

รายงานการศึกษา ฝึกรวม ประชุม ดูงาน สัมมนา ปฏิบัติการวิจัย ในประเทศ
(ระยะสั้นไม่เกิน 90 วัน และระยะยาวตั้งแต่ 90 วันขึ้นไป)..

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

1.1 ชื่อ – นามสกุล นางสาวชุตินฉนน์ โรจน์ทองชัย

อายุ 27 ปี การศึกษา เกษศาสตรบัณฑิต

ความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน เกษษกรรมคลินิก

1.2 ตำแหน่ง เกษษกรปฏิบัติการ

หน้าที่ความรับผิดชอบ รับผิดชอบงานติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา

1.3 ชื่อเรื่อง / หลักสูตร ฝึกรวมเชิงปฏิบัติการคอร์สพื้นฐานการประเมินและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Basic ADR Course)

เพื่อศึกษา ฝึกรวม ประชุม ดูงาน สัมมนา

ปฏิบัติการวิจัย

งบประมาณ เงินงบประมาณกรุงเทพมหานคร เงินบำรุงโ ยบาล

ทุนส่วนตัว

จำนวนเงิน.....3,000.....บาท

ระหว่างวันที่ 7-11 กุมภาพันธ์ 2565 โดยถ่ายทอดการประชุมผ่านระบบออนไลน์ ณ ห้องประชุม
สมาคมเกษษกรรมโรงพยาบาล ถนนพระราม 4 กรุงเทพมหานคร

คุณวุฒิ/วุฒิบัตรที่ได้รับ.....-.....

ส่วนที่ 2 ข้อมูลที่ได้รับจากการศึกษา ฝึกรวม ประชุม ดูงาน สัมมนา ปฏิบัติการวิจัย

2.1 วัตถุประสงค์ เพื่อให้เกษษกรโรงพยาบาล ผู้ปฏิบัติงานด้านการประเมินและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา ได้เพิ่มพูนความรู้ทางวิชาการ เรียนรู้แนวคิดและวิธีการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างเป็นระบบด้วยการฝึกรวมปฏิบัติจากกรณีศึกษา ทำให้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยได้จริง

หัวข้อนิยามและความหมายที่เกี่ยวข้องกับงานติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

- Adverse event (AE) คือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา อาจสัมพันธ์หรือไม่สัมพันธ์กับการใช้ยาได้
- Adverse drug event (ADE) คือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาและได้รับการประเมินแล้วว่ามีความสัมพันธ์กับการใช้ยา

เมื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่าง Adverse event กับ Adverse drug event โดยพิจารณาความสัมพันธ์จาก 4 ปัจจัยหลักได้แก่

1. ระยะเวลาการเกิดเหตุการณ์สัมพันธ์กับการใช้ยา (Time relation)
2. สาเหตุอื่นๆ เช่น โครคร่วม ยาที่ใช้ร่วม ปัจจัยบุคคล (Other cause)
3. มีการหยุดใช้ยาหรือผลิตภัณฑ์ที่สงสัยว่าทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (Dechallenge) แล้วอาการดีขึ้นในระยะเวลาที่เหมาะสม
4. การได้ยาหรือผลิตภัณฑ์ที่สงสัยว่าทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์อีกครั้ง หลังอาการครั้งแรกหายไป (Rechallenge) แล้วเกิดอาการเดิมหลังได้รับยาเดิมซ้ำ

- Desensitization คือ กระบวนการในการลดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยการให้ร่างกายได้รับยาในขนาดน้อยก่อนและเพิ่มปริมาณยาเป็นลำดับขั้น เพื่อให้ร่างกายทนต่อยาได้ โดยกระบวนการควรทำภายใต้การดูแลของแพทย์

- Adverse drug reaction (ADR) คืออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้นระหว่างการใช้ในขนาดปกติและได้รับการประเมินแล้วว่ามีความสัมพันธ์กับการใช้ยา โดยสามารถแบ่งได้เป็น

1. อาการข้างเคียง (side effect) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาขนาดปกติและสัมพันธ์กับคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยา เช่น ทานยา warfarin แล้วเกิดอาการเลือดออก
2. อาการแพ้ยา (drug allergy) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อยาที่ได้รับ เช่น อาการแสดงออกทางผิวหนัง (skin reaction)

การแพ้ยา (drug allergy) สามารถจำแนกได้เป็น

1. การแพ้ยาซ้ำ เป็นเหตุการณ์ที่ผู้ป่วยแพ้ยา ซึ่งเป็นยาตัวเดียวกับที่เคยมีประวัติแพ้โดยมีอาการแสดงที่เหมือนเดิม
2. การแพ้ยากลุ่มเดียวกัน เป็นเหตุการณ์ที่ผู้ป่วยเกิดอาการแพ้ยาจากโครงสร้างคล้ายกับยาที่มีประวัติแพ้โดยอาการเหมือนกัน

- Serious ADR คือ การได้รับยาที่เสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่รุนแรง โดยหากมีอย่างน้อย 1 ข้อดังต่อไปนี้จะจัดเป็น serious ADR

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

- Preventable ADR คืออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สามารถป้องกันหรือลดความรุนแรงได้ โดยการประเมินจะใช้แนวทางการประเมินของ Schumumock and Thornton มีทั้งหมด 7 ข้อ ดังรูปภาพ หากมี 1 ข้อขึ้นไปจัดเป็น Preventable ADR

