

รายงานฉบับสมบูรณ์

การรักษาผู้ป่วยที่ถูกละเมิด :
ข้อเสนอแนะจาก Systematic review

นพ. อิศรางค์ นุชประยูร
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สำหรับ
สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข



สำนักงานสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

มิถุนายน 2542

ISBN 974-293-125-9

W
84.7
0238ร
2542
ณ2

เลขที่	
เลขทะเบียน	HS 0586 ก2
วันที่	9 เดือน 10 ปี 42

บทนำ

ตามที่สถาบันวิจัยสาธารณสุขได้ให้ความสนใจในการพัฒนาแนวทางการรักษา (clinical practice guideline) สำหรับผู้ป่วยไทย โดยเห็นว่าแนวทางการรักษาผู้ป่วยควรตั้งอยู่บนหลักฐานทางการแพทย์ (evidence-based medicine) ดังนั้นจึงได้ริเริ่มให้ทุนเพื่อการศึกษาหลักฐานทางการแพทย์ต่างๆ อย่างเป็นระบบเพื่อตอบคำถามทางคลินิกโดยวิธี systematic review ดังนั้นข้าพเจ้า ในฐานะแพทย์ในโรงเรียนแพทย์คนหนึ่ง ได้ตระหนักถึงความสำคัญของกิจกรรมนี้ จึงได้สมัครขอทุนเพื่อศึกษาการรักษาพิษงูอย่างเป็นระบบ

ตลอดเวลา 50 ปี ที่ผ่านมารักษาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และสถานเสาวภา เป็นผู้นำในการรักษาผู้ป่วยงูพิษกัด และเป็นสถานแหล่งผลิตเซรุ่มพิษงู (snake antivenom) ที่สำคัญในประเทศไทย ข้าพเจ้าจึงถือว่าเป็นความรับผิดชอบที่ยิ่งใหญ่ ที่จะศึกษาหลักฐานทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาผู้ป่วยที่โดนงูพิษกัด ด้วยจุดประสงค์ในการสร้างแนวทางในการรักษา ในเริ่มแรกข้าพเจ้าได้วางแผนที่จะศึกษาเฉพาะงูพิษที่พบในประเทศไทย แต่หลังจากที่ได้ทำงานร่วมกับ Paul Garner และ Cochrane Collaboration, ข้าพเจ้าตระหนักถึงความจำเป็นที่จะขยายขอบเขตของการศึกษาสำหรับงูพิษกัดทั่วโลก โดยการทำ systematic review ด้วยวิธีของ Cochrane Collaboration Center ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานโลก ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในระดับนานาชาติ

รายงานฉบับนี้เป็นเพียงส่วนหนึ่งของความพากเพียรในการศึกษาข้อมูลระดับนานาชาติเกี่ยวกับการรักษาพิษงูพิษกัดทุกชนิดที่ได้มีการทำวิจัยทางคลินิก (Clinical Trials) รายงานฉบับนี้บางส่วนจะลงตีพิมพ์ใน Cochrane library ซึ่งเผยแพร่ทางอินเทอร์เน็ตอีกด้วย

(นายแพทย์อิสรางค์ นุชประยูร)

กิตติกรรมประกาศ

ผู้นิพนธ์ขอขอบคุณ Paul Garner และ Cochrane infection disease group เป็นอย่างสูง ที่ได้ให้ความสนใจในงานวิจัยเรื่องนี้ตั้งแต่เริ่มแรก สละเวลา และได้เดินทางมาประเทศไทยหลายครั้ง ให้คำแนะนำและช่วยเหลือในการทำ systematic review ที่ได้มาตรฐานนานาชาติ และ Reive Robb ซึ่งช่วยติดต่อประสานงานกับ Cochrane infection disease group

ข้าพเจ้าขอขอบคุณ Dr. R. David G Theakston, ผู้เชี่ยวชาญการรักษางูพิษกัดผู้หนึ่งของโลก ที่ได้เสียสละเวลาในการอ่านและวิจารณ์ต้นฉบับและให้ข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่ง

ข้าพเจ้าขอขอบคุณ ศ.นพ. วิศิษฐ์ ลิตปรีชา ผู้อำนวยการสถานเสาวภา สภากาชาดไทย ที่ได้อ่านและวิจารณ์ต้นฉบับและสนับสนุนการศึกษาและเชรมุ่งในทุกด้าน และ นพ.สุชัย สุเทพารักษ์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ช่วยค้นหาต้นฉบับที่ค้นไม่พบในฐานข้อมูล Medline

ขอบคุณ ผศ.ดร.สุรางค์ ไตรธิระประภาพร ที่ช่วยในการแปลคู่มือนี้เป็นภาษาไทย คุณกุลวดี ชัยอิม คุณนารัก ไตรธิระประภาพร และนิสิตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ช่วยเหลือในการเรียบเรียงเอกสารชุดนี้

ท้ายที่สุด ข้าพเจ้าขอขอบคุณ นพ. สมศักดิ์ ชุณหรัศมิ์ สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุขแห่งประเทศไทย ที่ได้ให้ทุนในการศึกษาวิจัยนี้ และประสานงานให้ผู้เขียน ได้มีโอกาสทำงานร่วมกับ Cochrane collaboration center. ข้าพเจ้าเชื่อว่าสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุขมองเห็นการณ์ไกลในการสนับสนุนกิจกรรมนี้

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	2
กิตติกรรมประกาศ	3
สารบัญ	4
บทนำ	5
ระบาดวิทยาของงูพิษกัดในประเทศไทย	5
การใช้เซรุ่มแก้พิษงู (Antivenom) หรือยาต้านพิษงูอื่น ๆ	7
การป้องกันอาการแพ้เซรุ่มแก้พิษงู	7
การรักษาแผลพิษงูกัด	8
จุดประสงค์	9
วิธีการดำเนินการศึกษา	9
ชนิดของนิพนธ์ต้นฉบับที่นำมาศึกษา	9
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	9
ชนิดของการรักษา	9
ชนิดของผลการรักษา	10
การค้นหานิพนธ์ต้นฉบับที่ตรงเกณฑ์การศึกษา	10
การรวบรวมเพื่อนำเสนออย่างเป็นระบบ	11
การรักษาแผลงูพิษกัด	12
การประเมินคุณภาพของวิธีการทดลองทางคลินิก	12
การเก็บข้อมูล	13
การสังเคราะห์ข้อมูล	13
ผลการศึกษา	13
การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ถูกงูกลุ่ม elapid snakes กัด	14
งูเห่า (Cobras)	15
งู elapid snakes อื่น ๆ	16
การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ถูกงูกลุ่ม viper กัด	16
งูแมวเซา (Russell's viper)	16
งูกะปะ (Malayan pit viper)	18
งูเขียวหางไหม้ (Green pit viper)	18

	งู Humpnose pit viper	19
	ผู้ป่วยโดนงูพิษ Pit viper ชนิดอื่นๆกัด	19
สรุป		21
เอกสารอ้างอิง		22

การรักษาผู้ป่วยที่ถูกรังแก : ข้อเสนอแนะจาก Systematic review

บทนำ

ถูกรังแกเป็นภาวะฉุกเฉินทางการแพทย์ที่สำคัญทั้งในประเทศไทยและทั่วโลก แม้ประเทศตะวันตก ในสหรัฐอเมริกาที่มีผู้ป่วยที่ถูกรังแก จำนวนถึง 8,000 ราย/ปี เป็นผลให้มีอัตราการตาย 9-15 ราย/ปี ผู้รับเคราะห์ที่ถึงชีวิต ส่วนใหญ่จะเป็นเด็กและคนแก่ ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้รับการรักษาทันที่หรือไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง (Gold and Weingert, 1944) ในประเทศออสเตรเลียมีผู้ที่เสียชีวิตจากถูกรังแก 12 ราย ในระหว่างปี พ.ศ. 2535-2537 (Sutherland and Leonard, 1995) ในปาปัวนิวกินีอัตราการผู้ที่ถูกรังแกในแต่ละปีสูง 81.8% และ อัตราการตายจากการถูกรังแกสูงถึง 4.3 ต่อแสนประชากร (Currie *et al*, 1991)

ถูกรังแก เป็นปัญหาใหญ่ของประชากรในแอฟริกา ประเทศซิมบับเวมีผู้ถูกรังแก ปีละ 137 ราย และอัตราการตาย 1.8 % ในประเทศแอฟริกาตะวันตกแถบสะวันน่านั้นประมาณการกันว่าอาจมีผู้ที่เสียชีวิตจากถูกรังแกถึงปีละ 20,000 ราย ในประเทศไนจีเรีย มีผู้ที่เสียชีวิตจากถูกรังแกถึงปีละ 9,000 ราย (Theakston, คัดต่อส่วนตัว)

ในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ถูกรังแกเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญประการหนึ่ง ประเทศพม่าอาจจะมีผู้ป่วยถูกรังแกมากกว่า 10,000 ราย ในแต่ละปีและอัตราการตาย สูงถึง 10 % (Myin Lwin *et al*, 1985) สำหรับประเทศไทยมีรายงานมีผู้ถูกรังแกจำนวน 5,000 รายต่อปี (Junnanon *et al*, 1993) ในจำนวนนี้เป็นเด็กถึง 20 % อย่างไรก็ตาม ตัวเลขดังกล่าวอาจต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากอย่างน้อยที่โรงพยาบาลจุฬา-ลงกรณ์แห่งเดียวมีผู้ป่วยนอกมาด้วยถูกรังแกถึงปีละ 1,700 - 2,000 ราย ในจำนวนนี้เป็นเด็ก ประมาณ 170-200 ราย

ระบาดวิทยาของถูกรังแกในประเทศไทย

ถูกรังแกมีหลายชนิด การศึกษาความชุก (prevalence และ incidence) ของถูกรังแกทำได้ยาก การประเมินความชุกจากสถิติของโรงพยาบาลใดโรงพยาบาลหนึ่งนั้นเชื่อถือไม่ได้ เพราะผู้ที่ถูกรังแกในละแวกเดียวกันอาจไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลใด ๆ ก็ได้ จึงเกิด "referral bias" การศึกษาความชุกของถูกรังแกจึงต้องศึกษาจากทุกโรงพยาบาลในชุมชนนั้นและชุมชนใกล้เคียงจึงจะได้ข้อมูลที่เชื่อถือได้ อย่างก็ดี อัตราส่วนของถูกรังแกแต่ละชนิดที่ก่อผู้ป่วยนั้นพอเชื่อถือได้ และมี

ประโยชน์ทางคลินิก เมื่อมีผู้ที่ถูกงูพิษกัดไม่ทราบชนิดมารักษา แพทย์จำเป็นต้องใช้อาการทางคลินิก ร่วมกับสถิติชนิดงูในท้องถิ่นมาประกอบการวินิจฉัยและรักษา

จากรายงานเชิงระบาดวิทยาเกี่ยวกับงูพิษกัดทั่วประเทศไทยในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา (ตารางที่ 1) พบว่ามีรายงานเดียวที่การศึกษาความชุกของงูพิษกัดที่น่าเชื่อถือได้คือ การศึกษาในจังหวัดสงขลา (สมศักดิ์ บุตราษ, 2527) ซึ่งสรุปได้ว่ามีอัตราการถูกงูพิษกัดประมาณ 43:100,000 ประชากรต่อไป การศึกษานี้ครอบคลุมประชากร 800,000 คน และนับจำนวนผู้ป่วยทุกโรงพยาบาลในช่วง 3 ปี ในขณะที่รายงานอื่นมีข้อมูลเฉพาะ โรงพยาบาลเดียวเท่านั้น

ชนิดของงูพิษในแต่ละภาคมีความแตกต่างกันมาก ในภาคกลางบริเวณกรุงเทพฯและปริมณฑลมีรายงานจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (Meemano *et al*, 1987) และโรงพยาบาลศิริราช (บุญเย็น ทุมวิภาต, 2526) ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (92-94 %) ถูกงูเขียวหางไหม้กัด ที่เหลือเป็นผู้ป่วยงูเห่ากัด (5-8 %) และมีงูกะปะและงูแมวเซากัดประปราย ซึ่งอาจเป็นผู้ป่วยส่งต่อจากโรงพยาบาลอื่นแต่ภาคกลางตอนบน รายงานจาก รพ.อุทัยธานี จังหวัดอุทัยธานี พบงูพิษที่กัดมากที่สุดเป็นงูแมวเซาเช่นกัน (55.2%) รองลงมาคือ งูเขียวหางไหม้ (32.8%) และ งูเห่า (11.9%) (ศิริพันธ์ โพธิ์พานนท์, 2536)

