จัดทำแนวปฏิบัติหรือคู่มือให้ความรู้เกี่ยวกับการติดตามการใช้ยา clozapine และการแก้ไขที่เกิดขึ้นแก่ผู้ที่เกี่ยวข้อง เช่น แพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. American Society of Health-System Pharmacists, *AHFS Drug Information* 1999. Litvak, K., Welsh, O.H. and Snow, E.K. editors. American Society of Health-System Pharmacists, M.D., 1999.
2. Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P. and Lance, L.L., *Drug Information Handbook*, 11th ed., Lexi-comp., Ohio, 2003-4.
3. William, R.G. Antiepileptics. In: *Therapeutic Drug Monitoring*. pp. 345-396, 1995.
4. Julia, E.V. Lithium. In: *Therapeutic Drug Monitoring*. pp. 493-526, 1995.
5. Drug Facts and Comparisons. 1999 edition. Facts and Comparisons, Missouri, 1999.
6. สุภัทร สุบงกช. การวิเคราะห์คำสั่งใช้ยาที่มีความเสี่ยงสูง ใน: การบริหารทางเภสัชกรรมเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย. นุชบา จินดาวิจักษ์ และคณะ บรรณาธิการ. บริษัท ประชาชน จำกัด, กรุงเทพมหานคร หน้า 91-96, 2547.

ภาคผนวก

ฉลากช่วยยาความเสี่ยงสูง

Carbamazepine

ถ้ามีอาการดังต่อไปนี้ ควรรีบกลับมาพบแพทย์

ง่วงซึมมากผิดปกติ ปวดศีรษะ ตาตาย วิงเวียน มองเห็นภาพซ้อน เดินเซ พบจ้ำเลือดตามตัว ผื่น ไข้ เจ็บคอ ปวดเมื่อยตามตัว ตัวเหลือง ตาเหลือง

Sodium Valproate (Depakine®)

ถ้ามีอาการดังต่อไปนี้ ควรรีบกลับมาพบแพทย์

มือสั่นมากผิดปกติ มึนงง สับสน เดินเซ ง่วงนอนมาก เชื่องซึม

Phenytoin

ถ้ามีอาการดังต่อไปนี้ ควรรีบกลับมาพบแพทย์

ตากระตุก วิงเวียน เดินเซ เชื่องซึม สับสน เห็นภาพซ้อน ง่วงซึมมาก หมดสติ

Phenobarbital

ถ้ามีอาการดังต่อไปนี้ ควรรีบกลับมาพบแพทย์

อ่อนเพลียมากผิดปกติ ตาตาย วิงเวียน มองเห็นภาพซ้อน เดินเซ

Lithium

ถ้ามีอาการดังต่อไปนี้ ควรรีบกลับมาพบแพทย์

คลื่นไส้ อาเจียน พุงไม่ซัด ชีพ มือสั่นร้าวรุนแรง เดินเซ กล้ามเนื้ออ่อนแรงมาก
อ่อนเพลียมาก งง สับสน ชัก หมดสติ

Potassium chloride (KCl) Injection

1. ห้ามสำรอนยานี้บนท้องผู้ป่วย
2. ต้องเจือจางและให้โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเท่านั้น

ความเข้มข้นสำหรับการให้เข้าหลอดเลือดส่วนปลาย ไม่ควรเกิน 40 mEq/L และไม่ควร
เกิน 40mEq/ ชั่วโมง ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 400 mEq/วัน จำกัดน้ำไม่เกิน 200 mEq/d.

Potassium chloride (KCl)

สารละลายเข้มข้นต้องเจือจาง
และให้โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเท่านั้น