แนวทางการประเมิน Preventable ADR

ลำดับ	คำถาม	คำตอบ	
		ใช่	ไม่ใช่
1	ยาที่ส่งสัยไม่เหมาะสมต่อโรคหรือภาวะของผู้ป่วยใช่หรือไม่		
2	ขนาดยา วิธี ความถี่ของการบริหารยาที่ส่งสัยไม่เหมาะสมต่ออายุ น้ำหนัก ผลทางห้องปฏิบัติการ หรือสภาวะของโรคของผู้ป่วยใช่หรือไม่		
3	ไม่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือด หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น หรือมีการตรวจในความถี่ที่ไม่เพียงพอใช่หรือไม่		
4	ผู้ป่วยมีประวัติการแพ้ยา หรือเคยเกิดปฏิกิริยาต่อยาที่สงสัยมาก่อนใช่หรือไม่		
5	อาการไม่พึงประสงค์ครั้งนี้เกิดจาก drug interaction ใช่หรือไม่		
6	มีผลการตรวจวัดระดับยาในเลือดพบว่าอยู่ในระดับที่สูงกว่าระดับรักษาใช่หรือไม่		
7	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบเกิดจากความไม่ร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วย (non-compliance) ใช่หรือไม่		

- Preventable ADE คือ คืออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สามารถป้องกันหรือลดความรุนแรงได้ (preventable ADR) และรายงานอุบัติการณ์ความคลาดเคลื่อนทางยา (medication error) ระดับความรุนแรง E ขึ้นไป
- Harm คือระดับความรุนแรงของความคลาดเคลื่อนทางยาที่ส่งผลต่อผู้ป่วยตามเกณฑ์ของ National Coordinating and Council of Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) ได้กำหนดเกณฑ์การจำแนกระดับความรุนแรงของอันตรายที่เกิดขึ้นจากความคลาดเคลื่อนทางยา (Medication error) ออกเป็น 9 ระดับ A-I ดังนี้

ระดับความรุนแรง	ตัวอย่างเหตุการณ์
ไม่มีความคลาดเคลื่อน	
Category A : ไม่มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น แต่มีเหตุการณ์ที่อาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนได้	- การจัดซื้อ/จัดหายามีรูปแบบ ลักษณะใกล้เคียงกัน ก่อให้เกิดความเสี่ยงที่จะเกิดความคลาดเคลื่อนทางยา - การเขียนคำสั่งใช้ยาโดยไม่เป็นไปตามมาตรฐาน การปฏิบัติที่เหมาะสม
มีความคลาดเคลื่อนแต่ไม่อันตราย	
Category B : มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้นแต่ไม่อันตรายต่อผู้ป่วย เนื่องจากความคลาดเคลื่อนไม่ถึงผู้ป่วย	- การจ่ายผิด แต่เภสัชกรสามารถตรวจพบความคลาดเคลื่อนนั้น
มีความคลาดเคลื่อนแต่ไม่อันตราย	
Category C : มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้นแต่ไม่อันตรายต่อผู้ป่วย ถึงแม้ว่าความคลาดเคลื่อนนั้นจะไปถึงผู้ป่วย	- ผู้ป่วยได้รับยาบำรุงที่ไม่ใช่ของตนเอง - ผู้ป่วยได้รับการเรียกชานชื่อเพื่อเก็บปัสสาวะสลับคน

ระดับความรุนแรง	ตัวอย่างเหตุการณ์
Category D : มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้นแต่ไม่อันตรายต่อผู้ป่วย แต่จำเป็นต้องมีการติดตามผู้ป่วยเพิ่มเติม	- ผู้ป่วยได้รับยา Furosemide 20 mg injection โดยที่ไม่มีการสั่งใช้ ส่งผลให้ต้องเฝ้าระวัง
มีความคลาดเคลื่อนและเป็นอันตราย	
Category E : มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้นและเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยเพียงชั่วคราวจนถึงจำเป็นต้องได้รับการรักษา หรือแก้ไขเพิ่มเติม	- การมีผื่นที่เกิดขึ้นจากการสั่งยาที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติการแพ้ยา เช่น ลังฉิดยา Chlorpheniramine Injection
Category F : มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้นและเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยเพียงชั่วคราวจนถึงจำเป็นต้องได้รับการรักษา ในโรงพยาบาลหรืออยู่ระยะเวลาในการรักษาใน โรงพยาบาลนานขึ้น	- ผู้ป่วยแพ้ยาทำให้เกิดผื่นขนาดใหญ่ทำให้ต้องติดตามการรักษาและรับผู้ป่วยไว้เป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาล
Category G : มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น และเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยถาวร	
Category H : มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้นและเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยจนเกือบเสียชีวิต มีความคลาดเคลื่อนและ เป็นอันตรายจนเสียชีวิต	
มีความคลาดเคลื่อน และเป็นอันตรายถึงชีวิต	
Category I : มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้นและเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยจนถึงชีวิต	

ภาพจาก NCC MERP, 2001; จันทร์จารีกรัตนเดชสกุลและ ภาสกร รัตนเดชสกุล, 2560

หัวข้อ กลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

กลไกการเกิด Adverse drug reaction (ADR)

อาการแพ้แบ่งเป็น

- Immediate type อาการแสดงเกิดภายหลังการได้รับยาทันที หรือภายใน 24 ชั่วโมงเช่น ผื่นลมพิษ (urticaria) มีการบวมของผิวหนังหรือชั้นใต้ผิวหนัง (angioedema) และ ภูมิแพ้รุนแรงเฉียบพลัน (anaphylaxis)
- Delay type อาการแสดงเกิดภายหลังการได้รับยามากกว่า 24 ชั่วโมงอาจเป็นหลายวันเช่น maculopapular rash, fixed drug eruption