ภาคใต้มีข้อมูลจากโรงพยาบาลในจังหวัดสงขลา (สมศักดิ์ บุตราษ, 2527) พบว่างูกะปะกัดผู้ป่วยที่เข้าโรงพยาบาลมากที่สุด (94.5%) มีผู้ป่วยถูกงูเห่ากัดบ้าง (4.5%) และมีผู้ป่วยเพียง 1 รายที่ถูกงูสามเหลี่ยมกัด

ภาคตะวันออก การศึกษาที่โรงพยาบาลอรัญประเทศ จ. ปราจีนบุรี พบว่าผู้ป่วยถูกงูแมวเซากัดมากที่สุด (72.9%) รองลงมาได้แก่ งูเขียวหางไหม้ (22%) และงูเห่า (5.1%) (ปัญญา สัตยาภักดิ์ชัย, 2536)

ภาคเหนือ การศึกษาที่ รพ.เชียงใหม่ พบว่างูพิษที่กัดผู้ป่วยมากที่สุดคือ งูกะปะ (47.5%) ซึ่งใกล้เคียงกับงูเขียวหางไหม้ (32.3%) และพบงูเห่ากัด 18.2% (นิเวศน์ นันทจิต, 2526)

งูพิษในประเทศไทยนั้นอาจทำให้เลือดออกจนเสียชีวิตหรือเกิดเป็นพิษต่อระบบประสาท กล้ามเนื้อทำให้ภาวะหายใจล้มเหลวจนเสียชีวิตได้ ขึ้นกับชนิดของงูที่กัด ซึ่งสรุปได้ดังนี้

1) พิษของงูกลุ่ม Elapidac ได้แก่ งูเห่า (Cobras), งูจงอาง (King cobra), งูสามเหลี่ยม (Banded krait), งูทับสมิงคลา (Malayan krait) เป็นพิษต่อระบบประสาทกล้ามเนื้อ

2) พิษของงูกลุ่ม Viperidae ได้แก่ งูแมวเซา (Russell's viper) งูเขียวหางไหม้ (Green pit viper) และ งูกะปะ (Malayan pit viper) ทำให้เกิดความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือดจึงทำให้มีภาวะเลือดออกง่าย

3) นอกจากนี้ Malayan pit viper นั้น อาจทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้

นอกจากผลของพิษดังกล่าวแล้ว ผลที่ฉุนกึกบางชนิด โดยเฉพาะงูเห่า งูแมวเซา งูกะปะ และงูเขียวหางไหม้ ยังก่อให้เกิดปฏิกิริยาเฉพาะที่ตั้งแต่ปวดบวม จนถึงมีการติดเชื้อและเกิด necrosis ตามมาได้

การรักษาอาการจากพิษงูด้วยวิธีต่างๆ และหลายวิธีในการค้นคว้าว่าวิธีการรักษาอย่างไร น่าจะดีที่สุดคนนั้น ผู้เขียนได้แบ่งหัวข้อในการศึกษาดังนี้

การใช้เซรุ่มแก้พิษงู (Antivenom) หรือยาต้านพิษงูอื่น ๆ

Antivenom มีเป็นยาถอนพิษงูที่แพร่หลายในกระแสเลือดแล้วได้อย่างดี เซรุ่มแก้พิษงู นั้นผลิตจากห้องปฏิบัติการเพียง 70 แห่งทั่วโลก โดยการฉีดพิษงูใส่ม้า เพื่อให้ม้าสร้างภูมิคุ้มกัน และนำเซรุ่มม้าเพื่อใช้แก้พิษ การใช้เซรุ่มม้าแก้พิษงูเป็นยาไม่ถนัดที่นำออกมาใช้ได้ทั่วโลก ถึงแม้ว่ายังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่เพียงพอ (WHO, 1981) เซรุ่มแก้พิษงูสามารถทำให้เกิดภาวะแพ้ (allergic reactions) ได้ เช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์จากเซรุ่มม้าทั้งหลาย ได้แก่ anaphylaxis และ กลุ่มอาการ serum sickness เป็นต้น ตลอดจนการผลิต เซรุ่มแก้พิษงูนั้นขึ้นกับชนิดงูที่มี และมีค่าใช้จ่ายในการผลิตจ่ายสูง อีกทั้งงูพิษไม่ได้ปล่อยพิษกัดทุกราย ดังนั้นแนวทางในการใช้ เซรุ่มแก้พิษงู และการดูแลรักษาผู้ป่วยจะเป็นประโยชน์ต่อแพทย์ และบุคลากรสาธารณสุขอย่างยิ่ง โดยการใช้เซรุ่มแก้พิษงู เมื่อมีข้อบ่งชี้เท่านั้นจะช่วยลดผลข้างเคียงที่รุนแรง และเป็นการเหมาะสมต่อภาวะเศรษฐกิจในปัจจุบัน

สำหรับผู้ป่วยที่ถูกงูกัด Elapid snake กัด เช่น งูเห่ากัด พิษงูเห่าจะมีผลต่อระบบประสาท โดยเฉพาะที่บริเวณรอยต่อของเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular junction, NM junction) การรักษาที่น่าจะได้ผลได้แก่ การให้เซรุ่มแก้พิษงูเห่าเมื่อพบว่าผู้ป่วยมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง การใช้ยา anticholinesterase เช่น edrophonium หรือการที่ไม่ให้ยาอะไรเลยเพียงแต่ใช้เครื่องช่วยหายใจจนกว่าพิษของงูจะจางหายไปเอง คำถามที่สำคัญคือ วิธีใดจะดีกว่า และมีความคุ้มทุนกว่าอีกวิธี

สำหรับพิษงู viper เช่น งูแมวเซา งูเขียวหางไหม้ และงูกะปะ ทำให้เกิดความผิดปกติของระบบแข็งตัวของเลือด โดยการกระตุ้น coagulation factors X, หรือ การกระตุ้น prothrombin การใช้เซรุ่ม ต้องจำเพาะต่อชนิดของงู (species-specific) และจะควรให้เมื่อมีอาการเลือดออกจากอวัยวะต่าง ๆ ทั่วไป ได้แก่ เลือดกำเดา เลือดออกตามไรฟัน อาเจียนเป็นเลือด ถ่ายเป็นเลือด ปัสสาวะเป็นเลือด มีภาวะก้อนเลือด hematoma และเลือดออกในระบบประสาทส่วนกลาง หรือเมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าเลือดไม่แข็งตัวเลย ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกเหล่านี้จะมีผลการตรวจทาง

ห้องปฏิบัติการผลิตปกติหลายประการ เช่น มีค่า venous clotting time, ค่า prothrombin time, และ ค่า activated partial thromboplastin time ยาวกว่าค่าปกติ และมีภาวะ fibrinogen ต่ำ ดังนั้นผลทางห้องปฏิบัติการจะเป็นสิ่งที่สำคัญและมีประโยชน์ต่อการตัดสินใจของแพทย์ อย่างไรก็ตามที่สำคัญคือ เซรุ่มแก้พิษจากแหล่งผลิตต่าง ๆ ดีไม่เท่ากันหรือไม่และควรใช้ปริมาณเท่าใด การใช้ยา Heparin อย่างเดียวหรือร่วมกับเซรุ่มจะมีประโยชน์หรือไม่

ในบางพื้นที่ ที่มีงูพิษหลายชนิด เมื่อถูกพิษก็อาจจะไม่สามารถบอกได้ว่างูชนิดใดกัด การใช้เซรุ่มแก้พิษงูหลายชนิดร่วมกับ (polyspecific antivenom) อาจมีความสำคัญมาก

การป้องกันอาการแพ้เซรุ่มแก้พิษงู

เซรุ่มแก้พิษงู ซึ่งส่วนใหญ่ผลิตจากม้า เป็นโปรตีนแปลกปลอมสำหรับร่างกายมนุษย์ ดังนั้นเมื่อมาฉีดให้แก่ผู้ป่วยจะเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์หลายประการ ที่สำคัญคืออาการแพ้ ได้แก่ ผื่นลมพิษ อาการคัน หรืออาการแพ้ แบบรุนแรงที่เรียกว่า anaphylaxis ซึ่งประกอบด้วยอาการหลอดลมตีบตันเฉียบพลัน คอหอยบวม และหรือช็อคจากเส้นเลือดขยายตัว จนอาจเสียชีวิตได้ อาการแพ้รุนแรงเช่นนี้ต้องรักษาด้วยยาเอปิเนฟริน (epinephrine, adrenalin) ดังนั้นการป้องกันอาการแพ้จึงมีความสำคัญ การฉีดยาแก้แพ้ก่อนฉีด เซรุ่มแก้พิษงู อาจลดความเสี่ยงที่จะเกิดอาการแพ้อย่างรุนแรง ยาเหล่านี้ได้แก่ adrenalin, antihistamine, และยาประเภท steroid

การใช้ยาแก้แพ้ โดยเฉพาะ adrenalin หรือ steroid โดยไม่จำเป็นก็มีผลเสีย เช่นความดันโลหิตสูง ใจสั่น รู้สึกร้อนไม่สบาย โอกาสเกิดอาการแพ้ขึ้นอยู่กับชนิดของเซรุ่มแก้พิษงูจากแหล่งผลิตที่ต่าง ๆ เนื่องจาก วิธีการเก็บเซรุ่มจากม้า การทำให้เซรุ่มบริสุทธิ์ขึ้น และปริมาณเซรุ่มที่จำเป็นต้องใช้ ปัจจัยต่าง ๆ เหล่านี้ อาจจะมีผลต่อศึกษาประสิทธิภาพของยาแก้แพ้ รายงานนี้จะศึกษาถึงผลดีและผลเสียจากการใช้ยาแก้แพ้ชนิดต่าง ๆ ที่ใช้ร่วมกับเซรุ่มแก้พิษงู

การรักษาแผลพิษงูกัด

- การให้ Tetanus antitoxin

แผลที่ถูกงูพิษกัด (Snake fang) มักจะค่อนข้างลึก ทำให้ทำความสะอาดยาก ดังนั้นแผลจึงมีโอกาสติดเชื้อ anaerobes ได้ง่าย จึงเสี่ยงต่อการเกิดบาดทะยัก การใช้ tetanus toxoid และ tetanus antitoxin จึงเป็นสิ่งที่จำเป็น อย่างไรก็ตามคำถามที่ตามมาก็คือ แพทย์ควรใช้ตัวยานี้เฉพาะตัวใดตัวหนึ่ง หรือทั้ง 2 ตัว เมื่อคำนึงถึงความคุ้มทุนและประสิทธิภาพที่ได้

- การใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันแผลติดเชื้อ

ด้วยเหตุผลที่แผลงพิษกัดลึกดังกล่าว ในทางปฏิบัติแล้วพบว่าผู้ป่วยมีโอกาสติดเชื้อที่แผลงกัดและแผลอาจหายช้า ดังนั้นจำเป็นที่ต้องศึกษาเปรียบเทียบว่าการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อเป็นสิ่งที่พึงกระทำหรือไม่

- การใช้ยา steroid เพื่อลดการอักเสบ

พิษของงู vipers และ cobra ทำให้เกิดการของเนื้อตายได้บ่อย ซึ่งพบว่าบริเวณปากแผลจะมีการบวมและเกิด necrosis การศึกษาทางพยาธิวิทยาและชีวเคมี พบว่าพิษงูมีส่วนก่อให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบ (inflammatory reactions) การใช้ steroid เพื่อลดและป้องกันภาวะดังกล่าวจะถูกรวบรวมในบทความนี้เช่นกัน

ในปัจจุบันมีบทพิสูจน์วิชาการจำนวนที่จะกล่าวถึงการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ถูกงูพิษกัดอยู่บ้างทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ แต่ข้อสรุปและข้อเสนอแนะส่วนใหญ่มาจากความเห็นและประสบการณ์ของผู้นิพนธ์ ไม่ได้มาจากหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ การพิสูจน์วิชาการอย่างเป็นระบบ (systematic review) เป็นวิธีการรวบรวมข้อมูลเฉพาะที่ได้มาจากการศึกษา ทดลองทางคลินิก ที่รัดกุม (controlled clinical trials) โดยผ่านการวิเคราะห์ความน่าเชื่อถือของการทดลองในแต่ละรายงานอย่างเป็นระบบ เนื่องจากยังไม่มีผู้ใด รวบรวมและรายงานการพิสูจน์วิชาการอย่างเป็นระบบของการรักษางูพิษกัดมาก่อน ผู้เขียนจึงได้จัดทำขึ้นเพื่อประโยชน์ในการสร้างแนวทางการรักษา (clinical practice guideline) สำหรับการรักษางูพิษกัด และชี้ประเด็นที่ควรทำ การศึกษาวิจัยต่อไปในอนาคต โดยจะรวบรวมข้อมูลจากทั่วโลก เพื่อหาข้อสรุปสำหรับงูพิษชนิดที่มีในประเทศไทยเป็นหลัก

