

รายงานการศึกษา ฝึกรอบรม ประชุม ดูงาน สัมมนา ปฏิบัติการวิจัย ในประเทศ และต่างประเทศ
(ระยะสั้นไม่เกิน ๙๐ วัน และ ระยะยาวตั้งแต่ ๙๐ วันขึ้นไป)

ส่วนที่ ๑ ข้อมูลทั่วไป

- ๑.๑ ชื่อ - นามสกุล นางสาวอภิสรฯ เขียวประแดง
อายุ ๒๙ ปี การศึกษาปริญญาตรีเภสัชศาสตร์บัณฑิต
ความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน บริบาลเภสัชกรรม
- ๑.๒ ตำแหน่ง เภสัชกรปฏิบัติการ
หน้าที่ความรับผิดชอบ ปฏิบัติงานให้บริการจ่ายยาแก่ผู้ป่วยในให้ถูกต้อง เหมาะสม และ
ให้บริการบริบาลเภสัชกรรมแก่หอผู้ป่วย รวมถึงให้การบริบาลเภสัชกรรมและสรุปรวบรวมรายงานเกี่ยวกับ
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา
- ๑.๓ ชื่อเรื่อง / หลักสูตร การฝึกรอบรมเชิงปฏิบัติการคอร์สพื้นฐานการประเมินและติดตามอาการ
ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- เพื่อ ศึกษา ฝึกรอบรม ประชุม ดูงาน สัมมนา ปฏิบัติการวิจัย
งบประมาณ เงินงบประมาณกรุงเทพมหานคร เงินบำรุงโรงพยาบาล
 ทุนส่วนตัว ไม่มีค่าใช้จ่าย
- จำนวนเงิน ๓,๐๐๐.- บาท (สามพันบาทถ้วน)
ระหว่างวันที่ ๗ - ๑๑ กุมภาพันธ์ ๒๕๖๕
สถานที่ - (ถ่ายทอดการประชุมผ่านระบบออนไลน์)
คุณวุฒิ/วุฒิบัตรที่ได้รับ -

ส่วนที่ ๒ ข้อมูลที่ได้รับจากการศึกษา ฝึกรอบรม ประชุม ดูงาน สัมมนา ปฏิบัติการวิจัย

(โปรดให้ข้อมูลในเชิงวิชาการ)

๒.๑ วัตถุประสงค์

๒.๑.๑ เพื่อให้ผู้ปฏิบัติงานด้านการประเมินและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ได้เพิ่มพูน
ความรู้ทางวิชาการ เรียนรู้แนวคิดและวิธีการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างเป็นระบบด้วย
การฝึกปฏิบัติจากกรณีศึกษา

๒.๑.๒ เพื่อสามารถนำความรู้ด้านการประเมินและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
จากการอบรมเชิงปฏิบัติการดังกล่าวมาใช้ในยุคนี้สำหรับการดูแลผู้ป่วยให้เกิดประสิทธิภาพและ
เกิดประสิทธิผลยิ่งขึ้น

๒.๒ เนื้อหา

การรักษาด้วยยาเป็นการรักษาหนึ่งที่มีประสิทธิภาพสูงต่อผู้ป่วย ขณะเดียวกันก็อาจทำให้ผู้ป่วย
เกิดอันตรายได้ หากมีการใช้ยาที่ไม่ถูกต้องหรือผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา การติดตาม
ความปลอดภัยของยา (Pharmacovigilance; PV or PhV) จึงเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่งในการส่งเสริมการใช้ยา
ให้มีประสิทธิภาพและเพิ่มความปลอดภัยจากการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง

นิยามและความหมายของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ

Adverse event (AE) : เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา อาจสัมพันธ์หรือไม่สัมพันธ์กับการใช้ยาก็ได้

Adverse drug event (ADE) : เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา และได้รับการประเมินแล้วว่ามีความสัมพันธ์กับการใช้ยา

การประเมินความสัมพันธ์ระหว่าง AE และ Drug พิจารณาความสัมพันธ์จาก 4 ปัจจัยหลัก ได้แก่

1. Time relation : ระยะเวลาที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
2. Other cause : โรคหรือโรคร่วม, ยาที่ใช้ร่วม, ปัจจัยบุคคล
3. Dechallenge : อาการดีขึ้นในระยะเวลาที่เหมาะสม
4. Rechallenge : เกิดอาการเดิม หลังได้รับยาเดิมซ้ำ

Dechallenge : การหยุดผลิตภัณฑ์ที่สงสัยว่าทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์

Rechallenge : การได้รับผลิตภัณฑ์ที่สงสัยว่าทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์อีกครั้ง หลังจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดในครั้งแรกหายไป

Desensitization : กระบวนการในการลดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยการให้ร่างกายได้รับยาในขนาดน้อยก่อนและเพิ่มปริมาณยาเป็นลำดับขั้น เพื่อให้ร่างกายทนต่อยาได้

Adverse drug reaction (ADR) : อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้นระหว่างการใช้ในขนาดปกติ และได้รับการประเมินแล้วว่ามีความสัมพันธ์กับการใช้ยา

Side effect : อาการข้างเคียง เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาขนาดปกติ และสัมพันธ์กับคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยา

Drug allergy : อาการแพ้ยา เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อยาที่ได้รับ

แพ้ยาซ้ำ : เหตุการณ์ที่ผู้ป่วยแพ้ยา ซึ่งเป็นยาตัวเดียวกับที่เคยมีประวัติแพ้ โดยมีอาการแสดงที่เหมือนเดิม

แพ้ยากลุ่มเดียวกัน : เหตุการณ์ที่ผู้ป่วยเกิดอาการแพ้ยา จากยาที่มีโครงสร้างคล้ายกับยาที่มีประวัติแพ้ โดยมีอาการเหมือนกัน

Serious ADR หมายถึง ADR ที่ส่งผลต่อผู้ป่วยอย่างน้อย 1 ข้อดังต่อไปนี้

1. ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือ

2. เพิ่มระยะเวลาการรักษา หรือ
3. ทำให้เกิดการพิการชั่วคราวหรือถาวร หรือ
4. ทำให้เกิดความผิดปกติแก่ทารกตั้งแต่แรกเกิด หรือ
5. อันตรายถึงชีวิต หรือ
6. เสียชีวิต หรือ
7. เป็นอาการทางคลินิกที่มีนัยสำคัญ อาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยได้

กลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Mechanisms of ADR)

Rawlins และ Thompson (1977) ได้แบ่งกลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาออกเป็น 2 ประเภท คือ

1. Type A (Augmented) adverse drug reactions เป็นอาการที่เกิดจากฤทธิ์ของเภสัชวิทยาของยา อาการที่เกิดจะรุนแรงหรือไม่ ขึ้นอยู่กับขนาดของยา และการตอบสนองของแต่ละบุคคล Type A reaction นี้ สามารถทำนายได้ล่วงหน้าจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา ถึงแม้ว่าอุบัติการณ์ของการเกิด Type A reaction นี้ค่อนข้างสูง (มากกว่า 80%) แต่อัตราการตายจะต่ำ อาการของผู้ป่วย Type A reaction สามารถแก้ไขได้โดยการลดขนาดยาหรือเปลี่ยนไปใช้ยาอื่น หรือให้ยาชนิดอื่นที่สามารถลบล้างอาการไม่พึงประสงค์จากยาชนิดแรก ตัวอย่าง เช่น Bradycardia จากยากกลุ่ม B-adrenoreceptor antagonists, Haemorrhage จากยากกลุ่ม anticoagulants, drowsiness จาก benzodiazepine anxiolytics เป็นต้น