กลไกของการเกิดอาการก็ยังแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ

- สาเหตุไม่ได้จากปฏิกิริยาตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน (Non-immunologic) การแพ้ขึ้นอาจเกิดขึ้นตั้งแต่ครั้งแรกที่ได้รับโดยไม่ผ่านระบบภูมิคุ้มกัน เช่น อาการข้างเคียง (side effect) ซึ่งมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่สามารถทำนายได้
- สาเหตุจากปฏิกิริยาตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน (immunologic) จัดออกได้เป็น 4 แบบ ตาม Gell and Coomb's classification คือ

1. Immediate type hypersensitivity reaction (type I)

เมื่อได้รับยาหรือสารก่อภูมิแพ้แล้วกระตุ้นให้สร้าง immunoglobulin E (IgE) ที่ผิว mast cell เมื่อได้รับสารก่อภูมิแพ้ครั้งที่สองจะถูกกระตุ้นให้หลั่งสารก่อภูมิแพ้ เช่น histamine, leukotrienes ออกมาโดยอาการมักเกิดในเวลาไม่กี่นาทีภายหลังจากได้รับยา อาการแสดงคือ ผื่นลมพิษ (urticaria) คัน อาการบวม บางรายมีหายใจหอบเหนื่อย หลอดลมตีบ ความดันโลหิตต่ำ จนนำไปสู่ออาการ anaphylactic shock ได้

2. Cytotoxic type hypersensitivity reaction (type II)

เกิดการหลั่ง immunoglobulin G (IgG) ไปจับที่อวัยวะต่าง ๆ ไต ตับ ระบบโลหิต เส้นประสาท แล้วถูกกระตุ้น ให้ระบบภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อเซลล์หรืออวัยวะต่าง ๆ นั้นว่าเป็นสิ่งแปลกปลอม ส่งผลให้เกิดการทำลายอวัยวะต่างๆ อาการแสดง เช่น quinine - induced thrombocytopenia

3. Immune complex type hypersensitivity reaction (type III)

เกิดจาก immunoglobulin G (IgG) ไปรวมตัวกับยานั้น immune complex ที่ เกิดขึ้นจะไปจับที่ผนังของเส้นเลือดแล้วจะกระตุ้นให้เกิดการอักเสบและมีการทำลายเส้นเลือด (vasculitis) โดยจะปรากฏอาการกับอวัยวะที่มีเส้นเลือด อาการเช่น vasculitis , maculopapular rash หรือ erythema multiforme

4. Delayed type hypersensitivity reaction

เกิดจากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T-lymphocyte หลั่งสาร cytokine ต่างๆ ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็น 4 ชนิดย่อย ได้แก่

1. Type IVa (T-helper 1 type immune reaction) เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด Th1-lymphocyte หลั่งสาร Interferon-gamma กระตุ้นการทำงานของ macrophage ส่งผลให้ดึงดูด monocyte เข้ามาบริเวณที่ถูกกระตุ้น เช่น tuberculin reaction
 2. Type IVb (T-helper 2 type immune reaction) เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด Th2 lymphocyte หลั่งสาร interleukin IL-4 และ IL-5 ไปกระตุ้นการทำงานของ lymphocyte และ ดึงดูด eosinophil เข้ามายังบริเวณที่ถูกกระตุ้น เช่น Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)
 3. Type IVc (cytotoxic T lymphocyte) เกิดจากการกระตุ้น CD8 T-lymphocyte ให้หลั่งสารออกมาทำลายเซลล์ผิวหนัง เช่น Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN)
 4. Type IVd (T-lymphocyte dependent reaction) เกิดจาก T-lymphocyte หลั่งสาร IL-8 เพื่อ ดึงดูด neutrophil เข้ามาบริเวณถูกกระตุ้น เช่น Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)
- อ้างอิงจากบทความวิชาการการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ในการป้องกันผื่นแพ้ยาแบบรุนแรง (severe cutaneous adverse reactions: SCARs) โดย ภก. นเรนทร์ฤทธิ์ กรุณา

หัวข้อประเภทการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

การแบ่งประเภท Adverse drug reaction (ADR) แบบเดิม สามารถแบ่งได้เป็น

Type A (Augmented) เป็นอาการที่เกิดจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา อาการที่เกิดจะรุนแรงหรือไม่ ขึ้นอยู่กับขนาดของยา และการตอบสนองของแต่ละบุคคล

Type B (Bizarre) เป็นปฏิกิริยาตอบสนองเฉพาะสำหรับบางคน จะเกิดขึ้นกับผู้ที่มีความไวต่อยานั้น ผลที่เกิดขึ้นไม่สัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาตามปกติของยา ไม่สามารถทำนายอาการที่เกิดขึ้นด้วยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้ ความรุนแรงของอาการที่เกิดไม่สัมพันธ์กับขนาดยา

ความแตกต่างของ ADR แต่ละประเภท

ลักษณะ	Type A	Type B
สัมพันธ์กับขนาดยา	ใช่	ไม่ใช่
ทำนายได้จากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา	ใช่	ไม่ใช่
อัตราการตาย (ส่วนใหญ่)	ต่ำ	สูง
การจัดการ (ส่วนใหญ่)	ลดขนาดยา ยกเว้นอาการรุนแรงให้หยุดยา	หยุดยา หลีกเลี่ยงการใช้ยา