จุดประสงค์ของการศึกษา

1) รวบรวมข้อมูลเปรียบเทียบความปลอดภัย ประสิทธิภาพของการรักษาและขนาด ของเซรุ่มแก้พิษงูที่เหมาะสม สำหรับงูพิษแต่ละชนิด ในการป้องกันการถูกทำลายของเนื้อเยื่อบริเวณแผลงกัดภาวะเลือดออก ตลอดจนความจำเป็นในการใช้เครื่องช่วยหายใจ และเพื่อลดอัตราการตาย

2) รวบรวมข้อมูลเปรียบเทียบผลการใช้เซรุ่ม แก่พิษงูกับยาอื่นที่อาจช่วยรักษาอาการจากพิษงู ได้ เช่น การใช้ยา anticholinesterase ในผู้ป่วยที่ถูกงูเห่ากัด การใช้ heparin หรือ steroid ในผู้ป่วยที่ถูกงู Viper กัด และการใช้ tetanus antitoxin และ tetanus toxoid ตลอดจนยาปฏิชีวนะในการป้องกันการติดเชื้อ

3) หาข้อสรุปเกี่ยวกับผลการใช้ยาแก้แพ้ชนิดต่าง ๆ ที่ให้ร่วมกับเซรุ่มแก้พิษงู ว่าสามารถป้องกัน และลดอัตราการแพ้อย่างรุนแรงจากการใช้เซรุ่มได้หรือไม่

วิธีการดำเนินการศึกษา

ผู้วิจัยได้รวบรวมนิพนธ์ต้นฉบับที่เป็นงานวิจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับการรักษาพิษกัดทุกชนิดไว้ในฐานข้อมูล หลังจากนั้น ผู้วิจัยสองคนจะอ่านนิพนธ์ต้นฉบับทุกชิ้นว่าเข้าเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยหรือไม่ ถ้าความเห็นไม่ตรงกันจะนำไปปรึกษาผู้วิจัยอีกคนหนึ่ง

เมื่อพบว่านิพนธ์ต้นฉบับใดเข้าเกณฑ์ ผู้วิจัยจะศึกษารายละเอียดของการทำการวิจัยจากนิพนธ์ต้นฉบับนั้นและเปรียบเทียบกับเกณฑ์แห่งคุณภาพการวิจัยที่ได้ตั้งไว้ล่วงหน้า ในด้านต่าง ๆ ของหัวข้อ"การประเมินคุณภาพของวิธีการทดลองทางคลินิก" ถ้าไม่ได้รายงานในนิพนธ์ต้นฉบับ ผู้วิจัยจะติดต่อผู้นิพนธ์ต้นฉบับเพื่อขอความกระจ่างเท่าที่จะเป็นไปได้

ความแตกต่างของผลการทดลองจากนิพนธ์ต้นฉบับต่าง ๆ นั้นอาจเกิดจากปัจจัยหลายประการ ซึ่งผู้วิจัยจะบันทึกรายละเอียดของปัจจัยแต่ละอย่างจากนิพนธ์ต้นฉบับแต่ละเรื่อง เพื่อศึกษาว่า อาจเป็นสาเหตุของความแตกต่างของผลการทดลองอื่น ๆ หรือไม่ ปัจจัยเหล่านี้ คือ

- ชนิดของงูพิษที่กัด
- แหล่งผลิตเซรัมที่ใช้ในการทดลอง
- การใช้ยาแก้แพ้หรือยาอื่น ๆ ก่อนการให้เซรัม

ในกรณีที่มีมากกว่าหนึ่งนิพนธ์ต้นฉบับ ที่รายงานการทดลองคล้ายกัน ผู้วิจัยจะทำการตรวจสอบ ลักษณะของกลุ่มทดลองจากแต่ละรายงานว่าเหมือนกันหรือไม่ (homogeneity) ด้วย Chi-squared test. ก่อนที่จะรวมผลการศึกษาเข้าด้วยกันเพื่อทำ meta-analysis

ผลการทดลองจากแต่ละนิพนธ์ต้นฉบับนำมารายงานเชิงทวิภาค (binary outcome) ซึ่งจะนำมาใช้ในโปรแกรม Revman 3.1 (Cochrane collaboration center, UK) และ คำนวณหาค่า relative risk

ชนิดของนิพนธ์ต้นฉบับที่นำมาศึกษา

การศึกษานี้ได้รวบรวมรายงานทดลองทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุม (control group) โดยคิดมาอย่างสุ่ม (randomized) หรือกึ่งสุ่ม (pseudo-randomized) ยกเว้นในกรณีของการศึกษาค้นไข Tetanus toxoid จะรวบรวมรายงานประเภทกรณีศึกษา (case report) การศึกษาแบบสังเกตการณ์ (observational study) ไว้ด้วยเนื่องจากการป้องกัน tetanus อาจไม่เหมาะสมที่จะทำการทดลองทางคลินิก

ผู้เข้าร่วมการศึกษา

เป็นผู้ป่วยที่ถูกงูพิษต่อยนี้ชนิดใดชนิดหนึ่งกัด

1) Elapid snakes ได้แก่ งูเห่า, งูจงอาง, งูสามเหลี่ยม, และงู Papuan taipan

- 2) Viper snakes ได้แก่ งูแมวเซา, งูกะปะ, งูเขียวหางไหม้, Crotalids, Bothrops
- 3) งูพิษอื่น ๆ เช่น (Rattlesnakes) และ Copperheads

ชนิดของการรักษา

- เซรุ่มแก้พิษงู
 - เซรุ่มแก้พิษงูชนิดเดียว (Monospecific antivenom) ซึ่งแก้พิษงูได้ specie จำเพาะ
 - เซรุ่มแก้พิษงูหลายชนิดผสมกัน (Polyspecific antivenom)
- ยาด้านพิษงูอื่น ๆ
 - ยา anticholinesterase
 - steroid
 - tetanus toxoid
 - ยาปฏิชีวนะ
- ยาที่ลดอาการแพ้เซรุ่ม
 - adrenalin
 - steroid
 - antihistamine

ชนิดของผลการรักษา

- งูกลุ่ม elapid snake กัด
 - ความจำเป็นที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ หรือเวลาที่ต้องช่วยหายใจ
 - ผลการวัดความอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ ด้วยวิธีต่าง ๆ
- งูกลุ่ม viper snake กัด
 - เวลาที่ใช้ในการปรับการแข็งตัวของเลือดเป็นปกติ (ได้แก่ venous clotting time)
 - อัตราการเกิดเลือดออก หรือเลือดไหลไม่หยุด
- แผลงูกัด
 - ความจำเป็นที่ต้องตัดแขน หรือขา ออก
 - อัตราการเกิดแผลติดเชื้อ
 - ความรุนแรงของอาการบวม
- อาการแพ้เซรุ่ม
 - อัตราตาย

- อัตราการแพ้อย่างรุนแรง (anaphylaxis) คือ อาการเหล่านี้บางอย่างใดอย่างหนึ่ง คือ ช็อค ความดันโลหิตต่ำ หายใจลำบาก ตับอ่อนอักเสบรุนแรงจนเขียว ภาวะน้ำท่วมปอด
- อัตราการแพ้ทั่วไป คือ ผื่นลมพิษ, angioedema, หายใจลำบาก ตับอ่อนอักเสบ
- อาการแพ้แบบ serum sickness คือ ไข้ ผื่นแดง หรือข้ออักเสบหลังจากได้รับเซรุ่มแล้ว 2 สัปดาห์

การค้นหานิพนธ์ต้นฉบับที่ตรงเกณฑ์การศึกษา

ผู้เขียนได้ทำการค้นหานิพนธ์ต้นฉบับที่เกี่ยวข้องจากการศึกษาในกลุ่มของ Cochrane Infectious Diseases Group (CIDG) โดยใช้คำ "snake bites" ข้อมูลรายละเอียดสำหรับวิธี CIDG method และวารสารที่ถูกค้นคว้าได้ถูกตีพิมพ์ใน "The Cochrane Library" ในหมวดของ "Collaborative Review Groups" โดยผู้เขียนได้ค้นคว้าจาก The Cochrane Controlled Trial Register ซึ่งลงพิมพ์ใน The Cochrane Library 1998:(3) ซึ่งประกอบด้วยการศึกษามากกว่า 131,000 เรื่องกลุ่มผู้วิจัยที่ร่วมมือกันนี้ โดยรายละเอียดของแหล่งที่ศึกษาตลอดจนวิธีที่ทำการศึกษาก็ถูกตีพิมพ์ใน The Cochrane Library ซึ่งครั้งล่าสุดที่มีการแก้ไขเพิ่มเติมคือ 25 กรกฎาคม 2542

ผู้เขียนยังได้ค้นคว้าเพิ่มเติมจาก MEDLINE-1966 - October 1998 โดยใช้คำค้นตามลำดับดังนี้

set	Search
001	exp snake bites/
002	randomized controlled trial.pt.
003	randomized controlled trials/
004	controlled clinical trial.pt.
005	random allocation
006	double blind method/
007	single blind method/
008	or/2-7
009	clinical trial.pt.
010	exp clinical trials/
011	(clin\$ amk25trial\$).tw.
012	(Single\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mas
013	placebos/

014 placebo\$.tw.
 015 random\$.tw.
 016 research design/
 017 or/9-16
 018 comparative study/
 019 exp evaluation studies/
 020 follow up studies/
 021 prospective studies/
 022 (control\$ or prospective\$ or volunteer\$).tw.
 023 or/18-22
 024 animal/not(human/and animal/)
 025 8 or 17 or 23
 026 25 not 24
 027 1 and 26
 028 27

นอกจากนี้ผู้เขียนได้ติดต่อดังกล่าวและบุคคลต่างๆ ที่เคยหรือกำลังศึกษาการรักษาพิษกัดในประเทศไทย เพื่อให้ได้ข้อมูลสมบูรณ์ที่สุดเท่าที่จะทำได้ ดังต่อไปนี้ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สถานเสาวภา สภากาชาดไทย ซึ่งเป็นหน่วยงานที่ผลิตเซรุ่มแก้พิษงู ผู้ทรงคุณวุฒิจากหน่วยงานต่างๆ ซึ่งได้กรุณาให้ข้อมูลและตรวจสอบความสมบูรณ์ของการศึกษานี้ ตลอดจนให้ข้อมูลผลการรักษาพิษกัดที่ยังไม่ได้ลงตีพิมพ์ หรืออยู่ระหว่างการศึกษา อนึ่งเนื่องจากรายงานหลายเรื่องอาจถูกตีพิมพ์เป็นภาษาไทย ข้อมูลภาษาไทยดังกล่าวจึงได้รับการค้นคว้าเช่นกันโดยใช้ฐานข้อมูลจากห้องสมุดคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย นอกจากนี้ผู้เขียนยังค้นคว้าถึงเอกสารอ้างอิงที่อยู่ท้ายบท และ หนังสือ อีกทั้งวิทยานิพนธ์ต่าง ๆ เพื่อให้ครอบคลุมการศึกษาต่าง ๆ ของประเทศไทย และท้ายสุด บทพื้นฟูวิชาการต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง (Gold and Wigert, 1994; Sutherland and Leonard, 1995) ยังได้รับการศึกษาและตรวจสอบยืนยันการศึกษาที่ผู้เขียนหาโดยวิธีดังกล่าวข้างต้น

การรวบรวมเพื่อนำเสนออย่างเป็นระบบ

นิพนธ์ต้นฉบับต่าง ๆ ได้ถูกจัดเป็นกลุ่มตามชนิดของการรักษาในผู้ป่วยที่ถูกงูพิษแต่ละชนิด กัด ซึ่งรวมถึง เซรุ่มแก้พิษงูและการรักษาอื่น ๆ นอกจากนี้การรักษาอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่นการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันแผลติดเชื้อ การให้ tetanus toxoid ก็ได้ถูกรวบรวมไว้ในการศึกษานี้ โดยจัดกลุ่มดังนี้

- การรักษาพิษงู Viper snakes

- 1) เปรียบเทียบผลการใช้เซรุ่มแก้พิษงูแต่ละชนิด ที่ได้จากแหล่งผลิตแต่ละแหล่ง
- 2) เปรียบเทียบการใช้เซรุ่มแก้พิษงูในขนาดสูงและขนาดต่ำ
- 3) เปรียบเทียบการใช้หรือไม่ใช้ heparin ร่วมไปกับการใช้เซรุ่ม

- การรักษาพิษงู elapid snakes

- 4) เปรียบเทียบผลการใช้เซรุ่มแก้พิษงูแต่ละชนิด ที่ได้จากแหล่งผลิตแต่ละแหล่ง
- 5) เปรียบเทียบผลการใช้เซรุ่มแก้พิษงู กับ anticholinesterase
- 6) เปรียบเทียบผลการใช้เซรุ่มแก้พิษงูปริมาณต่าง ๆ เทียบกับการช่วยหายใจเพียงอย่างเดียว