2. Type B (Vizarre) adverse drug reactions เป็นอาการที่เกิดขึ้นโดยไม่สามารถคาดคะเนได้ล่วงหน้าจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเมื่อได้รับยาในขนาดปกติ แต่ไม่สามารถพบในระหว่างทำการศึกษาพิษวิทยาของยา อุบัติการณ์ของการเกิด Type B reaction นี้ค่อนข้างต่ำ (น้อยกว่า 20%) แต่อัตราการตายจะสูง เมื่อเกิด Type B reaction มีวิธีแก้เพียงประการเดียว คือ ต้องให้ผู้ป่วยหยุดยานั้น และให้การรักษาตามอาการ ตัวอย่าง เช่น Malignant hyperthemia จากยากกลุ่ม anesthetics, Acute porphyria และ immunological reactions

Comparison between type A and Type B

adverse drug reactions	Type A (Augmented response)	Type B (Bizarre response)
Pharmacologically predictable	Yes	No

Dose – dependent	Yes	No
Incidence & morbidity	High	Low
Mortality	Low	High
Treatment	Adjust dose	Stop

การแพ้ยา แบบ type B คือพบได้น้อยกว่าแต่อาการที่เกิดมักจะรุนแรงกว่า ไม่สามารถคาดเดาล่วงหน้าได้ เพราะอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่ได้เกิดจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา ในการเกิดปฏิกิริยาชนิดนี้ จะมีการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย จัดออกได้เป็น 4 ประเภท ตาม Gells and Coomb's classification คือ

1. Immediate type hypersensitivity reaction หรืออาจเรียกว่า “anaphylactic type” เป็น allergic drug eruption ที่พบได้บ่อยกว่าชนิดอื่นๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากยา Penicillin ส่วนมาก ยาจะมีขนาดของโมเลกุลค่อนข้างเล็กน้ำหนักโมเลกุลน้อยกว่า 2000Kd จะไม่สามารถกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายได้ ซึ่งเรียกว่า “ haptent ” จะต้องผ่านขบวนการ drug metabolism ให้กลายเป็น reactive metabolite เสียก่อน จากนั้นก็จะไปจับกับ macromolecule หรือ protein โดย covalent bond จึงจะสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันได้ เช่น Penicillin จะถูก metabolism กลายเป็น Penicilloyl , Penicillic acid หรือ Penicillamine ก่อนเมื่อยารวมกับ protein จะกลายเป็น drug - protein conjugate ซึ่งเป็น complete antigen จะไปกระตุ้นให้ plasma cell สร้าง IgE ซึ่งจำเพาะกับยานั้นเพิ่มมากขึ้น IgE จะไปเกาะที่ผิวหนังของ mast cell หรือ basophil ต่อมาหากผู้ป่วยได้รับยาเดิมอีก ก็จะไปจับกับ IgE 2 molecule ที่จำเพาะกับยานั้นที่อยู่บนผิวของ mast cell หรือ basophil เข้าด้วยกัน ทำให้มีการเพิ่ม permeability ของผนังเซลล์ มีการปล่อยสารหลายชนิดจากภายในเซลล์ โดยสาร histamine เป็นสารที่มีความสำคัญมากที่สุด จะทำให้เกิดอาการ คือ Immediate reaction เกิดอาการในเวลาไม่กี่นาทีที่ภายหลังได้รับยา อาการค่อนข้างรุนแรง ประกอบด้วยอาการคัน ผื่นลมพิษ, bronchospasm, laryngeal edema, wheeze, rhonchi, hypotension จนเกิด anaphylactic shock ได้ ส่วน Accelerated reaction จะเกิดอาการภายในระยะเวลา 1 -72 ชั่วโมง ภายหลังได้รับยาจะมีผื่นลมพิษ, laryngeal edema ได้ ส่วน Late reaction จะใช้เวลานานกว่า 72 ชั่วโมง จึงจะเกิดอาการโดยจะมีเฉพาะผื่นลมพิษอย่างเดียว

2. Cytotoxic type hypersensitivity reaction โดย antibody จะมีบทบาทสำคัญที่ทำให้เกิดการทำลายของอวัยวะต่างๆ เช่น ไต ตับ ระบบโลหิต เส้นประสาท กล้ามเนื้อ แต่ยังไม่พบกับระบบผิวหนัง โดยสามารถเกิดขึ้นได้ 3 วิธี คือ

1) ยาจะไปมีผลเปลี่ยนแปลงที่ tissue ทำให้เกิดมีส่วนที่เป็น hapten ขึ้นที่ผิวของเซลล์ ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ทำให้ antibody สามารถทำลายได้ เช่น Penicillin - induced hemolytic anemia Quinine - induced thrombocytopenia

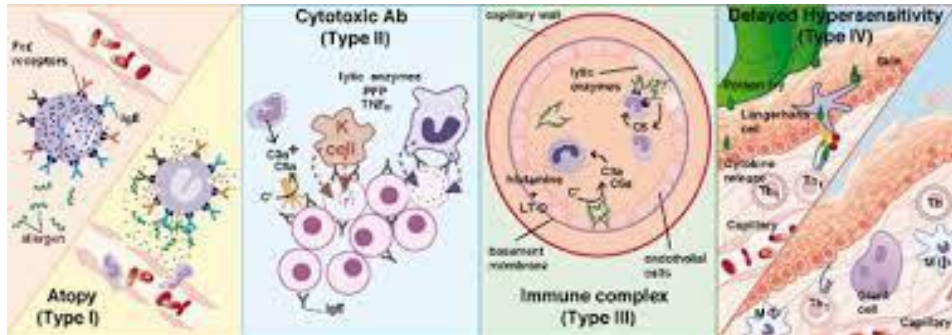
2) ยาจะไปรวมกับ antibody เกิดเป็น drug - antibody complex และไปจับที่ผิวของเซลล์ เช่น platelete, WBC แล้วมีการทำลายเซลล์ดังกล่าว

3) ยาชักนำให้เกิด antibody ที่จำเพาะต่อ tissue - specific antigen เช่น Methyldopa ทำให้เกิด antibody ต่อ red blood cell ทำให้เกิด hemolysis