- การแบ่งประเภท ADR แบบใหม่ (A,B,C,D,E,F)

ความแตกต่างของ ADR แต่ละประเภท

ลักษณะ	Type C (Chronic)	Type D (Delayed)	Type E (End of use)	Type F (Failure)
สัมพันธ์กับขนาดยา	ใช่	ใช่	ไม่ใช่	ใช่
สัมพันธ์กับขนาดยา และระยะเวลา	ใช่	เกิดซ้ำๆอาจเป็น 10 ปี	เกิดเมื่อหยุดกระทัน หัน	-
การจัดการ	ลดขนาดยาหรือหยุด	การจัดการยาก	ใช้ยาใหม่และหยุด ยาซ้ำๆ	เพิ่มขนาดยา พิจารณา ยาร่วม
ลักษณะ	Type C (Chronic)	Type D (Delayed)	Type E (End of use)	Type F (Failure)
ตัวอย่าง	การใช้ยา Corticosteroid ขนาดสูงและติดต่อกัน ระยะเวลานาน ส่งผล ให้เกิด adrenal suppression	หญิงตั้งครรภ์ทาน diethylstilbestrol ส่งผลให้เด็กใน ครรภ์พิการหลังจา การใช้ยา	อาการถอนยาแก้ ปวดกลุ่ม Opioids (Opiate withdrawal syndrome)	ใช้ยากุมกำเนิดร่วมกับ ยาที่มีฤทธิ์ทำให้เกิด การเปลี่ยนแปลงของ เอนไซม์ที่ใช้ เปลี่ยนแปลงยาให้ เพิ่มขึ้น (enzyme inducer)

หัวข้อ การแพ้ยาข้ามกลุ่ม ของกลุ่มBeta - lactams

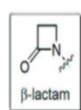
Beta-lactam antibiotic แบ่งกลุ่มย่อยมาได้ 4 กลุ่ม คือ

- 1.Penicillins
- 2.Cephalosporins
- 3.Carbapenems
- 4.Monobactams

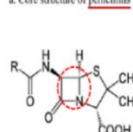
การแพ้ยาข้ามกลุ่ม ของกลุ่ม beta-lactam

- 1.แพ้ที่โครงสร้างหลัก

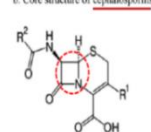
พบโครงสร้างหลักทั้ง 4 กลุ่มมี beta-lactam ring เป็น โครงสร้างหลักของทั้ง 4 กลุ่ม หากแพ้ลักษณะนี้คนไข้
มักจะแพ้ทั้งกลุ่ม



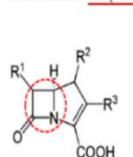
a. Core structure of penicillins



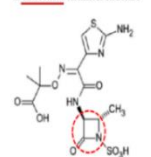
b. Core structure of cephalosporins



c. Core structure of carbapenems



d. aztreonam chemical structure

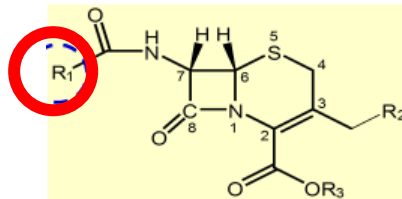


2. แพ้ที่ side chain

ตำแหน่งที่ 7-position side chain (R1)

โดยยาในกลุ่มเดียวกันจะมี R1 side chain ตำแหน่งที่ 7 มีความคล้ายกัน อาจทำให้แพ้ข้ามกันได้

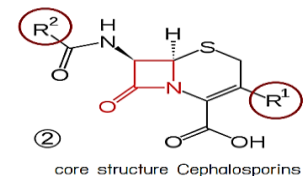
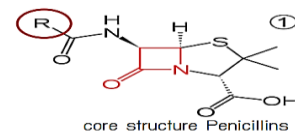
- กลุ่มที่ 1 -penicillin, cefoxitin, cephalotin, cephaloridine
- กลุ่มที่ 2 -Amoxicillin, ampicillin, cefaclor ,cephalexin
- กลุ่มที่ 3 -cetotaxime, ceftriaxone ,cefepime



ตำแหน่งที่ 3-position side chain (R2)

โดยยาในกลุ่มเดียวกันจะมี R1 side chain ตำแหน่งที่ 3 มีความคล้ายกัน อาจทำให้แพ้ข้ามกันได้ ดังนั้นจึงไม่ควรเลือกยาที่มีโครงสร้าง R1 หรือ R2 ที่เหมือนกัน

- กลุ่มที่ 1 -cefadroxil, cephalexin, cephadrine
- กลุ่มที่ 2 -cefoperazone, cefamandol, cafatetan
- กลุ่มที่ 3 -cetotaxime, cephalothin, ceftazidime
- กลุ่มที่ 4 -ceftazidime, cefoxitin
- กลุ่มที่ 5 -cefuroxime, cefixime
- กลุ่มที่ 6 - cefidininir, cefixime
- กลุ่มที่ 7 - ceftibuten, ceftizoxime



ในกลุ่มยา carbapenem เช่น imipenem ,meropenem, ertapaenem พบว่ามีการแพ้ข้ามกับ penicillins ได้ ประมาณร้อยละ 9-11