- การรักษาแผลงูพิษกัด

- 1) เปรียบเทียบผลการใช้หรือไม่ใช้ tetanus toxoid และ antitoxin ต่อ อัตราการเกิดบาดทะยัก
- 2) เปรียบเทียบผลการใช้หรือไม่ใช้ ยาปฏิชีวนะ ต่ออัตราการติดเชื้อของบาดแผล และอัตราตายจากการติดเชื้อ
- 3) เปรียบเทียบผลการใช้หรือไม่ใช้ steroid ต่อความรุนแรงของอาการบวม หรืออักเสบของแผลงูกัด

- การป้องกันอาการแพ้เซรุ่มแก้พิษงู

- 1) เปรียบเทียบผลการใช้หรือไม่ใช้ adrenalin
- 2) เปรียบเทียบผลการใช้หรือไม่ใช้ steroid
- 3) เปรียบเทียบผลการใช้หรือไม่ใช้ antihistamine

การประเมินคุณภาพของวิธีการทดลองทางคลินิก

นิพนธ์ต้นฉบับแต่ละเรื่องจะถูกประเมินโดยเน้นที่ชนิดของความลำเอียงที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการทำการทดลองทางคลินิก ได้แก่ selection bias, performance bias, attrition bias และ detection bias ดังนี้

- 1) Selection bias : การทดลองแต่ละเรื่องจะถูกประเมินถึงความสามารถในการปกปิด (concealment) ในช่วงแบ่งกลุ่มการรักษา ที่จะให้แก่ผู้ป่วยได้ดีเพียงใด โดยแบ่งเกรดดังนี้ คือ (A) แปลว่าปกปิดดีมาก ผู้ป่วยไม่มีทางทราบก่อนว่าจะได้รับการรักษาในกลุ่มใด ส่วน (B) คือ ผู้ดำเนินการวิจัยไม่ระมัดระวังในนิพนธ์ต้นฉบับ และ (C) คือ การปกปิดไม่ดีพอ ผู้ป่วยบางรายอาจรู้ก่อนที่

แบ่งกลุ่มการรักษาว่าจะได้รับการรักษาอย่างไร ซึ่งอาจมีผลในการเลือกที่จะเข้าร่วมการทดลอง และ (D) หมายถึงไม่มีการปกปิดชนิดการรักษาก่อนที่จะเริ่มรักษาผู้ป่วยเลย

2) Performance bias : คือการประเมินว่า แพทย์ผู้ให้การรักษา นั้น รู้ว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาชนิดใดหรือไม่

3) Attrition bias : คือการประเมินว่า จำนวนผู้ที่ยกเลิกความร่วมมือในการทดลอง นั้นตกอยู่ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม อยู่ในสัดส่วนพอเหมาะกันหรือไม่

4) Detection bias : คือการประเมินว่า ผู้ประเมินผลการรักษา นั้นทราบว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาชนิดใดหรือไม่

การเก็บข้อมูล

การศึกษาแต่ละเรื่องจะถูกศึกษารวบรวมข้อมูลเป็นระบบ และประเมินถึง bias ซึ่งได้สรุปเป็นหมวด ๆ ตามความน่าเชื่อถือ (reliability)

การสังเคราะห์ข้อมูล

เนื่องจากจำนวนการศึกษารักษาภาวะถูกพิษกักที่ค้นได้ก่อนข้างจะมีจำนวนจำกัด ผู้เขียนจึงขอสรุปรายงานของแต่ละการศึกษา และความแตกต่างของผลการรักษาที่ได้ โดยเชื่อมโยงกับความแตกต่างของ bias ที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษา

ผลการค้น MEDLINE

จากการค้นโดย MEDLINE พบว่ามีการศึกษา จำนวน 140 เรื่องภายใต้คำว่า "snake bites" (ตารางที่ 2) โดยในจำนวนนี้มีเพียง 19 เรื่องที่ได้รายงานผลการทดลองแบบ clinical trials เกี่ยวกับการใช้เซรุ่มแก้พิษงูที่จำเพาะหรือการรักษาอื่นที่จำเพาะต่อพิษแต่ละชนิด ในขณะที่ผู้เขียนได้รวบรวมรายงานการศึกษาอื่น ๆ ทั้งที่เป็นกรณีศึกษา บทฟื้นฟูวิชาการ ระบาดวิทยา อาการและอาการแสดงในผู้ที่ถูกงูพิษกัด ผลทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยงูพิษกัด เกสซอลศาสตร์ของ antivenin หรือวิธีการวินิจฉัยใหม่ ๆ ด้วยเช่นกัน รายละเอียดของการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมได้ถูกสรุปไว้ในตารางที่ 3 โดยแบ่งตามชนิดของงู การศึกษาอื่นที่เกี่ยวข้องแต่ไม่ใช่แบบสุ่มได้ถูกกล่าวถึงเช่นกัน แต่ไม่ได้แสดงไว้ในตาราง

ตารางที่ 2 จำนวนนิพนธ์ต้นฉบับที่รายงานการทดลองทางคลินิกเกี่ยวกับรักษาผู้ป่วยที่ถูกงูพิษกัดแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trials, RCT) แบ่งจำนวนตามปีที่ได้รับการตีพิมพ์

ปี ค.ศ.	จำนวน MEDLINE articles	จำนวน RCT
1995-1998	42	8
1990-1994	28	4
1985-1989	35	5
1978-1984	19	1
1967-1977	16	1
รวม 31 ปี	140	19

ผลการค้น Cochrane collaboration database

พบนิพนธ์ต้นฉบับจำนวน 4 เรื่องใน Cochrane library 1998 และ รวม 7 เรื่องใน CIDG register 1998. ในจำนวนนี้มี นิพนธ์ต้นฉบับจำนวน 1 เรื่องที่ไม่พบใน MEDLINE

ผลการค้น Thai Index Medicus

พบต้นฉบับ 37 เรื่องที่มีคำว่า "snake" ในชื่อเรื่องหรือบทคัดย่อที่ลงพิมพ์ในวารสารการแพทย์ภาษาไทยที่มีอยู่ใน Thai Index Medicus เรื่องที่ลงพิมพ์ส่วนใหญ่เป็นบทฟื้นฟูวิชาการเกี่ยวกับการรักษาพิษงู อีกส่วนหนึ่งเป็นรายงานผู้ป่วย หรือรายงานชนิดของงูในแต่ละพื้นที่ ไม่พบการทดลองทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับการรักษาพิษงูเลย

จากการสอบถามผู้เชี่ยวชาญในการรักษาผู้ป่วยถูกงูพิษกัด ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้
นิพนธ์ต้นฉบับเพิ่มอีก 1 เรื่องจากวารสารนานาชาติที่ไม่พบใน MEDLINE (Pochanukul, 1997)

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ถูกงูกลุ่ม elapid กัด

งูเห่า

งูเห่า (สกุล *Naja*) เป็นสาเหตุหลักของการตายในผู้ที่ถูกงูพิษกัด ทั้งในประเทศไทย (*Naja kaouthia*) และฟิลิปปินส์ (*Naja naja philippinensis*) พิษทางระบบประสาท (neurotoxin) ของงูเห่า และ Krait (สกุล *Bungarus*) จะจับกับ acetylcholine receptor บน motor endplate ของปลายประสาท จึงมีผลคล้ายกับอาการในผู้ป่วยโรค myasthenia gravis ผู้ป่วยที่ได้รับพิษจะมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงจนถึงแก่ความตายได้จากการที่หายใจไม่ได้เนื่องจากกล้ามเนื้อทางเดินหายใจเป็นอัมพาตไป การใช้เซรุ่มแก้พิษที่จำเพาะต่อชนิดของงูเห่า (species-specific) จะช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นอย่างรวดเร็วและอาจช่วยผู้ป่วยได้ นอกจากการใช้เซรุ่มแก้พิษแล้ว ยากลุ่ม anticholinesterase ก็ใช้รักษาอาการทางระบบประสาทได้เช่นกัน

ในปี พ.ศ. 2529 มีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมในประเทศฟิลิปปินส์ (Watt *et al*, 1986) ถึงประสิทธิผลของการให้ edrophonium (Tensilon®) ทางหลอดเลือดดำในผู้ที่ถูกงูเห่ากัด 10 ราย เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำเกลือ โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับ atropine sulfate ทางหลอดเลือดดำก่อนที่จะได้รับ Tensilon หรือน้ำเกลือ โดยที่อีก 30 นาทีต่อมาผู้ที่ได้รับ Tensilon จะได้รับน้ำเกลือในขณะที่กลุ่มควบคุมจะได้รับ Tensilon (double-blind crossover design) การตอบสนองจะดูประเมินจากภาวะหนังตาตก (ptosis) การศึกษานี้มีการปกปิดในช่วงแบ่งกลุ่มการรักษาได้ดี และไม่มี performance bias หรือ detection bias เนื่องจากทั้งแพทย์ผู้รักษาและผู้ตรวจผลการตอบสนองไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบใด นอกจากนี้ไม่พบว่าการศึกษานี้มี attrition bias เนื่องจากไม่มีผู้ที่ออกจากการศึกษา ผลการศึกษาพบว่า edrophonium รักษาผลที่เกิดจากพิษทางระบบประสาทของงูเห่ารักษาได้ อย่างไรก็ตาม เป็นที่สังเกตว่าฤทธิ์ของ edrophonium อยู่ได้ชั่วคราว (transient)

ได้มีการศึกษาถึงประสิทธิผลตลอดจนขนาดของเซรุ่มแก้พิษที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ถูกงูเห่าฟิลิปปินส์กัด โดย Watt และคณะ (1989) การศึกษาดังกล่าวเป็นชนิด double blind โดยใช้เซรุ่มแก้พิษจากม้าที่ผลิตโดยกระทรวงสาธารณสุขฟิลิปปินส์ เพื่อรักษาผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของระบบประสาทจากพิษงู โดยเปรียบเทียบการให้เซรุ่มแก้พิษ 3 ขนาด คือ 2, 5 และ 10 ampule ประสิทธิภาพของเซรุ่มแก้พิษจะประเมินจากภาวะฟื้นตัวของกล้ามเนื้อตา oculomotor โดยบันทึกการทำงานของกล้ามเนื้อตา ที่เวลา 0, 30, 60 และ 120 นาที หลังผู้ป่วยได้รับเซรุ่มแก้พิษ โดยผู้ป่วย

จะได้ anticholinesterase ผลการศึกษาพบว่าเซรุ่มแก้พิษงูมีผลทำให้อาการทางระบบประสาทที่เกิดจากพิษงูดีขึ้นบ้าง (partial improvement) ในขณะที่ edrophonium มีผล reverse neurotoxicity ผู้วิจัยออกแบบการศึกษาดี ไม่มี selection bias, performance bias และ detection bias หรือ attrition bias อย่างไรก็ดีตาม เนื่องจากขนาดตัวอย่างที่ศึกษาน้อยจึงไม่สามารถบอกความแตกต่างของผลเซรุ่มแก้พิษงู ในขนาดต่าง ๆ กัน

สำหรับงูเห่าไทย (*Naja kaouthia*) ได้มีการศึกษาถึงการให้เซรุ่มแก้พิษงูครั้งเดียว (single bolus dose) และตามด้วยการใช้เครื่องช่วยหายใจ ในผู้ป่วยไทยที่ถูกงูเห่ากัดระหว่างปี พ.ศ. 2529-2534 (Pochananukul *et al*, 1997) ผู้ป่วยได้รับการสุ่ม (Quasi-randomised) ให้รับเซรุ่มแก้พิษงูขนาด 50, 100 หรือ 200 มล. ตามด้วยเครื่องช่วยหายใจ ถ้าผู้ป่วยมีภาวะการหายใจล้มเหลว กลุ่มเปรียบเทียบคือผู้ป่วยในอดีต (พ.ศ. 2524-2528) ที่ได้รับการรักษาโดยใช้เครื่องช่วยหายใจอย่างเดียว เนื่องจากไม่สามารถหาเซรุ่มแก้พิษงูได้ในเวลานั้น ผลการศึกษาที่สำคัญคือ ไม่พบว่ามีผลแตกต่างของระยะเวลาที่เริ่ม (onset) ของระบบหายใจล้มเหลวที่จำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ แต่ช่วงเวลา (duration) ที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับเซรุ่มแก้พิษงู 100 มล หรือ 200 มล. การศึกษานี้มีข้อผิดพลาดมากที่สุดเท่าที่ได้เคยทำการศึกษามา อย่างไรก็ดีตามการศึกษานี้ยังมี performance bias เนื่องจากไม่มีรายละเอียดของวิธีการสุ่มและไม่ทราบว่ามี การปกปิดก่อนการแบ่งกลุ่มการรักษาหรือไม่ นอกจากนี้จำนวนผู้ป่วยไม่เท่ากันในการรักษาแต่ละชนิด การศึกษานี้ยังมี attrition bias เนื่องจากไม่ได้ระบุจำนวนผู้ป่วยที่ถูกถอนจากการรักษาแต่ละชนิด อย่างไรก็ดีตาม งานวิจัยนี้ไม่น่าจะมี detection bias เนื่องจากมีกฎเกณฑ์ที่จะใช้เครื่องช่วยหายใจชัดเจน อนึ่งการศึกษาไม่ได้ตรวจระดับของพิษ (ไม่อยู่ในรายงาน) ตามวิธีที่มีอยู่ (Hanvivatpong *et al.*, 1987) ทำให้ไม่ทราบว่าผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมีระดับพิษต่างกันหรือไม่ ดังนั้นอาจจะมี selection bias เกิดขึ้นได้