3. Immune complex type hypersensitivity reaction อาจเรียกว่า “Serum sickness type” หรือ “Arthus reaction” ก็ได้ การที่จะเกิด immune complex ระหว่างยากับ antibody ได้นั้น ยาจะต้องคงอยู่ในกระแสโลหิตเป็นเวลานานพอสำหรับการสร้าง antibody ได้ทัน ส่วนมากจะใช้เวลาประมาณ 5 - 7 วัน antibody ส่วนมาก คือ IgG บางรายอาจเป็น IgM ก็จะไปรวมตัวกับยานั้น immune complex ที่เกิดขึ้นจะไปจับที่ผนังของเส้นเลือดแล้วจะกระตุ้น complement อันเป็นจุดเริ่มต้นของ inflammation ทำให้มีการทำลายเส้นเลือดนั้น (vasculitis) โดยจะปรากฏอาการกับอวัยวะที่มีเส้นเลือดถูกทำลาย ผู้ป่วยจะมีไข้ ปวดข้อ ต้ออักเสบ เส้นประสาทอักเสบ ตับอักเสบ ระบบผิวหนังจะปรากฏเป็นผื่นลมพิษ, vasculitis, maculo - papular rash หรือ erythema multiforme

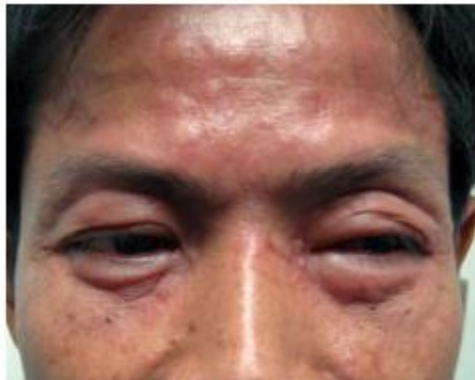
4. Delayed type hypersensitivity reaction มีสาเหตุจากยา ส่วนมากจะทำให้เกิดอาการกับระบบผิวหนัง ตัวอย่างของปฏิกิริยาที่คุ้นเคยกันดีคือ allergic contact dermatitis ที่เกิดจากการแพ้ยา โดยการทาที่ผิวหนัง ลักษณะของผื่นที่เกิดขึ้นจะเป็น eczema แต่ยาที่ได้รับเข้าสู่ร่างกายโดยกินหรือฉีดก็สามารถทำให้เกิดได้เช่นกัน ผื่นที่พบนอกจากจะเป็น eczema แล้ว อาจพบได้เป็น maculo - papular rash, fixed drug eruption, erythema nodosum, lichenoid eruption เมื่อยาที่เป็น antigen (hapten) เข้าสู่ร่างกาย (ส่วนมากโดยการซึมผ่านทางผิวหนัง) จะถูก Langerhans cell ซึ่งมีหน้าที่ในการนำ antigen ไปส่งให้ lymphocyte ในบริเวณใกล้เคียง พาไปส่งที่ lymphocyte แล้วต่อไปที่ lymph node ที่บริเวณ lymph node จะมีการแบ่งตัวของ lymphocyte ทำให้มี sensitized - T cell เพิ่มจำนวนมากขึ้น แล้วส่งกลับไปท่บริเวณผิวหนังที่ยาผ่านเข้าสู่ร่างกายและบริเวณอื่นๆด้วย ระยะนี้จะเรียกว่า “sensitization

phase” ซึ่งจะใช้เวลาประมาณ 14 วัน ต่อมาถ้าผู้ป่วยได้รับยาตัวเดิมอีก ยาจะถูก sensitized lymphocyte ที่อยู่บริเวณนั้นเข้าจับ จะเกิดการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ของ lymphocyte โดยจะมีการปล่อยสารชื่อ lymphokines ออกมาหลายชนิด ซึ่งทำให้เกิดการอักเสบ (inflammation) เกิดเป็นผื่นดั่งที่กล่าวมาแล้ว



รูปภาพแสดงกลไกการแพ้ยา 4 ชนิด (Type 1 - 4)

ตัวอย่างลักษณะผื่นแพ้ยา



ภาพที่ 1 แสดงผื่นลมพิษ ซึ่งมีลักษณะผื่นนูนสีซีด ล้อมด้วยผิวหนังแดง (wheal and flare) บริเวณหน้าผากร่วมกับมีการบวมใต้ชั้นผิวหนังบริเวณเปลือกตา (angioedema)



ภาพที่ 2 แสดงผื่น target ที่พบได้ใน erythema multiforme (EM) โดยมีลักษณะคล้ายเป่า หรือ ม่านตา (iris) มีวงนูนเป็น 3 โซน โดยมีวงรอบนอกสีซีด และมักพบบริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า และ ใบหน้า



ภาพที่ 3 แสดงการอักเสบของเยื่อเมือกที่ปาก ร่วมกับผื่นลักษณะ purpuric macule ซึ่งเป็นลักษณะของ Stevens-Johnson syndrome (SJS)



ภาพที่ 4 แสดงผื่นแบบ macule ที่มีตุ่มน้ำพอง (blister) อยู่บนผื่น และพบกระจายทั่วตัว ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้ ในการแพ้ยาแบบ SJS



ภาพที่ 5 แสดงใบหน้าบวม (face swelling) ซึ่งสามารถพบได้ในระยะแรกของการแพ้ยาแบบ DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)



ภาพที่ 6 แสดงผื่นแดงแบบ morbilliform หรือ maculopapular ที่อาจพบได้ในระยะแรกของการแพ้ยาแบบ DRESS

การแพ้ยาซ้ำ หมายถึง การเกิดปฏิกิริยาข้ามกัน (cross-reactivity) และการแพ้ยาข้ามกัน (crossreactive allergic responses) ของผู้ป่วยที่เคยมีประสบการณ์แพ้ยา (drug allergy) หรือคล้ายอาการแพ้ยา (pseudoallergic reactions) มาก่อนด้วย

อาการแพ้ยา (drug allergy) : ปฏิกิริยาที่เกิดจากภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อต้านยาที่ได้รับเข้าไป

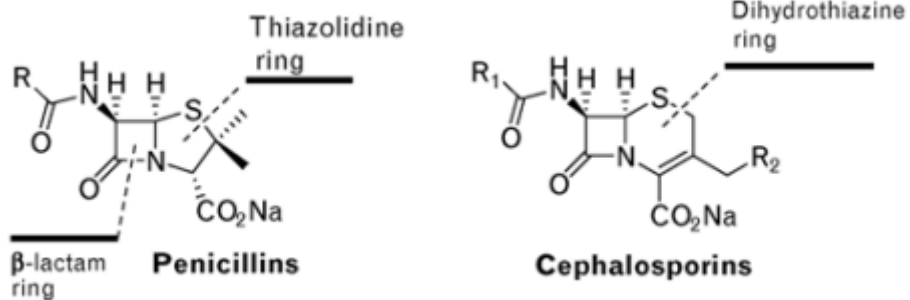
อาการคล้ายแพ้ยา (pseudoallergic reactions) : คล้ายอาการแพ้ยาแบบ Type I hypersensitivity เมื่อทำ skin test ไม่พบปฏิกิริยาอะไร เมื่อ dose น้อยจะเกิดอาการน้อย แต่เมื่อเพิ่ม dose อาการจะรุนแรงมากขึ้น สามารถเกิด cross reaction กับยาที่โครงสร้างทางเคมีไม่เหมือนกัน เช่น Aspirin vs. Ibuprofen