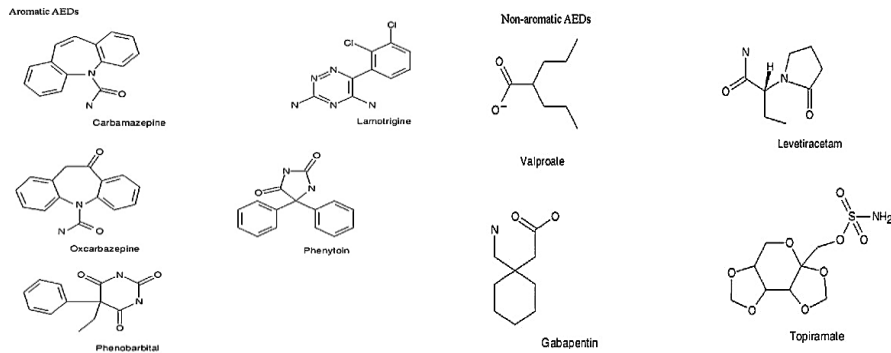
หัวข้อการแพ้ยากันชัก (antiepileptic drug)

โดยสมมติฐานเชื่อว่ายากันชักที่มีโครงสร้าง Aromatic ring เมื่อผ่านการเปลี่ยนแปลงจะได้สาร arene oxide ซึ่งเชื่อกันว่า arene oxide เป็นสารที่กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันและเป็นสาเหตุในการแพ้ยากันชักได้

หากเกิดการแพ้ยารุนแรงมักจะเกิดแบบ drug rash with eosinophilia and systemic symptoms

(DRESS) ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ ยากันชักกลุ่ม aromatic ring รุนแรงให้พิจารณาเลือกใช้ยากันชักกลุ่ม non-aromatic แทน

- ยากันชัก aromatic ring ได้แก่ carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, valproic acid, zonisamide
- ยากันชัก non-aromatic ring ได้แก่ valproic acid, topiramate, gabapentin, levetiracetam

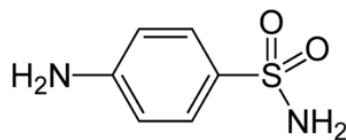


ภาพจาก Volume 94, Issue 3, May 2011, Pages 213-217

หัวข้อการแพ้ยาในกลุ่มซัลโฟนาไมด์ (sulfonamide)

- กลุ่มยาฆ่าเชื้อที่มีโครงสร้างซัลโฟนาไมด์ (sulfonamide antibiotic) เช่น sulfamethoxazole (bactrim), sulfadiazine
- กลุ่มยาอื่น ๆ ที่มีโครงสร้างซัลโฟนาไมด์ sulfonamide antibiotic
 1. ยาขับปัสสาวะ ได้แก่ acetazolamide, furosemide, hydrochlorothiazide
 2. ยาเบาหวาน ได้แก่ glipizide, gliclazide, glimiperide
 3. กลุ่มยาดับการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) ได้แก่ parecoxib, celecoxib
 4. อื่น ๆ ได้แก่ dapsone, sulfasalazine

หากผู้ป่วยมีแพ้ยารุนแรง เช่น stevens-johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) ควรเลี่ยงใช้ยาในกลุ่มซัลโฟนาไมด์ (sulfonamide) ทั้งกลุ่ม



โครงสร้างหลัก ซัลโฟนาไมด์

หัวข้อ การแพ้กลุ่มยาดับการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs: NSAIDs)

- การแพ้ยาจริง (true allergy) เป็นการแพ้ยาโดยกระตุ้น immunoglobulin E (IgE) ให้หลั่งฮิสตามีน ออกมาโดยอาการมักเกิด คันผื่นลมพิษ (urticaria) คัน อาการบวม โดยคนไข้จะมีประวัติแพ้ยาตัวใดตัว

หนึ่งในกลุ่ม แต่ไม่แพ้ยาตัวอื่น ๆ ที่มีโครงสร้างต่างกัน เช่นคนไข้มีประวัติแพ้ยา mefenamic acid แต่ใช้ยา ibuprofen , diclofenac ได้

- การแพ้ยาเทียม (pseudoallergy เป็นการแพ้ยาน่าจะเกิดจากการยับยั้ง COX-1 โดยกลไกการเกิดไม่ผ่านการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยคนไข้จะมีประวัติแพ้ยาหลายตัวที่มีโครงสร้างต่างกัน โดนลักษณะอาการแต่ละครั้งเหมือนเดิม โดยหากเกิดแพ้แบบ pseudoallergy จะหลีกเลี่ยงการใช้ กลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)

กลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)แบ่งตามโครงสร้างสร้าง

กลุ่ม	ชื่อยา
salicylic acid derivatives	aspirin, salicylic acid
propionic acid derivatives	ibuprofen, naproxen, ketoprofen
acetic acid derivatives	indomethacin, sulindac
enolic acid derivatives	meloxicam, piroxicam
fenamic acid derivatives	mefenamic acid
phenylacetic acid derivatives	diclofenac

หัวข้อ ผื่นแพ้ยาที่พบบ่อย

1. Maculo-papular rash (MP rash)

เป็นผื่นแพ้ยาที่พบบ่อยที่สุด ประกอบด้วยผื่น 2 ชนิด คือ ผื่นนูน และ ราบผสมกันร่วมกับมีอาการคัน ไม่พบอาการปวด หรือเจ็บที่ผิวหนัง