การศึกษาการรักษาผู้ป่วยที่ถูกงูเห่ากัด : ชนิดไม่สุ่ม

มีรายงานการใช้ corticosteroid ในผู้ป่วย 5 รายที่ได้รับพิษงูเห่า ซึ่งพบว่าการให้ dexamethasone 10 มก. ทางหลอดเลือดดำทุก 30 นาที (ไม่เกิน 4 ครั้ง) ไม่ได้ทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น (Trishnanada *et al*, 1978) แต่ผู้ป่วยทั้งหมดมีอาการดีขึ้นเมื่อได้รับเซรุ่มแก้พิษงูเห่า

รายงานการใช้เครื่องช่วยหายใจอย่างเดียวในผู้ป่วยที่ได้รับพิษงูเห่า 4 ราย โดยไม่ได้ให้เซรุ่มแก้พิษงู พบว่าผู้ป่วยต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ 36-37 ชั่วโมง ก่อนที่จะมีอาการหายใจกลับเป็นปกติ (Pochanukul *et al.*, 1994)

งู elapid snakes อื่น ๆ

งูจงอาง มักไม่ค่อยกัดคน การศึกษานี้ไม่พบรายงานที่ศึกษาการรักษาจงอางกัดทางคลินิกแบบสุ่ม มีเพียงรายงานผู้ป่วย 1 ราย (มีรายงานไว้สองแห่งแต่เป็นผู้ป่วยรายเดียวกัน) (Karnchanachetane, 1994) ในประเทศไทยมีเชรุ่มแก้พิษงูจงอาง แต่ไม่ได้ใช้เพราะธรรมชาติของงูจงอางมักอยู่ในป่าเขาห่างไกลผู้คน (Cox *et al*, 1998)

งูสามเหลี่ยม (*Bungarus Fuscatus*) เป็นงูที่กัดคนไม่บ่อย (ตารางที่ 1) การศึกษานี้ไม่พบรายงานที่ศึกษาการรักษาสามเหลี่ยมกัดทางคลินิกแบบสุ่ม อาจเป็นเพราะงูสามเหลี่ยมออกหากินเฉพาะกลางคืน ไม่เคลื่อนไหวเลยในเวลากลางวัน แต่ในกลุ่มเดียวกันคือ งูทับสมิงคลา (*Bungarus Candidus*) กลับเป็นปัญหาพิษกัดที่สำคัญ เพราะเป็นสาเหตุการตายมากกว่างูอื่น (Looareesuwan *et al*, 1989) ยังไม่มีเชรุ่มแก้พิษงู

ในปาปัวนิวกินี มีงูที่เรียกว่า Papuan taipan (*Oxyuranus scutellatus canni*) เป็นงูที่มีพิษต่อระบบประสาท ซึ่งการทำงานของพิษยังไม่ชัดเจน ได้มีการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มเปรียบเทียบ edrophonium 10 มก.เทียบกับน้ำเกลือ และ 3,4 diaminopyridine (DAP) 10 มก.เทียบกับน้ำเกลือ ซึ่งพบว่าสารทั้งสองชนิดไม่ช่วยให้อาการทางระบบประสาทดีขึ้น (Trevett *et al*, 1995) อย่างไรก็ตามพบว่าถ้าให้ edrophonium และ DAP ร่วมกันจะทำให้อาการทางระบบประสาทดีขึ้นได้บ้างเล็กน้อย

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ถูกงู viper กัด

งูแมวเซา (Russell's viper, *Daboia russelli*) เป็นงูที่พบใน 10 ประเทศแถบเอเชีย แต่พบมากในทุกภาคของประเทศไทย พม่าและศรีลังกา (Cox *et al*, 1998) ผู้ที่ถูกงูพิษกัดในพม่าเป็นงูแมวเซา ประมาณ 85 % การศึกษาต่าง ๆ พบว่างูแมวเซา มีผลต่อระบบการแข็งตัวของเลือด ทำให้ไตทำหน้าที่ผิดปกติจนเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ มีรายงานการศึกษารักษาผู้ป่วยงูแมวเซากัดแบบสุ่มจากประเทศไทย 1 เรื่อง และอีก 3 เรื่องเป็นการศึกษาในประเทศพม่า

สำหรับประเทศไทยองค์กรเภสัชกรรมเป็นผู้ผลิตเชรุ่มแก้พิษงูต่อพิษงูแมวเซา การศึกษาผลของเชรุ่มแก้พิษงูต่อการแข็งตัวของเลือด โดยให้ผู้ป่วยในขนาด 100 มล. ทุก 6 ชม. เทียบกับการให้ 60 มล. ทุก 6 ชม. ไม่สามารถสรุปผลได้ชัดเจน (Karnchanachetane *et al*, 1994) ผู้วิจัยออกแบบการศึกษาได้ดี มีการสุ่มตัวอย่างที่ดีและผู้ป่วยทั้งกลุ่มควบคุม (15 ราย) และกลุ่ม ทดลอง (15 ราย) มีการปกปิดที่ดีก่อนการแบ่งกลุ่ม อย่างไรก็ตาม เนื่องจากแพทย์ผู้รักษาทราบขนาดเชรุ่มแก้พิษงูที่ผู้ป่วยได้รับจึงอาจเกิด performance bias ได้ นอกจากนี้การวัดระดับแอนติเจนของ งูแมวเซา โดยวิธี ELISA พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับแอนติเจนสูงได้รับเชรุ่มแก้พิษงูในขนาดสูงด้วยจึงถือว่าเป็น selection bias ทำให้ผลการทดลองนี้สรุปไม่ได้

ในพม่ามีงานวิจัย 2 เรื่องที่เป็นศึกษาการรักษาผู้ที่ถูกงูแมวเซากัดที่ดูผลของการใช้ heparin เปรียบกับเซรุ่มแก้พิษงูต่อระบบการแข็งตัวของเลือด ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับเซรุ่มแก้พิษงูแมวเซาชนิด monospecific ที่ผลิตในพม่า (Burma pharmaceutical industry) แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดยกลุ่มทดลองจะได้รับ heparin 50 ยูนิต/กก. (loading) ตามด้วย 10 ยูนิต/กก./ชม. นาน 24 ชม. ในขณะที่กลุ่มควบคุมจะได้รับแต่น้ำเกลือ การศึกษาเรื่องแรกเป็นของ Lwin และคณะ (1989) มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 28 รายที่ได้รับพิษงู ที่กำลังจะเกิด disseminated intravascular clotting (DIC) ส่วนการศึกษาอีกเรื่องเป็นของ Swe และคณะ (1992) มีผู้ป่วย 20 รายที่ถูกงูพิษกัด และมีอาการและอาการแสดงของ DIC ชัดเจน งานวิจัยทั้ง 2 เรื่อง ออกแบบการศึกษาดี แต่ไม่ได้บอกถึงการปกปิดก่อนการแบ่งกลุ่มการรักษา ทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีอาการและระดับ antigen ของพิษงูแมวเซา ไม่ต่างกัน อย่างไรก็ตามทั้งแพทย์ผู้รักษาและผู้ประเมินผลการรักษาทราบชนิดการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ จึงอาจเกิด performance bias และ detection bias ได้ เนื่องจากไม่มีผู้ป่วยถูกยกเลิกจากการศึกษาทั้ง 2 กลุ่ม ดังนั้นจึงไม่มี attrition bias อนึ่ง ผลการศึกษาพบว่า heparin ไม่มีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยที่เข้าสู่ภาวะ DIC หรือเกิด DIC ขึ้นแล้ว ในผู้ป่วยที่ได้รับเซรุ่มแก้พิษงูร่วมด้วย

งานวิจัยอีกเรื่องในพม่าคือ การศึกษาประสิทธิผลของการใช้เซรุ่มแก้พิษงูแมวเซาเข้ากล้ามเนื้อ ในการปฐมพยาบาลก่อนนำผู้ป่วยส่งโรงพยาบาล (Win-Aung *et al*, 1996) โดยเจ้าหน้าที่สาธารณสุขในหมู่บ้านที่ได้รับการฝึกอบรม จะฉีดเซรุ่มแก้พิษงูแมวเซาเข้ากล้ามเนื้อเนื้อสะโพกข้างละ 5 มล.. ภายใน 2 ชั่วโมงหลังผู้ป่วยถูกงูแมวเซากัด ผลการให้ เซรุ่มแก้พิษงูในผู้ถูกกัด 34 ราย ถูกเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ เซรุ่มแก้พิษงูจำนวน 82 ราย แม้การศึกษาไม่ใช่แบบสุ่ม แต่พบว่า อายุ เพศและระยะเวลาที่ได้รับเซรุ่มแก้พิษงูหลังถูกงูแมวเซา กัด (3.19 ± 2.5 ชม.) ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม เมื่อผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาล จะได้รับเซรุ่มแก้พิษงูแมวเซา 40 มล. เข้ากล้ามเนื้อเนื้อที่ต่อเมื่อผู้ป่วยมี DIC หรือโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) พบว่าอาการต่าง ๆ (clinical outcome) เช่น การพบโปรตีนในปัสสาวะ ภาวะไตวายเฉียบพลัน และระดับแอนติเจนของพิษงูลดลงในกลุ่มที่ได้รับ เซรุ่มแก้พิษงู ภายใน 2 ชั่วโมง หลังจากถูกงูพิษกัด อนึ่งเนื่องจากการศึกษาไม่ใช่การสุ่ม จึงเป็นไปได้ที่จะเกิดทั้ง selection bias และ performance bias ตลอดจนการเกิด detection bias เนื่องจากแพทย์ผู้รักษาและติดตามผลทราบชนิดของการรักษา อย่างไรก็ตามค่าทางห้องปฏิบัติการถูกกำหนดอย่างชัดเจนและน่าเชื่อถือ การศึกษานี้ไม่มี attrition bias เนื่องจากไม่มีผู้ถอนตัวจากการรักษา ผู้วิจัยได้สรุปว่า ในการปฐมพยาบาลควรให้เซรุ่มแก้พิษงูเข้ากล้ามเนื้อทันทีที่ผู้ป่วยถูกงูแมวเซา กัด โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้เวลาเดินทางนานก่อนถึงโรงพยาบาล

ประเทศอินเดียและศรีลังกา เป็นที่ซึ่งงูแมวเซา (*Daboia russelli*) และงู Saw-scaled viper (*Echis carinatus*) ชุกชุม ดังนั้นจึงใช้ polyvalent antivenom (Haffkine biologicals) ในการรักษาผู้

ได้รับพิษที่มี venous clotting time (VCT) นานกว่าปกติ ในการศึกษาแบบสุ่ม เพื่อหาขนาด เซรุ่ม แก่พิษที่เหมาะสม (ขนาดสูง : 4 ขวดในชั่วโมงแรก และ 4 ขวด ในอีกชั่วโมงถัดมา ตามด้วย 4 ขวด ทุก 3 ชั่วโมงจนค่า VCT เป็นปกติ เทียบกับ ขนาดต่ำ : ให้ 2 ขวด แทนที่จะให้ 4 ขวด ตามเวลาค้าง กล่าว) (Thomas and Jacob, 1985) พบว่าการให้ เซรุ่มแก่พิษขนาดต่ำและขนาดสูงให้ผลไม่ต่างกัน ในการรักษา อนึ่งการศึกษานี้อาจมีทั้ง selection, performance, detection และ attrition bias เนื่องจากผู้วิจัยไม่ได้รายงานไว้ในการศึกษา และไม่ได้ บอกถึงชนิดของพิษ ตลอดจนถึงปริมาณพิษที่ผู้ป่วยได้รับ