การเกิดปฏิกิริยาข้ามกัน (Cross-reactivity) : อาจไม่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) แต่เกิดจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่เหมือนกันของยา เกิดอาการที่เหมือนกัน เช่น คล้ายอาการแพ้จากยาที่มีโครงสร้างของยาแตกต่างกัน แต่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเหมือนกัน (pseudoallergic reactions) ระดับความรุนแรงของอาการจะขึ้นอยู่กับขนาดของยา เช่น Aspirin and NSAIDs induced anaphylactoid/urticaria/ angioedema/ rhinitis/ asthma เป็นต้น

การแพ้ยาข้ามกัน (Cross-reactive allergic responses) : เป็นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่มีความจำเพาะกับโมเลกุลหนึ่ง (allergenic molecule) และสามารถเกิดปฏิกิริยากับโมเลกุลอื่นที่มีโครงสร้างคล้ายกันได้ (จัดเป็น true allergy) การแพ้ยาซ้ำสามารถป้องกันได้โดยการคัดกรอง สอบถามประวัติการแพ้ยาของผู้ป่วยจากแหล่งข้อมูลทุกอย่างที่มี เช่น ตัวผู้ป่วย ญาติผู้ดูแล บัตรแพ้ยา จดหมายส่งตัว เป็นต้น โดยพยาบาลที่ทำหน้าที่คัดกรองซักถามประวัติเมื่อแรกรับรักษา เป็นผู้ที่มีบทบาทสำคัญเบื้องต้นในการป้องกันการแพ้ยาซ้ำในผู้ป่วย

แนวทางการจัดการผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา กลุ่ม Beta lactam antibiotics

กลุ่ม Beta-lactam ring : Penicillins / Cephalosporins



ยา beta lactam antibiotics โครงสร้างทางเคมีประกอบด้วย beta lactam ring และ thiazolidine ring ซึ่งเป็นส่วนที่เหมือนกันในยาในกลุ่มนี้ แต่มีความแตกต่างกันตรงที่ side chain group ทำให้สามารถแบ่งกลุ่มย่อยได้เป็น

- Benzyl penicillin : Penicillin G
- Phenoxymethyl penicillin : Penicillin V
- Amionpenicillins : Amoxicillin / Ampicillin

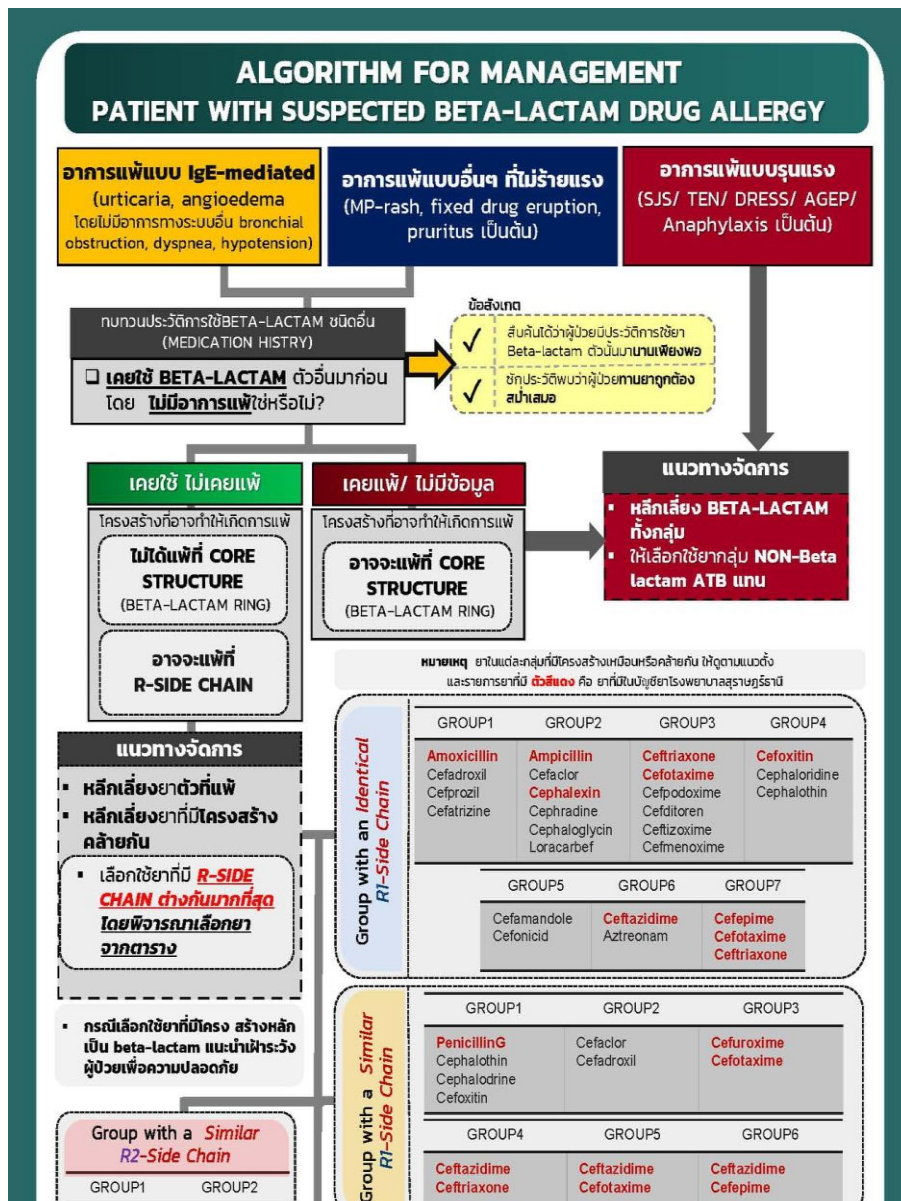
การแพ้ยาในกลุ่ม Penicillins แบ่งเป็น 2 กลไกหลัก

- การแพ้ยาแบบ type I (Immediate hypersensitivity reaction) คือการแพ้ผ่านการสร้าง IgE เช่น angioedema, anaphylaxis และ urticarial

- การแพ้ยาแบบ type II, III, IV (delayed-type reaction) คือ การแพ้โดยไม่ผ่านการสร้าง IgE แนวทางการจัดการผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม beta lactam antibiotics

o กรณีแพ้แบบ SJS หรือ TEN ห้ามใช้ยาในกลุ่ม beta lactam antibiotics

o กรณีแพ้ยา Cephalosporins หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มี side chain หมู่แทนที่ตำแหน่ง R1 และ R2 ที่คล้ายกัน



แนวทางการจัดการผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ NSAIDs

1. Immediated type

- Pseudoallergy : การแพ้ยาข้ามกันพิจารณาจากความสามารถในการยับยั้ง Cox I ได้มากหรือน้อย ยากลุ่มที่ยับยั้ง Cox I ได้แรงกว่า ทำให้เกิดการแพ้ได้มากกว่า
- True allergy : การแพ้ข้ามกันพิจารณาจากโครงสร้างทางเคมี