ภาพจาก www.dermnetnz.org

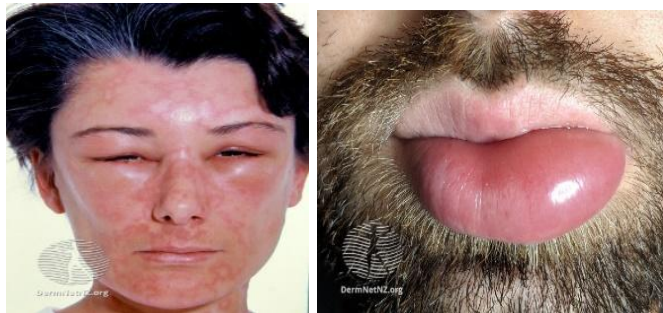
2. Urticaria ผื่นลมพิษ

ลักษณะผื่นนูนแดงและมีอาการ คันร่วมด้วยตรงกลางผื่นมีสีซีดจางมีรูปร่างไม่แน่นอน



ภาพจาก www.dermnetnz.org

3. Angioedema: อาการบวม นูนใต้ชั้นผิวหนัง บางรายมีอาการคันร่วมด้วย พบบริเวณเยื่อเมือกเช่น ลิ้น ฝีปากเปลือกตา หรือ อวัยวะเพศ



ภาพจาก www.dermnetnz.org

4. Fixed drug eruption

ผื่นรูปร่างกลมขอบชัดเจนระยะแรกเริ่มจะมีแดงจัด และเปลี่ยนเป็น สีแดงคล้ำหรือออกม่วงมักจะมีอาการคัน หรือแสบร่วมด้วย โดยผู้ป่วยได้รับยาเดิมที่เคยเกิดอาการซ้ำแล้วเกิดอาการในตำแหน่งเดิม



ภาพจาก www.dermnetnz.org

5. Erythema multiforme (EM)

ผื่นจะมีรูปร่างคล้ายเป้ายิงธนู (target lesions) โดยมีลักษณะรูปร่างกลม เป็นวงสามชั้น ชั้นในสุดจะมีสีแดง เข้มจัดหรือเป็นตุ่มน้ำพอง ชั้นถัดมาจะมีสีซีดจาง และชั้นนอกสุดจะมีสีแดงจางๆ



ภาพจาก www.dermnetnz.org

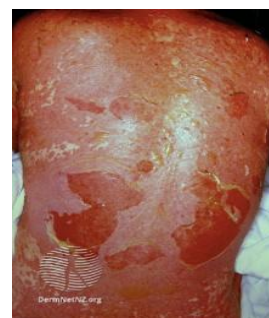
หัวข้อผื่นแพ้ยาที่รุนแรง severe cutaneous Adverse Reactions (SCAR)

- Steven Johnson syndrome (SJS) /toxic epidermal necrolysis (TEN)

อาการนำ มีไข้สูง ปวดเมื่อยตามตัว ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน เจ็บคอ และจะเริ่มมีผื่นที่มีลักษณะคล้ายผื่น คล้ายเป่าธนู target lesions แต่ลักษณะเป่าธนูจะไม่ครบสามชั้น และจะมีการลอกของเยื่อต่างๆ เช่นในปาก อวัยวะเพศ ตา ตรวจ Nikolsky's sign จะต้องมียโรคที่เยื่อมากกว่าหนึ่งแห่งขึ้นไป และมีการหลุดลอกของผิวหนังไม่เกินร้อยละ 10 ของ พื้นที่ผิวของร่างกาย หาก มากกว่าร้อยละ 30 จะเป็น TEN และ SJS-TEN overlaps อยู่ระหว่างร้อยละ10-30

ความแตกต่างระหว่าง Steven Johnson syndrome (SJS) และ Toxic epidermal necrolysis (TEN)

ลักษณะ	Steven Johnson syndrome (SJS)	toxic epidermal necrolysis (TEN)
ความรุนแรงที่เกิดขึ้น	ปานกลาง	รุนแรง
ความกว้างของผิวหนังที่หลุดลอก	น้อยกว่าร้อยละ 10	มากกว่าร้อยละ 30
สาเหตุจากยา	ร้อยละ 50	ร้อยละ80-95



Steven Johnson syndrome (SJS)

Toxic epidermal necrolysis (TEN)

ภาพจาก www.dermnetnz.org

- AGEP (acute generalized exanthematous pustulosis)

ผื่นนูนแดงทั่วตัวร่วมกับตุ่มหนอง(pustule) โดยตุ่มหนองมักขึ้นบริเวณข้อพับ เมื่อทำการนำตุ่มหนองไปทำการเพาะเชื้อ จะไม่พบเชื้อในผื่นชนิดนี้ และผู้ป่วยมักจะมีไข้สูงและมีความผิดปกติของผลตรวจเลือดร่วมด้วย ได้แก่ เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil สูงขึ้น และ ค่าการทำงานของตับและไตผิดปกติ



ภาพจาก www.dermnetnz.org

- drug reaction with eosinophilia and systemic symptom (DRESS)

อาการนำโดยผู้ป่วยจะมีไข้ขึ้นในช่วง 1-2 วันแรก หลังจากนั้นพบอาการแสดงทางผิวหนัง ผื่นที่พบในภาวะส่วนใหญ่เป็นผื่นแดงราบ (macule/patch) หรือผื่นนูน (papule/plaque) และมีความผิดปกติของอวัยวะภายในอย่างน้อยหนึ่งแห่ง เช่น ตับอักเสบ ปอดอักเสบ ไตอักเสบ ข้ออักเสบ การตรวจ พบ eosinophil มากกว่าหรือเท่ากับ 1,500 เซลล์/ลบ.มม.หรือพบ atypical lymphocyte การวินิจฉัยจะใช้ Regi-SCAR-group diagnosis score for DRESS ดังนี้