มีรายงานการศึกษาประโยชน์ของการใช้ intravenous immunoglobulin (IVIG) ในผู้ป่วยศรีลังกาที่ได้รับ เซรุ่มแก่พิษแบบ polyvalent (Serum Institute of India) เมื่อค่า VCT นานกว่าปกติ (Sellahewa et al, 1994) โดยกลุ่มทดลองจะได้รับทั้งเซรุ่มแก่พิษ (100 ยูนิต) และ IVIG (1 ก/ก.ก.) เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับเฉพาะเซรุ่มแก่พิษ การศึกษานี้เป็นแบบสุ่มก็จริง แต่แพทย์ผู้รักษาทราบชนิดของการรักษาที่ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับ อีกทั้งไม่ได้บอกถึงหลักเกณฑ์การให้เซรุ่มแก่พิษซ้ำ กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษานี้น้อย (กลุ่มทดลอง 7 ราย ; กลุ่มควบคุม 8 ราย) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มทดลอง (ได้รับเซรุ่มแก่พิษ+ IVIG) ใช้เวลาที่ค่า VCT จะกลับเป็นปกติ นานกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งเหตุผลหนึ่งอาจเกิดจากที่กลุ่มทดลองได้รับเซรุ่มแก่พิษเพียงครั้งเดียว ในขณะที่กลุ่มควบคุมได้รับเซรุ่มแก่พิษหลายครั้ง และผู้วิจัยสรุปว่า การใช้ IVIG อาจลดการใช้เซรุ่มแก่พิษหลายครั้ง การศึกษานี้ไม่มี selection bias แต่มี performance bias เนื่องจากเวลาที่ค่า VCT จะกลับสู่ปกติสัมพันธ์กับจำนวนครั้งของการให้เซรุ่มแก่พิษซึ่งนับเป็น confounding factor ที่สำคัญ การศึกษานี้ไม่พบ detection bias และ attrition bias

งูกะปะ (Malayan Pit Viper, *Calloselasma rhodostoma*) พบชุกชุมทางตอนใต้ของไทย และมาเลเซีย มีงานวิจัยการรักษาผู้ป่วยที่ถูกงูพิษ MPV กัด เพียงเรื่องเดียว (Warrell et al, 1986) การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาในผู้ป่วย 46 ราย ที่ใช้ เซรุ่มแก่พิษงูกะปะที่จำเพาะ (monospecific) จากผู้ผลิต 3 แหล่งคือ สภากาชาดไทย องค์การเภสัชกรรม และ Twyford Pharmaceutical เป็นงานวิจัยที่ไม่มี selection bias ข้อมูลและอาการพื้นฐานตลอดจนระดับแอนติเจนของ MPV ในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ใกล้เคียงกัน แต่อาจมี performance bias และ detection bias เนื่องจาก แพทย์ผู้รักษาและประเมินผลการรักษา ทราบชนิดของเซรุ่มแก่พิษที่ผู้ป่วยได้รับ แม้ว่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการจะเชื่อถือได้ งานวิจัยนี้ไม่มีผู้ถอนตัวจากการศึกษา (ไม่มี attrition bias) ผู้วิจัยสรุปว่า เซรุ่มแก่พิษงูจาก องค์การเภสัชกรรม และ Twyford ดีกว่าของสภากาชาดไทย ในการทำให้การแข็งตัวของเลือดสู่ภาวะปกติ

งูเขียวหางไหม้ (Green Pit Viper, *Trimeresurus popeorum* และ *Trimeresurus albolabris*) เป็นงูพิษที่กัดผู้ป่วยมาเป็นอันดับหนึ่งในภาคกลางของประเทศไทย แม้ว่าจะมีเซรุ่มแก้พิษงูเขียวหางไหม้ใช้มานานกว่าทศวรรษยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มถึงประสิทธิผลของการใช้เซรุ่มแก้พิษงูเขียวหางไหม้ในประเทศไทย การศึกษาที่รายงานทั้งหมดเป็นการศึกษาแบบพรรณนา (Descriptive studies) และการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective studies)

งู Hump-nosed viper (*Hypnale hypnale*) เป็นงู pit viper ในศรีลังกาและประเทศอินเดียทางตะวันตกเฉียงใต้ งูชนิดนี้มีพิษน้อย และมักจะไม่น่าให้เกิดอาการทาง systemic โดยทั่วไปผู้ป่วยจะมีการปวด บวม และการหนาตัว (induration) ของแผลบริเวณที่ถูกกัด การศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมถึงประสิทธิผล เซรุ่มแก้พิษงูผสม (polyvalent) ซึ่งผลิตโดย Haffkine Biopharmaceuticals ประเทศอินเดีย ในการรักษาผู้ป่วยที่โดนงูพิษ hump-nosed viper กัด โดย Sellahewa และคณะ (1995) ในศรีลังกาผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการดูแลแบบเดียวกันเซรุ่มแก้พิษงูในขณะที่กลุ่มควบคุม 32 ราย ได้รับน้ำเกลือ ผู้วิจัยประเมินผลการรักษาโดยการวัดความหนา (induration) ของแผลที่เกิดจากงูกัด จนกระทั่งหายอาการบวมและปวดโดยสรุปไม่พบว่า polyspecificเซรุ่มแก้พิษงูจะช่วยให้แผลหายเร็วขึ้น งานวิจัยนี้รูปแบบการศึกษาไม่มี selection bias, performance bias และ attrition bias แต่อาจมี detection bias ได้เนื่องจากแพทย์ผู้รักษาทราบการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ

ผู้ป่วยโดนงูพิษ Pit viper ชนิดอื่น ๆ กัด

งู Pit vipers ใน Subfamily Crotalidae เป็นงูพิษที่กัดคนบ่อยที่สุดในประเทศตะวันตก โดยมีงูหลายชนิดในตระกูลนี้ ได้แก่ *Crotalus* (rattlesnakes), *Agkistrodon* (moccasins), *Sistrurus* (massasaugas และ pygmy rattlers) ในอเมริกาเหนือ, *Bothrops* และ *Lachesis* ในแถบป่าฝนเมซอน เป็นต้น ส่วนในแอฟริกาที่มีงูที่เรียกว่า Carpet viper ซึ่งมีอีกชื่อหนึ่งว่า Saw-scaled viper (*Echis carnatatus* หรือ *ocellatus*)

ได้มีการทดลองทางคลินิกแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมหลายรายงานจากบราซิล (Cordoso *et al.*, 1993; Jorge *et al.*, 1995), โคลอมเบีย (Otero *et al.*, 1996; Otero-Patino *et al.*, 1998) และมาร์ตีนิก (Thomas *et al.*, 1995) ซึ่งศึกษาการรักษางูพิษ Bothrops กัด ในแอฟริกา มีรายงาน 4 การทดลองที่ศึกษาผลของการใช้ heparin ในการรักษางูพิษ carpet viper กัด (Warrell *et al.*, 1974; Warrell *et al.*, 1976; Warrell *et al.*, 1980 และ Meyer *et al.*, 1997) รายงานเหล่านี้มีอยู่ในตารางที่ 3 แต่จะไม่กล่าวถึงในรายละเอียดในที่นี้

การรักษาแผลงูกัด

มีรายงานเพียงรายงานเดียวที่กล่าวถึงการใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อหลังจากงูกัด ในประเทศเอกวาดอร์มีงูกลุ่ม crotalid อยู่มาก พิษของงู Crotalid มีผลต่อการแข็งตัวของเลือด และทำให้เกิด tissue necrosis และเลือดออก (blood extravasation) ซึ่งทำให้เป็นที่เหมาะแก่การเจริญแบคทีเรีย ก่อให้เกิดฝี (abscess) ตามมา และกล้ามเนื้อเกิด necrotizing myofasciitis การใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อแทรกซ้อนดังกล่าว ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอน มีผู้วิจัยในประเทศเอกวาดอร์ ศึกษาแบบสุ่มในผู้ที่ถูกงูกัด Bothrop กัด ถึงการให้ Gentamicin 2 มก./กก. เข้าทางหลอดเลือดทุก 8 ชั่วโมง และ Chloramphenicol 12 มก./กก. ทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ในกลุ่มทดลองเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ยาปฏิชีวนะ (Kerrigan *et al*, 1997) โดยผู้ป่วยทุกคนได้ tetanus toxoid หรือ tetanus antitoxin ขึ้นกับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยทั้งกลุ่มทดลอง (59 ราย) และกลุ่มควบคุม (55 ราย) มีอายุ เพศ ระยะเวลาตั้งแต่ถูกกัดจนมาถึงโรงพยาบาล อาการ (bleeding site , บวม) และผลทางห้องปฏิบัติการ (เช่น ค่า prothrombin time) ใกล้เคียงกัน ทั้ง 2 กลุ่มมีผู้ได้รับ antivenin 75 % ผลการรักษาที่ได้ไม่ต่างกัน โดยที่กลุ่มควบคุม 5 % 10 % จากกลุ่มทดลองมีฝี การรักษาซึ่งเกิดจากเชื้อแกรมลบเป็นส่วนใหญ่ แม้ว่า เป็น การทดลองแบบสุ่ม แต่ไม่ได้บอกว่าการเก็บชนิดการรักษาเป็นความลับ และอาจจะมี performance bias และ detection bias เนื่องจากผู้วิจัยทราบชนิดของการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ แต่ไม่มี attrition bias เนื่องจากไม่มีผู้ออกจากการศึกษาและผู้วิจัยสรุปว่า การใช้ยาปฏิชีวนะในการป้องกันภาวะแผลติดเชื้อไม่มีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยที่ถูกงูกัด Bothrop กัด

ผู้เขียนมีผลการศึกษแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (ที่ยังไม่ได้ลงตีพิมพ์) ในการใช้ยาปฏิชีวนะ และ prednisolone ในการรักษาอาการบวมและติดเชื้อของแผลจากงู GPV กัด (Nuchprayoon and Lekhakul, 1999) โดยผู้ป่วย 90 ราย ที่ถูกงูกัด GPV กัด จะได้รับการดูแลแผลตามปกติ (กลุ่มควบคุม) หรือได้รับยาปฏิชีวนะ Amoxycillin 50 มก./กก./วัน เป็นเวลา 3 วัน (กลุ่มทดลองกลุ่มแรก) หรือได้รับ Amoxycillin ดังกล่าวพร้อม prednisolone 1 มก./กก./วัน 3 วัน (กลุ่มทดลองกลุ่มที่สอง) ผลการรักษาจะถูกเปรียบเทียบโดยการวัดขนาดของรอบแผลที่บวม และดูว่ามีอาการแสดงของการอักเสบและติดเชื้อ พบว่าการให้ยาปฏิชีวนะและ prednisolone ไม่ได้มีผลต่างจากกลุ่มควบคุม การศึกษานี้ไม่มี random bias แต่แพทย์ผู้รักษาและผู้ประเมินผลอาจมีส่วนทำให้เกิด performance bias และ detection bias ในขณะเดียวกันก็อาจเกิด attrition bias ได้ เนื่องจากกลุ่มควบคุมมีผู้ที่ออกจากการศึกษา มากกว่ากลุ่มทดลองทั้ง 2 กลุ่ม อย่างไรก็ตามประโยชน์ของยาปฏิชีวนะและ prednisolone อาจแสดงให้เห็นได้ถ้าใช้กลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่

การป้องกันอาการแพ้เซรุ่มแก้พิษงู

มีนิพนธ์ค้นฉบับสองรายงานที่ศึกษาการป้องกันอาการแพ้เซรุ่มแก้พิษงู Premawardhena และคณะ (1999) จากประเทศศรีลังกา ศึกษาการใช้ยาอะดรีนาลิน (adrenalin) เทียบกับน้ำเกลือ ก่อนให้เซรุ่มแก้พิษงูชนิดผสม แต่ไม่ได้ระบุชนิดงูที่กัด ในการทดลองนี้ผู้ป่วยไม่ได้รับยาต้านฮิสตามีน หรือ สเตียรอยด์ ร่วมด้วย ผู้วิจัยทำจำแนกอาการแพ้ น้อย ปานกลาง หรือมาก การศึกษานี้มิได้ระบุวิธีการปกปิดก่อนการแบ่งกลุ่ม แต่ระบุว่าผู้วัดผลไม่ทราบว่าผู้ป่วยอยู่ได้รับยาหรือเป็นกลุ่มควบคุม ผลการทดลองพบว่า กลุ่มที่ได้รับยาอะดรีนาลิน มีอาการแพ้น้อยกว่า กลุ่มควบคุมอย่างชัดเจน (จำนวนผู้มีอาการแพ้ในกลุ่มอะดรีนาลิน : 6/56; กลุ่มควบคุม 21/49; RR 0.25, 95% CI 0.11-0.56). ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีอาการรุนแรงแบบ anaphylaxis หรือเสียชีวิต