การแพ้ยากรณี Immediated type แบบ Pseudoallergy และ True allergy

ข้อแตกต่าง	Pseudoallergy	True allergy
อาการ Urticaria,	Urticaria, Angioedema, Anaphyloxis	Angioedema, Anaphyloxis
การเกิดผ่านภูมิคุ้มกัน	ไม่ใช่	ใช่
กลไกการเกิด	เกิดผ่านการยับยั้ง Cox I (PGE2 ลด)	เกิดผ่านภูมิคุ้มกันของร่างกาย (IgE)
การแพ้ยาข้ามกัน	แพ้ข้ามกันในยาที่ยับยั้ง Cox I ทุกตัว	แพ้ข้ามกันเฉพาะยาหรือกลุ่มยา ที่โครงสร้างเหมือนกัน
การจัดการ	หลีกเลี่ยงการใช้ยา NSAIDs ที่ยับยั้ง Cox I ทุกตัว	หลีกเลี่ยงการใช้ยา NSAIDs ตัวที่แพ้/ โครงสร้างเหมือนยาที่แพ้

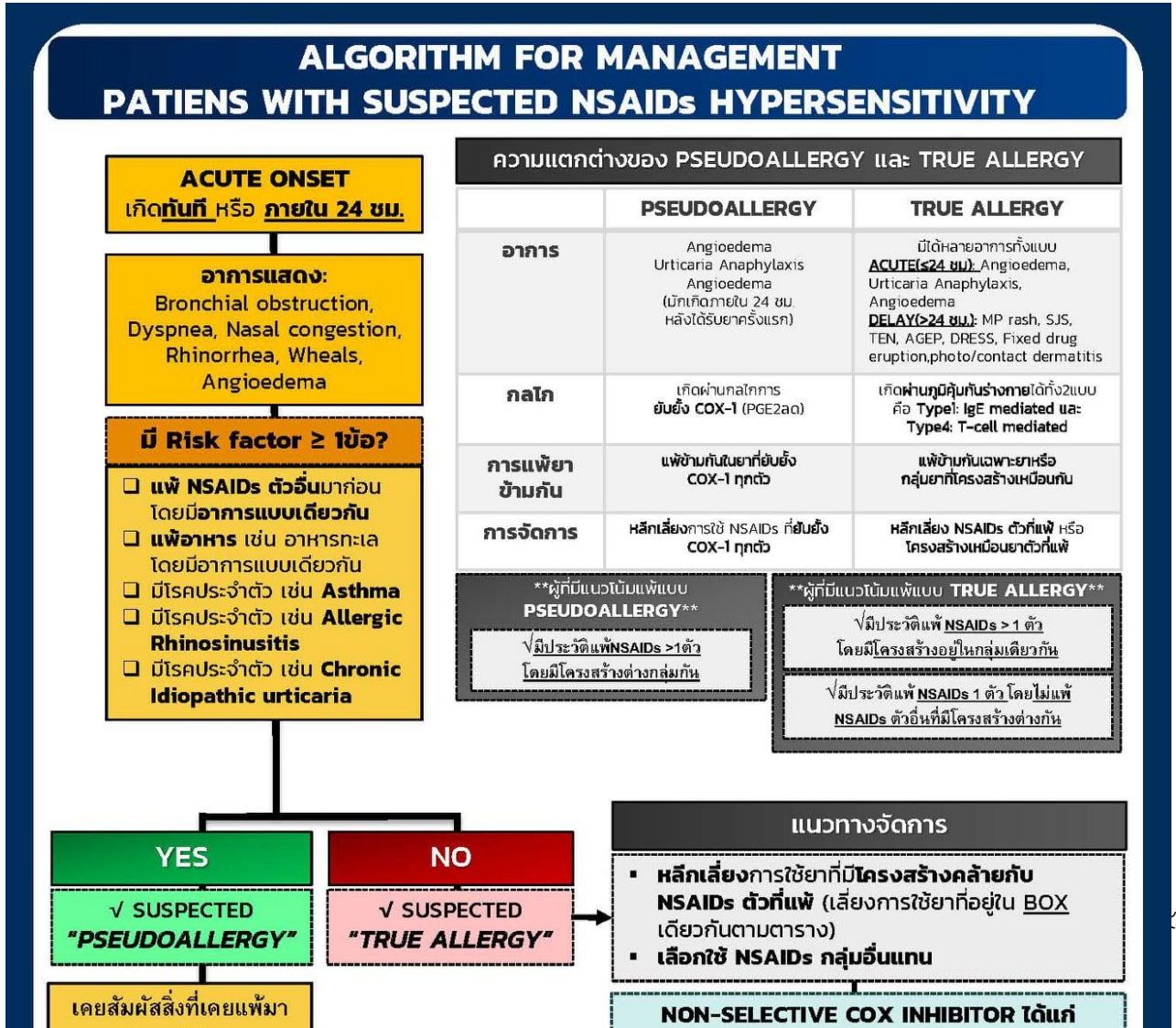
2. Delayed type

- True allergy : อาการ เช่น MP rash, Fixed drug eruption, DRESS, Drug hypersensitivity syndrome, SJS, TEN

กลไกการเกิดผ่าน T cell ส่วนใหญ่ไม่พบรายงานการแพ้ข้ามกัน (พบได้น้อยที่แพ้ข้ามกัน เช่น Fixed drug eruption ในกลุ่ม Oxycams)

o กรณีแพ้ยาแบบรุนแรง เช่น SJS / TEN ห้ามใช้กลุ่ม NSAIDs ทุกตัว

o กรณีแพ้ยาไม่รุนแรง หลีกเลี่ยงยาตัวที่สงสัย และใช้ NSAIDs ด้วยความระมัดระวัง เลือก NSAIDs ที่โครงสร้างไม่เหมือนกลุ่มกับยาที่แพ้ การทำ Desensitization ไม่มีข้อมูลเพียงพอ



แนวทางการจัดการผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา กลุ่ม Sulfonamides

Sulfonamides แบ่งประเภทตามโครงสร้างทางเคมี และข้อบ่งใช้ในการรักษา

1. Sulfonamides antibiotics
2. Sulfonamides non-antibiotics

ตำแหน่งที่มีความสำคัญต่อการแพ้ยา Sulfonamides

- N1 substitute : 5 – 6 member ring with N
- N4 arylamine



ทั้ง N1 และ N4 จะมีเฉพาะใน Sulfonamides antibiotics เท่านั้น ดังนั้น ในทางทฤษฎีหากผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา Sulfonamides antibiotics จะเกิดการแพ้ข้ามกันเฉพาะในกลุ่ม Sulfonamides antibiotics เท่านั้น

ALGORITHM FOR MANAGEMENT PATIENT WITH SUSPECTED SULFONAMIDE DRUG ALLERGY

SULFONAMIDE STRUCTURE
(โครงสร้างของยา sulfonamide)