เกณฑ์ในการวินิจฉัย Regi-SCAR-group diagnosis score for DRESS

Regi-SCAR-group diagnosis score for DRESS ⁽¹⁵⁾				Japanese consensus diagnostic criteria for DIHS ⁽¹⁶⁾	
Features	No	Yes	Unknown	S. No.	Features
Fever ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)	-1	0	-1	1	Maculopapular rash >3 weeks after starting with a limited number of drugs
Enlarged lymph glands (≥ 2 sites, ≥ 1 cm)	0	1	0	2	Prolonged clinical symptoms 2 weeks after discontinuation of the causative drug
Atypical lymphocytes	0	1	0	3	Fever ($>38^{\circ}\text{C}$)
Eosinophilia	0	0	0	4	Liver abnormalities (alanine transferase >100 IU/L)
700–1499 or 10–19.9%		1		5	Leucocyte abnormalities (at least one)
≥ 1500 or $\geq 20\%$		2			Leucocyte $>11 \times 10^9/\text{L}$
Skin rash	0		0		Atypical lymphocytosis $>5\%$
Extent $> 50\%$	0	1	0		Eosinophilia $> 1.5 \times 10^9/\text{L}$
At least 2 of edema, infiltration, purpura, scaling	-1	1	0	6	Lymphadenopathy
Biopsy suggesting DRESS	-1	0	0	7	HHV-6 reactivation/Cytomegalovirus infection/ Epstein virus infection
Internal organ involvement	0		0		
One		1			
2 or more		2			
Resolution in more than 15 days	-1	0	-1		
At least 3 biological inv done and negative to exclude alternative diagnosis	0	1	0		

Final score: <2 = no case; $2-3$ = possible case; $4-5$ = probable case; >5 = definite case
 Typical DIHS: all seven criteria present
 Atypical DIHS: presence of five criteria
 DRESS: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DIHS: Drug-induced hypersensitivity syndrome

หัวข้อผื่นในเด็กที่พบบ่อย

- scarlet fever ไข้ดำแดง

เกิดจากการติดเชื้อ streptococcal group A อาการแสดงคือมีไข้สูง เจ็บคอ มีผื่นแดงสากๆ (erythematous sandpaper) ลิ้นสีชมพูแดงๆ (strawberry tongue)



(erythematous sandpaper)

ภาพจาก www.dermnetnz.org

- Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS)

เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่ชื่อ *Staphylococcus aureus* phage gr 2, type55,71

อาการแสดง ผู้ป่วยจะมีอาการไข้ ร้องกวน งอแง ผื่นแดงเจ็บมาก เริ่มขึ้นรอบปาก จมูก ตา แล้วกระจายไปทั่วร่างกาย เมื่อทำงานตรวจ nikolsky's sign พบผลบวก ซึ่งคล้ายกับผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN ได้



Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS)

ภาพจาก www.dermnetnz.org

- Toxic Shock Syndrome (TSS)

เกิดจาก Staphylococcus toxin (TSS1 and TSS2) อาการแสดงไข้สูง หนาวสั่น รอยแดงบริเวณดวงตา ปาก ลำคอ ฝ่ามือฝ่าเท้าลอกและมีผื่นคล้ายอาการไหม้แดด



<https://emedicine.medscape.com/article/969239-overview>

- ติดเชื้อไมโคพลาสมา mycoplasma infection

ติดเชื้อไมโคพลาสมา หรือ โรคไมโคพลาสมา (Mycoplasma Infection) เป็นเชื้อแบคทีเรียขนาดเล็กที่สุด เป็นแบคทีเรียที่สามารถแพร่กระจายเชื้อได้ง่าย คล้ายกับอาการของไข้หวัดใหญ่ โดยจะมีไข้ ไอ เจ็บคอ มีน้ำมูก และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ผื่นพบได้หลายรูปแบบ เช่น maculopapular rash , urticarial rash , Stevens-Johnson syndrome



ภาพจาก www.dermnetnz.org

หัวข้อ pharmacogenomic in drug allergy : role of pharmacist

รายงานของยีน HLA ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงเพิ่ม มากขึ้น ยกตัวอย่างเช่น ยีน HLA-B*15:02 และยา carbamazepine พบว่าผู้ป่วยที่มียีน HLA-B*15:02 จะมี ความเสี่ยงต่อการเกิดผื่นแพ้ยาแบบ SJS/TEN จากการใช้ยา carbamazepine สูงกว่าผู้ที่ไม่มียีนนี้ รวมถึง ผู้ที่มียีน HLA-B*58:01 จะมีความเสี่ยงเกิดผื่นแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง (Severe cutaneous adverse reactions: SCARs) ได้มากกว่าคนที่ไม่มียีนนี้ 348 เท่า โดยในคนไทยสามารถพบการมียีนเสี่ยงนี้ได้ที่ร้อยละ 15-20

ซึ่งในประเทศไทยได้มีแนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิกสำหรับการตรวจ HLA-B*58:01 และ สำหรับการตรวจ HLA-B*15:02

● แนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิกสำหรับการตรวจ HLA-B*58:01

เมื่อผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้สำหรับยา allopurinol

ผู้ป่วยจะต้องไม่เคยได้รับการตรวจคัดกรอง HLA-B*58:01 มาก่อน และ
มีคุณสมบัติเข้าได้กับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