นอกจากนี้ผู้วิจัยยังรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาอะดรีนาลิน มีได้มีความดันโลหิตสูง (สูงกว่า 160/100 มม.ปรอท) หรือหัวใจเต้นผิดปกติหวัะ (ทั้งนี้ไม่นับหัวใจเต้นเร็วซึ่งเป็นทุกราย) หรืออาการแสดงของอัมพฤกษ์ อัมพาต

นิพนธ์ค้นฉบับอีกฉบับหนึ่งรายงานการใช้ยาด้านฮิสตามีน ชื่อ Promethazine เทียบกับน้ำเกลือ ก่อนให้เซรุ่มแก้พิษงู Bothrops (Fan *et al*, 1999) ในการทดลองนี้ผู้ป่วยไม่ได้รับยาอะดรีนาลินหรือ สเตียรอยด์ ร่วมด้วย ผู้วิจัยทำจำแนกอาการแพ้ น้อย ปานกลาง หรือมาก การศึกษานี้มีการปกปิดก่อนการแบ่งกลุ่มได้ดี แต่ระบุว่าผู้วัดผลไม่ทราบว่าผู้ป่วยอยู่ได้รับยาหรือเป็นกลุ่มควบคุม ผลการทดลองไม่ความแตกต่างระหว่าง กลุ่มที่ได้รับยา Promethazine และ กลุ่มควบคุมแต่อย่างใด (จำนวนผู้มีอาการแพ้ในกลุ่ม Promethazine : 12/49; กลุ่มควบคุม 13/52; RR 0.98, 95% CI 0.50-1.93). มีผู้ป่วยกลุ่มละ 1 รายที่มีอาการรุนแรงแบบ anaphylaxis แต่ไม่มีผู้ใดเสียชีวิต

สรุป

ในการรักษาพิษงูกัดนั้น ทั่วโลกยังขาดการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม เพื่อที่จะตอบคำถามหลายประการว่า เราจะรักษาพิษงูกัดได้อย่างดีที่สุด มีรายงานน้อยมากที่ทำการศึกษาในรูปแบบที่จำกัดพอที่จะทำการวิเคราะห์แบบ meta-analysis ได้ การฟื้นฟูวิชาการแบบ systematic review ทำให้เราสรุปได้ว่า การใช้เซรุ่มแก้พิษงูที่ตรงกับชนิดของพิษงู เป็นการรักษาที่สำคัญที่สุดสำหรับผู้ป่วยถูกพิษงูกัด ยาอื่นที่อาจใช้แก้พิษงูได้นั้นมักไม่ได้ประโยชน์ในระยะยาว เซรุ่มจากผู้ผลิตแต่ละแห่งมีประสิทธิภาพในการแก้พิษงูไม่เท่ากัน โดยทั่วไปเซรุ่มแก้พิษงูชนิด

เด็ช (monospecific) ได้ผลดีกว่าเซรุ่มแก๊พิษงูชนิดผสม (polyvalent) การใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อที่แผลงูก็ยังคงเป็นเรื่องที่ รอการพิสูจน์

ข้อสรุปสำหรับเวชปฏิบัติ และแนวทางการทำวิจัยในอนาคต

สำหรับผู้ป่วยงูเห่ากัดและมีอาการอัมพาต ยา edrophonium สามารถแก้ไขภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงหรืออัมพาตได้อย่างดี แต่จะได้ผลเพียงไม่กี่นาที การใช้เซรุ่มแก๊พิษงูเห่าสามารถแก้ไขอาการทางระบบประสาทอย่างมีประสิทธิภาพ แต่มักไม่สมบูรณ์ ผู้ป่วยที่ถูกงูเห่าไทยกัดควรได้รับเซรุ่มแก๊พิษงูเห่าไทย 100 มล.เป็นอย่างแรก ตามด้วยการช่วยเหลือเมื่อผู้ป่วยหายใจไม่เพียงพอ

ผู้ป่วยที่ถูกงูแมวเซากัด ควรได้รับการรักษาด้วยเซรุ่มแก๊พิษงูแมวเซา การได้รับเซรุ่มแก๊พิษงูเร็วเท่าใดยิ่งป้องกันภาวะ DIC ได้ดี ขณะนี้ยังการทดลองที่เชื่อถือได้ที่จะให้คำตอบว่าควรให้เซรุ่มปริมาณเท่าใดตั้งแต่แรกจึงจะเหมาะสม แพทย์ผู้รักษามักนิยมให้เซรุ่มโดยดูพิจารณาจากการแข็งตัวของเลือดทุก 6 ชั่วโมงว่าควรให้ซ้ำหรือไม่ การใช้ยา heparin ร่วมไปกับเซรุ่มเพื่อรักษาหรือป้องกันภาวะ DIC จากพิษงูแมวเซานั้น ไม่ได้ประโยชน์มากไปกว่าการให้เซรุ่มแก๊พิษงูแมวเซาเพียงอย่างเดียว ในกรณีที่ผู้ป่วยถูกงูกัดอยู่ไกลจากโรงพยาบาล การให้บุคคลากรสาธารณสุขในหมู่บ้านทำการฉีดเซรุ่มแก๊พิษงูแมวเซาเข้ากล้ามเนื้อโดยเร็วที่สุดในระหว่างนำส่งโรงพยาบาลจะช่วยป้องกันภาวะ DIC ได้ ส่วนการใช้ IVIG เพื่อรักษาพิษงูแมวเซานั้นไม่มีข้อสรุปชัดเจนเนื่องจากมีข้อมูลจากรายงานที่เชื่อถือไม่ได้เพียงรายงานเดียว

ผู้ป่วยที่ถูกงูกะปะกัด ควรได้รับการรักษาด้วยเซรุ่มแก๊พิษงูกะปะเช่นกัน ในประเทศไทยมีเซรุ่มแก๊พิษงูกะปะ 3 ชนิด ได้มีการทดลองพบว่า เซรุ่มของ Twyford และ องค์การเภสัชกรรม ได้ผลดีกว่าของสถานเสาวภา ในการแก้พิษทางโลหิตของงูกะปะ ยังไม่มีการทดลองที่กล่าวถึงผลของ heparin ในการรักษาพิษทางโลหิตของงูกะปะ

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการรักษาทางคลินิกที่จะช่วยให้คำแนะนำในการรักษาพิษงูเขียวหางไหม้ การใช้เซรุ่มแก๊พิษงูอย่างเหมาะสม คงยึดหลักการทั่วไปว่าควรให้เมื่อมีอาการเลือดออกจากทวารต่าง ๆ ของร่างกาย หรือเมื่อตรวจเลือดแล้วพบว่าเลือดแข็งตัวไม่ได้เลย

บาดทะยักเป็นโรคที่รุนแรงแต่ป้องกันได้ การที่งูพิษมักมีเชื้อยีสต์ และฟืนงูไม่สะอาดมีเชื้อโรคชนิด anaerobic bacteria อยู่มาก น่าจะมีโอกาสติดเชื้อบาดทะยักได้มา อย่างไรก็ตาม เราไม่พบ

การศึกษาทางคลินิกที่จะตอบว่า วัคซีนกันบาดทะยักมีประโยชน์ ควรฉีดให้ผู้ป่วยอุกฤษฏ์ทุก รายหรือไม่ รวมกันแล้วการรักษาแผลงัดแบบเคียวกับแผลสกรปรกน่าจะเป็นการเหมาะสม

สำหรับการป้องกันแผลงัดคิดเรื่องด้วยการใช้ยาปฏิชีวนะนั้น ยังไม่พบรายงานใดที่พิสูจน์ ว่าได้ผล การใช้ Gentamicin ร่วมกับ chloramphenicol ไม่สามารถการเกิดฝีบริเวณแผลงัด Bothrops กัด การใช้ Amoxicillin เป็นเวลา 3 วันหลังงูเขี้ยวหางไหม้กัด ไม่ได้ลดอัตราการติดเชื้อลง อย่างไรก็ตาม ก็คือยาปฏิชีวนะมีหลายชนิดในยุคปัจจุบัน การให้ยาชนิดใดควร ได้รับการศึกษาเปรียบเทียบสำหรับ ฤทธิ์แต่ละชนิด

ยาอะครีนาลินสามารถใช้ฉีดก่อนเข้รุ่มแก่พิษงูชนิดหนึ่งเพื่อป้องกันอาการแพ้เข้รุ่มอย่างได้ อย่างดี ดังนั้นจึงควรใช้สมอร่วมกับเข้รุ่มแก่พิษงูที่มีโอกาสแพ้มาก (เช่น อัตราการแพ้ 50%) แต่ถ้า ใช้เข้รุ่มชนิดที่บริสุทธิ์ขึ้น โอกาสแพ้น้อยลง ก็ควรศึกษาข้อดีข้อเสียของการใช้ยาอะครีนาลิน ด้วย วิธีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม

ถึงแม้ว่ายาต้านฮิสตามีนน่าจะป้องกันอาการแพ้ได้ในทางทฤษฎี แต่จากการทดลองพบว่า การใช้ยา Promethazine (Histamine H1 blocker ชนิดหนึ่ง) ไม่สามารถป้องกันอาการแพ้จากเข้รุ่ม ได้เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ทั้งที่กลุ่มทดลองมีขนาดใหญ่ ดังนั้นจึงน่าจะเชื่อว่ายาต้านฮิสตา มีนกลุ่ม H1 blocker ไม่ได้ผลในทางปฏิบัติ แต่ยาต้านฮิสตามีนมีหลายชนิด จึงควรทำการทดลอง การใช้ยาด้านฮิสตามีนรุ่นใหม่ด้วยวิธีการวิจัยแบบเคียวกัน อนึ่งยัง ไม่มีผู้ใดทำการทดลองใช้ยา steroid เพื่อป้องกันอาการแพ้จากเข้รุ่มแก่พิษงู

เอกสารอ้างอิง

1. สมศักดิ์ บุตรราช. การศึกษาทางระบาดวิทยาของพิษงูพิษกัดในจังหวัดสงขลา วารสารโรคติดต่อ 10(4):337-350, 2527.
2. จิตติ เจริญทรัพย์. งูเห่ากัดในโรงพยาบาลสมุทรปราการ: ศึกษาย้อนหลัง 98 ราย. วารสาร-กรรมการแพทย์ 14(8):627-637, 2532.
3. นิเวศน์ นันทจิต, บุญสม ช้างมงคล, วีระศักดิ์ นาวางศ์. ผู้ป่วยงูพิษกัดในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่, เชียงใหม่วารสาร 22(3); 2526.
4. ศรินันท์ โพธารนันทน์. การศึกษาผู้ป่วยงูพิษกัดที่รับไว้รักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลอุทัยธานี. วิชาการแพทย์ เขต 8, 1(2):99-109, 2536.
5. ปัญญา สัตยาภักดีชัย. การศึกษาผู้ป่วยงูพิษกัดในโรงพยาบาลอรัญประเทศ วารสารศูนย์การแพทย์คลินิกพระปกเกล้า 10(1):9-15, 2536.
6. บุญเยือน ทุมวิภาต และ อนันต์ ตันมุษยกุล. งูพิษ, สารศิริราช 35(8):705-712, 2526.
7. Aksaranugraha S, Penchart C, Pipatanakul V. Electro-Diagnostic Studies in Cobra-Bite Patients. J Med Assoc Thai 63 (3): 148-154, 1980.
8. Aung W, Tun T, Maung KM, Kyaw A, Hla P, Swe TN, Saw N. Clinical trial of intramuscular anti-snake venom administration as a first aid measure in the field in the management of Russell's viper bite patients. Southeast Asian J Trop Med Publ Hlth 27 (3): 494-497, 1996.
9. Cardoso JLC, Fan HW, Franca FOS, Jorge MT, Leite RP, Nishioka SA, Avila A, Sano-Martins IS, Tomy SC, Santoro ML, Chudzinski AM, Castro SCB, Kamiguti AS, Kelen EMA, Hirata MH, Mirandola RMS, Theakston RDG, D.A. W. Randomized comparative trial of three antivenoms in the treatment of envenoming by lance-headed vipers (*Bothrops jararaca*) in Sao Paulo, Brazil. Quarterly J Med. 86: 315-325, 1993.
10. Chaosirikul S. Severe Neurotoxic Envenoming by Malayan Krait : 1 Case report. วารสารการแพทย์ รพ.ศรีสะเกษ, สุรินทร์,บุรีรัมย์ 8 (3), 2536.
11. Cox MJ, van Dijk PP, Nabhitabhata J, and Tirakhupt K. A Photographic guide to snakes and other reptiles of Thailand and Southeast Asia. Asia Books, Bangkok, 1998, 18-31.
12. Currie B, Sutherland S, Hudson B, Smith A. An epidemiological study of snake bite envenoming in Papua New Guinea. Med J Aust. 154 (4): 266-8, 1991.
13. Fan HW, Marcopito LF, Cardoso JLC, Frana FOS, Malaque CMS, Ferrari RA, Theakston RDG, Warrell DA. Sequential randomised and double blind trial of promethazine prophylaxis against early anaphylactic reactions to antivenom for bothrops snake bites. BMJ 1999; 318:1451-2.
14. Gold B, Wingert W. Snake venom poisoning in the United States: a review of therapeutic practice. South Med J 87 (6): 579-89, 1994.
15. Hanvivatvong O, Phanuphak P, Lowcharoenkul C, Benyajati C, Skulramrung R. Serum and urine levels of cobra venom in non-antivenom treated patients. In