N1: Nitrogen containing ring
N4: Arylamine

ชื่อยา	N1	N4	อัลเลอร์กเอนส์ที่เกี่ยว*
ANTIBIOTIC (ATB) SULFONAMIDE			
Sulfamethoxazole(Bactrim®)	✓	✓	C*
Sulfadiazine	✓	✓	C*
Sulfasalazine (Salazopyrin EN®)	✓	x	C*
NON-ATB SULFONAMIDE			
THIAZIDE DIURETICS			
Hydrochlorothiazide(HCTZ)	x	x	C*
Indapamide (Natrilix SR®)	x	x	C*
LOOP DIURETICS			
Furosemide (Lasix)	x	x	C*
Torsemide (Unat)	x	x	-
CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS			
Acetazolamide	x	x	-
Brinzolamide (Azopt®)	x	x	P*
Dorzolamide (Cosopt®)	x	x	P*
SULFONYLUREAS			
Chlorpropamide (Dibense®)	x	x	-
Glibenclamide (Daonil®)	x	x	P*
Glipizide (Minidiab®)	x	x	-
Gliclazide (Diamicon®)	x	x	C*
Glimepiride (Amaryl®)	x	x	C*
COX II INHIBITORS			
Celecoxib (Celebrex®)	x	x	C*
Paracoxib (Dynastat®)	x	x	C*
OTHERS			
Topiramate (Topamax®)	x	x	-
Zonisamide	x	x	C*
Dapsone	x	✓	P*

แนวคิดเบื้องต้น

1. พยายามการแพ้ข้ามกันในยา ATB sulfonamide เนื่องจากมี arylamine ในตำแหน่ง N4 และ nitrogen containing ring ที่ตำแหน่ง N1 ที่เป็นโครงสร้างที่ทำให้เกิดการแพ้ได้
2. บริษัทผู้ผลิต/จำหน่ายยา NON-ATB sulfonamide ยังคงให้ข้อมูลห้ามชื่อยา (contraindication) ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา sulfa เว้นอย่างชัดเจนในเอกสารกำกับชื่อยา ดังแสดงในตารางด้านบนข้าง
3. ยาที่ไม่ใช่ sulfonamides ในสูตร แต่มีโครงสร้างมี arylamine เช่น benzocaine, dapsone อาจทำให้เกิดการแพ้ข้ามกับยา ATB Sulfonamides ได้เช่นกัน

หมายเหตุ
P* PRECAUTION = ระวังการชื่อยาในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ Sulfonamide
C* CONTRAINDICATION = ห้ามชื่อยาในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ Sulfonamide

ผู้ป่วยที่มีประวัติสงสัยแพ้ยาในกลุ่ม ANTIBIOTIC SULFONAMIDE

อาการแพ้แบบไม่รุนแรง
(ผื่นแพ้ไม่ร้ายแรง เช่น pruritus, MP rash, urticarial/angioedema without bronchospasm, hypotension เป็นต้น)

เสี่ยงการชื่อยากลุ่ม SULFA ให้ชื่อยาทางเลือก

หากจำเป็นต้องชื่อยากลุ่ม SULFONAMIDE อีก ยาที่ต้องการใช้เป็น **ATB-SULFONAMIDE** หรือ **NON- ATB SULFONAMIDE** หรือไม่ ?

ATB SULFONAMIDE

ให้หลีกเลี่ยงการชื่อยากลุ่ม ATB-SULFONAMIDE
(เนื่องจากมีโอกาสเสี่ยงของการแพ้ที่รุนแรง) และให้ใช้ ATB ทางเลือกกลุ่มอื่นที่ครอบคลุมเชื้อก่อโรคของผู้ป่วยกรณีจำเป็นพิจารณาทำ desensitization*

Desensitization* เป็นการฉีดจำพวก ใช้ปริมาณน้อยลงจากผู้ป่วย และอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์เท่านั้น

ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านยาและพิษวิทยา กองงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

NON-ATB SULFONAMIDE

ทบทวนประวัติการชื่อยาที่แพ้ภัยสิ่งใด

- เคยใช้ที่แพ้ภัยสิ่งอื่นก่อน
- โดยไม่มีอาการแพ้ ใช่หรือไม่?

ข้อสังเกต

- ✓ สืบค้นประวัติผู้ป่วยประวัติแพ้ยา Sulfonamide ซึ่งเป็นยาแบบพึ่งพา
- ✓ ปรึกษาประวัติผู้ป่วยกับเภสัชกรทางห้องปฏิบัติการ

อาการแพ้แบบรุนแรง
SJS/TEN/DRESS/Anaphylaxis

ไม่ควรชื่อยากลุ่ม SULFA ทั้ง ATB SULFONAMIDE และ NON-ATB SULFONAMIDE อีก เพราะเป็นการแพ้ชนิดรุนแรง

เคยใช้ ยาที่แพ้ภัยสิ่งใดก่อน โดยไม่มีอาการแพ้

สามารถชื่อยาต่อได้

ไม่เคยใช้ ยาที่แพ้ภัยสิ่งใดก่อน

หลีกเลี่ยงการชื่อยาโดยเฉพาะยาที่เอกสารกำกับชื่อยาระบุว่าเป็น ข้อห้ามใช้ (C*) และระวังการใช้ชื่อยากลุ่มที่เอกสารกำกับชื่อยาแจ้งเป็นข้อควรระวัง (P*)

หมายเหตุ: * ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม Fluoroquinolones อาจเกิดอาการแพ้ข้ามกับยาในกลุ่ม Sulfonamides ได้เช่นกัน

พัฒนาระบบเมื่อ มิถุนายน 2563
 ปรึกษาจาก Giles A, Foushee J, Lantz E, Gumina G. Sulfonamide Allergies. Pharmacy. 2019 Sep 11;7(3):132. สืบค้นจาก MIMS ONLINE เข้าถึงวันที่ 30/03/2020

แนวทางการจัดการผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม Fluoroquinolones

กลุ่ม Quinolones :

o 1 st generation : Nalidixic acid

กลุ่ม Fluoroquinolones :

- o 2 nd generation : Ciprofloxacin / Ofloxacin / Norfloxacin
- o 3 rd generation : Moxifloxacin
- o 4 th generation : Levofloxacin