- ผู้ป่วยทุกรายที่ไม่เคยได้รับยา allopurinol มาก่อน (new user)[†]
- ผู้ป่วยที่เพิ่งเริ่มรับประทานยา allopurinol อย่างสม่ำเสมอ ติดต่อกันมาไม่ต่ำกว่า 2 เดือน (8 สัปดาห์)[‡] โดยที่ผู้ป่วยยังไม่เกิดอาการแพ้ยาใดๆ

ใช่

ไม่ใช่

ควรส่ง ตรวจคัดกรอง
HLA-B*58:01

ไม่ควร ส่งตรวจคัดกรอง
HLA-B*58:01

† ผู้ป่วยที่เคยได้รับยามาก่อนในระยะเวลาใดๆ เช่นในอดีตถึง หนึ่งเดือนก่อนเริ่มใช้ยา หรือมีประวัติของอาการแพ้ยาหรืออาการแพ้รุนแรง โดยไม่มีการแพ้ยาหรือผลข้างเคียงที่ชัดเจนหรือประวัติการรับประทานยา allopurinol อย่างสม่ำเสมอใน new user ได้

‡ ระยะเวลาการใช้ SCAEs จากยา allopurinol ในระยะเวลาที่ติดต่อกันคือ 7-42 วัน (นับตั้งแต่เริ่มรับประทานยา) สำหรับจำนวน 22 วัน เมื่อเทียบกับผู้ป่วยระยะยาวที่รับประทานยาโดยไม่สม่ำเสมออาจทำให้ onset ของการแพ้ยาเกิดขึ้นได้หลังการรับประทานยาถึง 42 วัน ผู้ที่รับประทานยาอย่างต่อเนื่องในการวินิจฉัยการแพ้ยาอาจเกิน 2 เดือน มีประวัติของอาการแพ้ยาหรือการแพ้ยาซ้ำในกรณีนี้

ผลการตรวจ	Genotype	การแปลผล
ผลตรวจเป็นบวก (positive result)	B HLA-B*58:01 อย่างน้อย 1 อัลลีล	ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดพิษจาก SJS/TEN, DRESS และ MPE
ผลตรวจเป็นลบ (negative result)	ตรวจไม่พบอัลลีล HLA-B*58:01	ผู้ป่วยมีความเสี่ยงปกติ (ไม่ต่างจากประชากรประชากรอื่นใด) ต่อการเกิดพิษจาก SJS/TEN, DRESS และ MPE

DRESS = Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, HLA = human leukocyte antigen, MPE = maculopapular eruptions, SJS =Stevens-Johnson syndrome, TEN = toxic epidermal necrolysis

แนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิก

สำหรับการตรวจ
ลักษณะ:ทางพันธุกรรม
HLA-B*58:01
เพื่อประกอบการใช้ยา
allopurinol
ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564

โครงการวิจัย เรื่อง
"เภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาตามบุคคลในประเทศไทย"
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ร่วมกับ
กองการแพทย์ที่ในมิถุและสนับสนุนวิชาการ
กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
และ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ได้รับทุนสนับสนุนจาก สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)

● แนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิกสำหรับการตรวจ HLA-B*15:02

แนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิก

สำหรับการตรวจ
ลักษณะ:ทางพันธุกรรม
HLA-B*15:02
เพื่อประกอบการใช้ยา
carbamazepine
ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564

โครงการวิจัย เรื่อง
"เภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาตามบุคคลในประเทศไทย"
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ร่วมกับ
กองการแพทย์ที่ในมิถุและสนับสนุนวิชาการ
กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
และ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ได้รับทุนสนับสนุนจาก สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)

2.3 ประโยชน์ที่ได้รับ

2.3.1 ต่อตนเอง ได้เพิ่มพูนความรู้และความเข้าใจเพื่อใช้ในการประเมินอาการไม่พึงประสงค์

จากยา

2.3.2 ต่อหน่วยงาน นำความรู้ที่ได้จากการอบรมมาประยุกต์ใช้ในการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยาอย่างเป็นระบบในผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก

2.3.3 อื่น ๆ (ระบุ) นำความรู้ที่ได้มาแนะนำผู้ป่วยเพื่อให้ผู้ป่วยเกิดความปลอดภัยจากการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์จากการแพ้ยาที่รุนแรงได้

ส่วนที่ 3 ปัญหาและอุปสรรค

3.1 การปรับปรุง ด้วยสถานการณ์โควิด 19 ทำให้เกิดการอบรมออนไลน์ อาจมีข้อผิดพลาดทางเทคนิคเกี่ยวกับเทคโนโลยี จึงทำให้เกิดความไม่สม่ำเสมอในการอบรม หรือเนื้อหาบางช่วงเกิดการติดขัด

3.2 การพัฒนา อาจมีตัวอย่างกรณีศึกษาที่น่าสนใจเพิ่มเติม เพื่อทำการวิเคราะห์และสรุปประเด็นในวิทยากรแต่ละท่านรวมถึงผู้เข้าร่วมประชุม

ส่วนที่ 4 ข้อคิดเห็นและข้อเสนอแนะ

4.1 หากมีเวลาในการประเมินและวิเคราะห์กรณีศึกษาที่มีความซับซ้อนมากขึ้นอาจให้ผู้เข้าร่วมประชุมมีประสบการณ์และสามารถคิดวิเคราะห์แยกแยะได้มากขึ้น

ลงชื่อ..... ผู้รายงาน

(นางสาวชุติมณฑน์ โรจน์ทองชัย)