- Gopalakrishnakone P and Tan CK eds. Progress in Venom and Toxin Research. Singapore; National university of Singapore press, : 69-75, 1987.
16. Jorge MT, Cardoso JLC, Castro SCB, Ribeiro L, Franca FOS, Sbrogio de Almeida ME, Kamiguti AS, Santo-Martins IS, Santoro ML, J.E.C. M, Warrell DA, Theakston RDG. A randomized 'blinded' comparison of two doses of antivenom in the treatment of Bothrops envenoming in Sao Paulo, Brazil. Trans Royal Soc Trop Med Hyg 89: 111-114, 1995.
 17. Junnanond C, Ruangkanchanasetr S, Chunharas A. Childhood trauma, country report (Thailand). J Med Assoc Thai. 76 Supp (12): 209-13, 1993.
 18. Karnchanachetanee C. King Cobra Bite. J Med Assoc Thai 77 (12): 646-651, 1994.
 19. Karnchanachetanee C, Hanvivatvong O, Mahasandana S. Monospecific Antivenom Therapy in Russell' Viper Bite. J Med Assoc Thai 77 (6): 293-297, 1994.
 20. Kerrigan K, Mertz B, Nelson S, Dye D. Antibiotic prophylaxis for pit viper envenomation: Prospective, controlled trial. World J Surg. 21: 369-373, 1997.
 21. Looareesuwan S, Wirawan C, Warrell D, Bunnag D. The analysis of 46 fatal snake bite cases in Thailand. Siriraj Hosp Gaz 41(3):127-136, 1989.
 22. Mahasandana S, Rungruxsirivorn Y, V C. Clinical manifestations of bleeding following Russell's viper and green pit viper bites in adults. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth. 11 (2): 285-293, 1980.
 23. Meemano K, Pochanugool C, Limthongkul S. Incidence of snake bit at Chulalongkorn hospital. In: Gopalakrishnakone P, Tan CK. eds. Progress in Venom and Toxin Research. Singapore: National University of Singapore Press, 1987:36-40
 24. Meyer WP, Habib AG, Onayade AA, Yakubu A, Smith DC, Nasidi A, Daudu IJ, Warrell DA, and Theakston RDG. First clinical experiences with a new ovine Fab *Echis ocellatus* snake bite antivenom in Nigeria: randomized comparative trial with Institute Pasteur Serum (IPSER) Africa antivenom. Am J Trop Med Hyg 56(3):291-300, 1997.
 25. Mittrakul C, Limsuwan S, Dhamkrong-at A, Seksun P. Exchange transfusion in green pit viper bite : a case report. Chula Med J. 33 (9): 689-693, 1989.
 26. Mittrakul S. Effects of Green Pit Viper (*Trimeresurus erythrurus* and *Trimeresurus popeorum*) venoms on blood coagulation, platelets and the fibrinolytic enzyme systems. Am J Clin Pathol. 60 (5): 654-662, 1973.
 27. Mittrakul C. Clinical Features of Viper Bites in 72 Thai Children. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth. 13 (4): 628-636, 1982.
 28. Myint L, Warrell D, Phillips R, Tin N, Swe. , Tun P, Muang Muang L. Bites by russell's viper (*Vipera russelli siamensis*) in Burma: Haemostatic, vascular and renal disturbances and response to treatment. Lancet : 1259-64, 1985.
 29. Myint-Lwin, Tin-Nu-Swe, Myint-Aye-Mu, Than-Than, Thein-Than, Tun-Pe. Heparin therapy in russell's viper bite victims with impending DIC (a controlled trial). . Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth. 20 (2): 271-277, 1989.
 30. Nuchprayoon I, and Lekhakul K. Management of green pit viper bites in children - role of antibiotics prophylaxis and steroid. Manuscript in preparation, 1999.
 31. Otero R, Gutierrez JM, Nunez V, Robles A, Estrada R, Segura E, Toro MF, Garcia ME, Diaz A, Ramirez EC, Gomez G, Castaneda J, Moreno ME. A randomized double-blind clinical trial of two antivenoms in patients bitten by *Bothrops atrox* in Colombia. Trans Royal Soc Trop Med Hyg : 696-700, 1996.

32. Otero PR, Cardoso J, Higashi H, Nunez V, Diaz A, Toro M, Garcia ME, Sierra A, Garcia L, Moreno A MC M, Castaneda N JF. SD, Murcia M, Cardenas S, Dias DA Silva W. A randomized, blinded, comparative trial of one pepsin-digested and two whole IgG antivenoms for Bothrops snake bites in Uraba, Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 58: 183-189, 1998.
33. Pochanugool C, Sitprija V, Limthongkul S, Benyajati C. Management of cobra bite by artificial respiration and supportive therapy. *J Med Assoc Thai* 77 (3): 161-164, 1994.
34. Pochanukul C, Limthongkul S, Wilde H. Management of Thai cobra bites with a single bolus of antivenom. *Wilderness and Environmental Med* 8: 20-23, 1997.
35. Pongprasit P, Mitrakul C, Noppakun N. The histopathology of the possible cause and the local reaction in cobra bite. *Chula Med J.* 10: 1109-1116, 1984.
36. Premawardhena AP, de Silva CE, Fonseka MMD, Gunatilake SB, de Silva JH. Low dose subcutaneous adrenaline to prevent acute adverse reactions of antivenom serum in people bitten by snakes: randomised, placebo controlled trial. *BMJ* 1999;318:1041-3.
37. Rojnakar P, Mahasandana S, Intrakumtornchai T, Sawaddikul D. Moderate and severe Green pit viper snake bites at Chulalongkorn hospital. *Thai J Hematol Transfusion Med.* 5(1):78, 1995.
38. Sellaheewa KH, Kumararatne MP, Dassanayake PB, Wijesundera A. Intravenous immunoglobulin in the treatment of snake bite envenoming : a pilot study. *Ceylon Med J.* 39: 173-175, 1994.
39. Sellaheewa KH, Gunawardena G, Kumararatne MP. Efficacy of antivenom in the treatment of severe local envenomation by hump-nosed viper (*Hypnale hypnale*). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 53 (3): 260-262, 1995.
40. Sutherland S, Leonard R. Snakebite deaths in Australia 1992-1994 and a management update. *Med J Aust.* 163 (11-12): 616-8, 1995.
41. Swe TN, Lwin M, Han KE, Tun T, Pe T. Heparin therapy in Russell's viper bite victims with disseminated intravascular coagulation: a controlled trial. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth.* 23 (2): 282-287, 1992.
42. Theakston RDG, and Warrell DA. Antivenoms: a list of hyperimmune sera currently available for the treatment of envenoming by vites and stings. *Toxicon* 1991; 29: 1419-70, 1991.
43. Theakston RDG, Fan HW, Warrell DA, Dias Da Silva WD, Ward SA, Higashi HG. Use of enzyme immunoassays to compare the effect and assess the dosage regimens of three Brazilian Bothrops antivenoms. *Am J Trop Med Hyg,* 47 (5): 593-604, 1992.
44. Thomas L, Tyburn B, Bucher B, Pecout F, J. K, Rieux D, Smadja D, Garnier D, Plumelle Y. Prevention of thromboses in human patients with *Bothrops lanceolatus* envenoming in Martinique: failure of anticoagulants and efficacy of a monospecific antivenom. *Am J Trop Med Hyg,* 52 (5): 419-426, 1995.
45. Trevett AJ, Laloo DG, Nwokolo NC, Naraqi S, Kevau IH, Theakston RDG, Warrell DA. Failure of 3,4-diaminopyridine and edrophonium to produce significant clinical benefit in neurotoxicity following the bite of Papuan taipan (*Oxyuranus scutellatus canni*). *Trans Royal Soc Trop Med Hyg,* 89: 444-446, 1995.
46. Trishnananda M, Yongchaiyudha S, Chayodom V. Clinical observations on glucocorticoids in cobra envenomation. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth,* 9 (1): 71-73, 1978.

47. Warrell DA, McD Davidson N, Omerod LD, Helen MP, Watkins BJ, Greenwood BM, Ried HA. Bites by the Saw-scaled or Carpet Viper (*Echis carinatus*) : Trial of two specific antivenoms. BMJ. 23: 437-440, 1974.
48. Warrell D, Pope H, Prentice C. Disseminated intravascular coagulation caused by the Carpet viper (*Echis carinatus*): Trial of heparin. Br J Hematol. 33: 335-342, 1976.
49. Warrell DA, Warrell MJ, Edgar W, Prentice CRM. Comparison of Pasteur and Behringwerke antivenoms in envenoming by the carpet viper (*Echis carinatus*). BMJ. : 607-609, 1980.
50. Warrell D, Looareesuwan S, Theakston R, Phillips R, Chanthavanich P, Viravan C, Supanaranond W, Karbwang J, Ho M, Hutton R, S. V. Randomized comparative trial of three monospecific antivenoms for bites by the Malayan pit viper (*Calloselasma rhodostoma*) in Southern Thailand: Clinical and laboratory correlations. Am J Trop Med Hyg 35: 1235-1247, 1986.
51. Watt G, Theakston RGD, Hayes CG, Yambao ML, Sangalang R, Ranoa CP, Alquizalas E, Warrell DA. Positive Response to edrophonium in patients with neurotoxic envenoming by cobra (*Naja naja philippinensis*) - a placebo-controlled study. New Engl J Med 316: 1444-8, 1986.
52. Watt G, Meade BD, Theakston RDG, Padre LP, Tuazon ML, Calubaquib C, Santiago E, Ranoa CP. Comparison of Tensilon and antivenom for the treatment of cobra-bite paralysis. Trans Royal Soc Trop Med Hyg, 83: 570-573, 1989.
53. Win A, Tin T, Maung. KM, Aye K, Hla P, Swe. TN, Saw N. Clinical trial of intramuscular anti-snake venom administration as a first aid measure in the field in the management of Russell's viper bite patients. Southeast Asian J Trop Med Publ Hlth. 27 (3): 494-497, 1996.

ตารางที่ 1 ระบาดวิทยาของผู้ป่วยที่ถูกพิษกักในประเทศไทย

จังหวัด	โรงพยาบาลที่ ศึกษา จำนวนประชากร	ช่วงเวลา ศึกษา	จำนวนผู้ป่วย/ ระยะเวลาศึกษา	งูเห่า (%)*	งูสาม- เหลี่ยม (%)*	งูกะปะ (%)*	งูแมวเซา (%)*	งูเขียว- หางไหม้ (%)*	ไม่ทราบชนิด หรือ (งูที่ไม่มีพิษ)	ผู้วิจัย
เชียงใหม่	รพ.เชียงใหม่	2516-22	? (149-7 ปี)	18 (18.2%)	0	47 (47.5%)	2	32 (32.3%)	44	นิเวศน์ นันทจิต 2526
อุทัยธานี	รพ. อุทัยธานี 305,858	2534-36	>0.16/1000 (126/2 ปี)	8 (11.9%)	0	0	37 (55.2%)	22 (32.8%)	57	ศิริพันธ์ โพธิวานา นนท์, 2536
สระบุรี	Samuthprakarn H, (retrospec)	2520-28	? (163/ปี)	98	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	จิตติ เจริญทรัพย์, 2532
กรุงเทพฯ	รพ.จุฬาลงกรณ์	2528 (1985)	1997	65 (5.9%)	0	2	4	1118 (94.5%)	808 งูไม่มีพิษ	Meemano et al, 1987
กรุงเทพฯ	รพ.ศิริราช	2523	? (168/ปี)	4 (8.5%)	0	0	0	43 (91.5%)	117	บุญเชื่อน ทุมวิภาต และ อนันต์ ตัดมุษขกุล, 2526
ปราจีนบุรี	รพ.อรัญญ- ประเทศ	2534	0.65/1000 (83[46 Aran.]/ปี)	3 (9.1%)	0	0	43 (72.9%)	13 (22.0%)	24	ปัญญา สัตยาภักดิ์ชัย, 2536
สงขลา	ทุกโรงพยาบาล	2524-26	0.43/1000 (1145/3 ปี)	56 (4.5%)	1	1092 (95.5%)	0	0	0	สมศักดิ์ บุตรราช, 2527