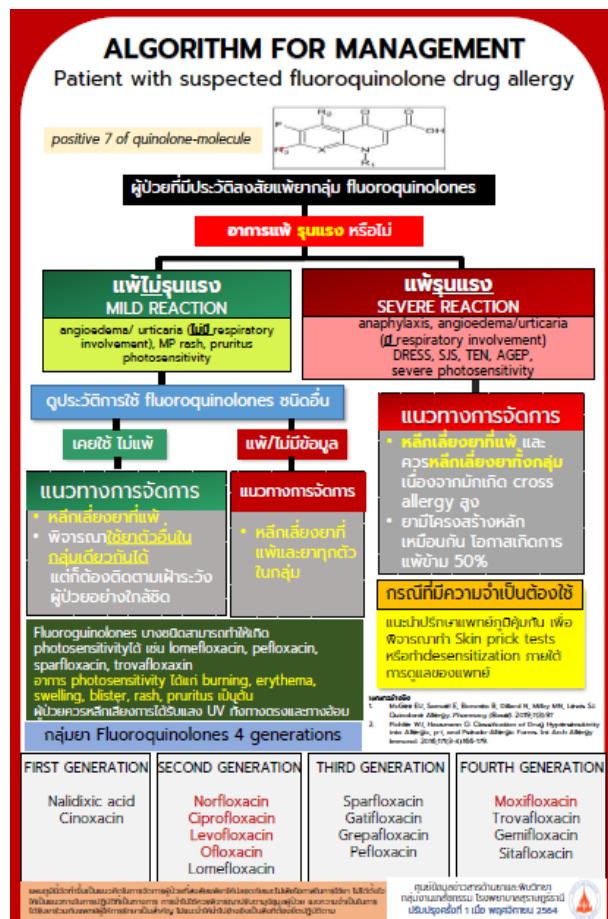
Immediate reactions of fluoroquinolones

- o ปฏิกิริยาการแพ้ยา ตำแหน่งที่ C-7 มีความสำคัญในการเกิดการแพ้ข้ามกัน โดยที่ Fluoroquinolones มีโครงสร้างหลักเหมือนกัน โอกาสที่จะเกิดการแพ้ข้ามกันมีประมาณ 50%
- o ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาตัวใดตัวหนึ่งในกลุ่มนี้ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาตัวอื่นในกลุ่ม Fluoroquinolones

Photosensitivity

- o Fluoroquinolones บางชนิดสามารถทำให้เกิด Photosensitivity ได้ตัวอย่างเช่น Lomefloxacin, Pefloxacin, Sparfloxacin, Trovafloxacin ผู้ที่ใช้ยาควรหลีกเลี่ยงการได้รับแสง UV ทั้งทางตรงและทางอ้อมในขณะที่ได้รับยา อาการของ phototoxicity ได้แก่ burning skin, erythema, swelling, blisters, rash, pruritus, dermatitis
- o โอกาสในการเกิด photosensitivity

- Norfloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin < Ofloxacin < Sparfloxacin



แนวทางการจัดการผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ Antiepileptic Drug

ยากันชักมีรายงานการแพ้ยาที่รุนแรง จนอาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดการเสียชีวิตได้ ได้แก่ การเกิด Drug hypersensitivity syndrome (DHS) หรือ Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)^{1,2} โดยอุบัติการณ์การเกิด DHS หรือ DRESS ในกลุ่มยากันชักที่เป็น aromatic antiepileptic drug (AED) พบได้บ่อยถึง 47.4%

- อาการแสดง

o ไข้สูง 38 – 40 °C

o อาการแสดงทางผิวหนังมีหลายแบบ ส่วนใหญ่เป็นผื่นนูนสลับราบ (MP rash) แต่อาจพบผื่นลักษณะอื่นได้เช่นกัน

o มีอาการตามระบบต่างๆ อย่างน้อย 1 อาการ เช่น ต่อม้ำเหลืองโต โดยมีขนาดมากกว่า 2 ซม. AST/ALT เพิ่มสูงขึ้น ค่าการทำงานของไตเพิ่มมากขึ้น (nephropathy)

o Eosinophil มากกว่าหรือเท่ากับ 1500 เซลล์/ลบ.มม.

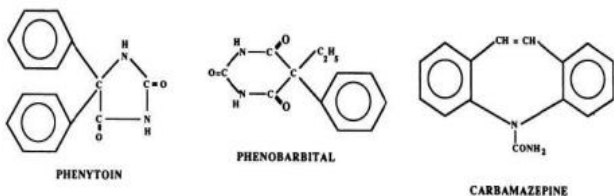
กลไกการเกิดการแพ้ข้ามกันของกลุ่มยากันชัก

- สมมติฐานการแพ้ยาเชื่อว่าเกิดจากยากันชักที่มีโครงสร้าง aromatic ring (AED) ซึ่งจะถูก metabolite ได้สารประกอบ arene oxide สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันก่อให้เกิดการแพ้ได้

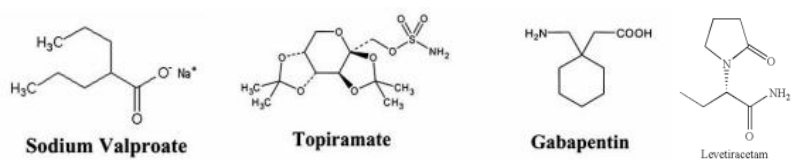
- พบว่าเกิดการแพ้ข้ามกันในกลุ่ม aromatic antiepileptic drug 40-58%

- ดังนั้นหากผู้ป่วยเคยมีประวัติการแพ้ยาในกลุ่ม aromatic antiepileptic drug อาจพิจารณาใช้เป็นกลุ่ม non aromatic antiepileptic drug แทน

Aromatic antiepileptic drug (AED)



Non-Aromatic antiepileptic drug (Non-AED)



การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยาที่สงสัยกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (causality assessment) ในผู้ป่วยเฉพาะราย เป็นหนึ่งในกิจกรรมที่สำคัญของงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา

เนื่องจากรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction - ADR) ที่ได้ไม่เพียงใช้เพื่อ การ ประเมินในภาพรวม (aggregated assessment) เพื่อตรวจจับสัญญาณความเสี่ยง (signal detection) หากยังใช้ดูแลความปลอดภัยผู้ป่วย (patient safety) วิธีการประเมินที่ใช้มีด้วยกันหลายรูปแบบ ได้แก่ แบบดั้งเดิมที่ ไม่มีโครงสร้างที่ชัดเจน อาศัยประสบการณ์และองค์ความรู้ทางคลินิกของผู้ประเมิน (global introspection) และแบบกึ่งโครงสร้างที่กำหนดหลักเกณฑ์การพิจารณา เช่น เกณฑ์การประเมินขององค์การอนามัยโลก (WHO-UMC causality assessment) และรูปแบบโครงสร้างมาตรฐานในลักษณะแผนภูมิหรือ ชุดคำถาม ซึ่งเป็นวิธีที่ได้รับความนิยมใช้ในงานประจำของการรายงาน ADR อย่างไรก็ตาม เป็นที่ยอมรับกันว่า ไม่มีวิธีการใดที่ดีที่สุดที่สามารถใช้ได้กับทุกกรณี แต่ละวิธีมีข้อดีข้อเสียแตกต่างกัน ผลการประเมินจะแปรเปลี่ยนตามความครบถ้วนของข้อมูล ประสบการณ์ องค์ความรู้ของผู้ประเมิน และวิธีที่ใช้ ผลที่ได้ไม่สามารถพิสูจน์ ADR ที่แท้จริง (truly ADR) และไม่สามารถระบุระดับความสัมพันธ์เชิงปริมาณได้ แต่ก็มีประโยชน์ช่วยลดความแตกต่างของผู้ประเมิน จัดลำดับความสำคัญของ ADR ที่พบ และใช้ประกอบการตัดสินใจ

ระบบการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ในโรงพยาบาล ส่วนใหญ่ใช้ Naranjo's algorithm เนื่องจาก ใช้ง่าย สะดวก แต่พบว่า มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น บางคำถามไม่สามารถหาคำตอบได้ บางคำถาม มีการตีความที่แตกต่างกันในระหว่างผู้ประเมิน ทำให้ผลที่ได้แตกต่างกันแม้จะเป็นกรณีเดียวกัน

Naranjo's algorithm

To assess the adverse drug reaction , please answer the following questionnaire and give the pertinent score.

	Yes	No	Do not know	Score
1. Are there previous conclusive reports on the reaction ?	+ 1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered ?	+ 2	- 1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered ?	+ 1	0	0	
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered ?	+ 2	- 1	0	
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction ?	- 1	+ 2	0	
6. Did the reaction reappear when a placebo was given ?	- 1	+ 1	0	
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic ?	+ 1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was increased , or less severe when the dose was decreased ?	+ 1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure ?	+ 1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence ?	+ 1	0	0	

Total score

การประเมิน Naranjo's algorithm (ฉบับภาษาไทย)

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
1. เคยมีสรุปหรือรายงานการปฏิกริยานี้มาแล้วหรือไม่	+1	0	0	
2. อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นภายหลังจากได้รับยาที่คิดว่าเป็นสาเหตุหรือไม่	+2	-1	0	
3. อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าวหรือเมื่อให้ยาด้านที่จำเพาะเจาะจง (specific antagonist) หรือไม่	+1	0	0	
4. อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นเมื่อเริ่มให้ยาใหม่หรือไม่	+2	-1	0	
5. ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	-1	+2	0	
6. ปฏิกริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาหลอกหรือไม่	-1	+1	0	
7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	+1	0	0	
8. ปฏิกริยารุนแรงเกิดขึ้น เมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	1	0	0	
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกริยาเหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อนในการได้รับยาครั้งก่อน ๆ หรือไม่	+1	0	0	
10. อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นี้ ได้รับการยืนยันโดยหลักฐานที่เป็นรูปธรรม (objective evidence) หรือไม่	+1	0	0	
รวม				
ระดับคะแนน	คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9		Definite (certain)	ใช่แน่
	คะแนนเท่ากับ 5-8		Probable	น่าจะใช่
	คะแนนเท่ากับ 1-4		Possible	อาจจะใช่
	คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0		Doubtful (unlikely)	น่าสงสัย (ไม่น่าใช่)

๒.๓ ประโยชน์ที่ได้รับ

๒.๓.๑ ต่อตนเอง

๑. มีความรู้ความเข้าใจในงานด้านการประเมินและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ทั้งในด้านนิยามและความหมาย ประเภทของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ การแพ้ยาข้ามกลุ่ม และการวินิจฉัยผื่นแพ้ยาเบื้องต้นสำหรับเภสัชกร

๒. รับทราบขั้นตอนการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างเป็นระบบ ทั้งในด้านการซักประวัติ การค้นหาข้อมูลที่เป็น การประเมินอาการอย่างเป็นระบบโดยอาศัยองค์ความรู้ที่ได้รับจากการอบรม การบันทึกข้อมูล การส่งต่อข้อมูลแพทย์ และการเขียนบัตรแพทย์สำหรับผู้ป่วย

๓. มีความรู้ ความเข้าใจใน Algorithm ที่ใช้สำหรับการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยามากขึ้น กรณีเมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาขึ้นภายในหน่วยงาน

๒.๓.๒ ต่อหน่วยงาน

๑. สามารถนำความรู้และข้อมูลที่ได้รับจากการอบรมมาพัฒนาระบบการให้บริการเภสัชกรรมด้านเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแก่ผู้ป่วยให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น เพื่อเพิ่มความถูกต้องและปลอดภัยด้านการใช้ยาให้แก่ผู้ป่วย

๒. สามารถนำความรู้ทางวิชาการและข้อมูลที่ได้รับจากการอบรมมาเผยแพร่ให้แก่เภสัชกรผู้ปฏิบัติงานด้านเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทุกท่าน เพื่อให้เกิดการพัฒนา ระบบงานร่วมกันให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่หน่วยงาน

๒.๓.๓ อื่น ๆ (ระบุ)

ความรู้ที่ได้รับจากการอบรมเชิงปฏิบัติการในหัวข้อดังกล่าว สามารถนำมาประยุกต์ใช้และต่อยอดในระบบงานการประเมินและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของโรงพยาบาลเพื่อพัฒนางานให้มีประสิทธิภาพและนำข้อมูลในส่วนนี้มาประยุกต์ใช้ให้เข้ากับบริบทของโรงพยาบาลต่อไปได้ในอนาคต

ส่วนที่ ๓ ปัญหาและอุปสรรค

๓.๑ การปรับปรุง

เนื่องด้วยสถานการณ์การระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา ๒๐๑๙ (Covid-19) จึงส่งผลให้ทางผู้จัดงานจำเป็นต้องจัดรูปแบบการฝึกอบรมเชิงปฏิบัติการโดยการถ่ายทอดการอบรมผ่านระบบออนไลน์ (Zoom webinar) จากห้องประชุมของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาลฯ จึงอาจมีข้อจำกัดในด้านสถานที่ การเข้าฟังอบรม ระบบอินเทอร์เน็ต การสื่อสารกับทางผู้จัดการอบรมและวิทยากร

๓.๒ การพัฒนา

เนื่องจากความหลากหลายของการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยเภสัชกรผู้ปฏิบัติงานหลายท่าน จึงอาจจัดทำแนวทางการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างเป็นระบบที่มีเนื้อหาในด้านการซักประวัติผู้ป่วย การประเมินลักษณะผื่น การค้นหาข้อมูลที่เป็น ขั้นตอนการประเมินอาการไม่พึงประสงค์อย่างเป็นระบบโดยใช้ Algorithm ที่จำเป็นสำหรับการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยา การบันทึกข้อมูล การส่งต่อข้อมูล และการเขียนบัตรแพทย์ เป็นต้น เพื่อให้เป็นแนวทางในการปฏิบัติงานแก่เภสัชกรผู้ปฏิบัติงานนำมาประยุกต์ใช้ในการปฏิบัติงานการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้นภายในโรงพยาบาลหลวงพ่อดำอีกด้วย

ส่วนที่ ๔ ข้อคิดเห็นและข้อเสนอแนะ

เป็นการอบรมเชิงปฏิบัติการที่สามารถนำข้อมูลมาเพิ่มพูนความรู้ความสามารถ การเรียนรู้แนวคิด และวิธีการประเมินงานด้านการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาให้แก่เภสัชกรได้เป็นอย่างดี ทำให้

นำมาประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยได้จริง และสามารถนำความรู้ที่ได้รับครั้งนี้มาพัฒนาระบบงานบริหาร-
เภสัชกรรมให้มีประสิทธิภาพและประสิทธิผลมากยิ่งขึ้น

ลงชื่อ.....ผู้รายงาน
(นางสาวอภิสร่า เทียวประแดง)
เภสัชกรปฏิบัติการ

ลงชื่อ.....หัวหน้าฝ่าย/หัวหน้ากลุ่มงาน
(นางสุภาพร หอมดี)
เภสัชกรเชี่ยวชาญ

ส่วนที่ ๕ ความคิดเห็นของผู้บังคับบัญชา

.....

.....

.....

.....

ลงชื่อ.....หัวหน้าส่วนราชการ
(.....)