



การพัฒนาระบบการประเมินและลงรายงานอาการไม่พึงประสงค์ประเภทผื่นแพ้ยาของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

กลุ่มงานอายุรกรรม (เฉพาะทางโรคผิวหนัง),
กลุ่มงานเภสัชกรรม (งานบริบาลเภสัชกรรมศูนย์ความเชี่ยวชาญ)

ความสำคัญของปัญหา

การเกิดผื่นแพ้ยาเป็น Adverse drug reaction type B ไม่ได้เกิดจากการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาจึงไม่สามารถคาดการณ์ได้ว่าจะเกิดหรือไม่เกิดในผู้ป่วยแต่ละรายที่ได้รับยา อุบัติการณ์ของการเกิดผื่นแพ้ยาพบได้ ร้อยละ 2-3 ของผู้ป่วยที่นอนในโรงพยาบาล โดยอาการแสดงทางคลินิกทางผิวหนังสามารถพบได้ตั้งแต่การเกิดผื่นที่มีอาการไม่รุนแรง เช่น ผื่นแบบ maculopapular exanthem ผื่นลมพิษ (urticaria) erythema multiforme (EM) fixed drug eruption ไปจนถึงการเกิดผื่นที่มีลักษณะรุนแรงและเป็นอันตรายต่อชีวิตของผู้ป่วยได้ เช่น Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS) หรือ drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) และ acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) การแยกประเภทแพ้ยามีความสำคัญเนื่องจากการเกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันคนละแบบทำให้อาการแสดงของการแพ้ยารุนแรงต่างกัน การประเมินความเสี่ยงแพ้ยาจึงต้องซักประวัติที่ค่อนข้างละเอียด ตรวจร่างกายและการส่งตรวจเบื้องต้นทางห้องปฏิบัติการที่แตกต่างกัน เพื่อใช้วางแผนการเลือกใช้ยาและเกณฑ์วิธีการให้ยาซ้ำ ดังนั้นหากการประเมินแพ้ยาคลาดเคลื่อนก็อาจทำให้ผู้ป่วยเสียโอกาสในการใช้ยาที่จำเป็น การดูแลผู้ป่วยแบบองค์รวมโดยการทำงานร่วมกันของสหสาขาวิชาชีพแพทย์และเภสัชกรเพื่อความเข้าใจตรงกันจึงควรมีแนวทางปฏิบัติสำหรับการประเมินผื่นแพ้ยาของผู้ป่วยจะส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดความปลอดภัย ลดอุบัติการณ์การเกิดการแพ้ยาซ้ำทั้งในกลุ่มเดียวกันและข้ามกลุ่ม

วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาระบบการประเมินและลงรายงานอาการไม่พึงประสงค์ประเภทผื่นแพ้ยาของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

วิธีดำเนินการ

การพัฒนากระบวนการประเมินและลงรายงานอาการไม่พึงประสงค์ประเภทผื่นแพ้ยาของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลภายหลังการปรึกษาร่วมกับทีมแพทย์อายุรกรรม ดังนี้

◆ เกณฑ์การปรับปรุงแบบบันทึกการเก็บข้อมูลและการลงรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่ระบุ Technical term เพื่อให้สอดคล้องกับการลง ICD-10 จัดทำคู่มือบันทึกข้อมูล ICD-10 ของผื่นแพ้ชนิดต่าง ๆ และคู่มือการประเมินผื่นแพ้ชนิดต่าง ๆ เพื่อใช้กับเกณฑ์และแพทย์มีความเข้าใจตรงกันในการบันทึกข้อมูลผู้ป่วย ดังแสดงในภาพที่ 1 และ ตารางที่ 1-2

ตารางที่ 1 คู่มือบันทึกข้อมูล ICD-10 ของผื่นแพ้ชนิดต่าง ๆ สำหรับเกณฑ์

ลักษณะอาการ	ICD-10
Skin and Appendages Disorders	
Acne	L70.9
Allopecia (Androgenic)	L64.0
Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)	L08.0
Bullous disorder	L13.9
Dermatitis (Allergic)	L23.3
Dermatitis (Irritant)	L24.4
Dermatitis (Unspecified)	L25.1
Dermatitis exfoliative	L26
Disorder of pigmentation	L81.9
Drug photoallergic response	L56.1
Drug phototoxic response	L56.0
Epidermolysis bullosa	L12.31
Erythema multiforme	L51.9
Erythema multiforme (Nonbullous)	L51.0
Erythematous eruption	L53.9
Generalized skin eruption due to drugs taken internally (Drug rash, Fix drug, Acneiform)	L27.0
Lichenoid drug eruption	L43.2
Pemphigus	L10.5
Papulosquamous disorders	L45
Pityriasis rosea	L42
Pruritus/Itching	L29.9
Stevens-Johnson syndrome (SJS)	L51.1
Stevens-Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis overlap syndrome	L51.3
Toxic epidermal necrolysis (TEN)	L51.2
Urticaria / Hives / Angioedema (Allergic)	L50.0
Urticaria/ Wheals	L50.9
Vasculitis limited to the skin	L95.9
Symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified	
Flushing	R23.2
Hyperesthesia/ Hypersensation skin	R20.3
Paresthesia of skin/ Numbness	R20.2
Rash and other nonspecific skin eruption (including MP rash)	R21
Spontaneous echymoses/ petechia, petechiae	R23.3
Vesicular eruption/ bleb/ Papule	R23.8
Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)	D72.12

Timeline

--	--	--

การวินิจฉัยแยกลักษณะผื่นแพ้

MP rash (Onset: 4-14days)	Urticaria (Onset: <1hr)	Anaphylaxis shock (Onset: <1hr)
<input type="checkbox"/> คุ่มบวมและรอยแดงสมกับ ลักษณะกระจายทั่ว สมมาตรกัน ไม่ พบผื่นบริเวณเยื่อตา ช่องปาก อวัยวะเพศ	<input type="checkbox"/> ผื่นไม่ลอกเป็นขุย หรือ คุ่มน้ำ, ตรงกลางผื่น ซีดกว่าขอบ	<input type="checkbox"/> ผื่นแบบ Angioedema/Urticaria ร่วมกัน (2 ใน 3 ข้อ)
<input type="checkbox"/> ขอบผื่นแยกจากผิวหนังไม่ชัดเจน <input type="checkbox"/> คันมาก	<input type="checkbox"/> ขอบผื่นยก บวม เป็นหยักๆ <input type="checkbox"/> คันมาก	<input type="checkbox"/> Respiratory: หลอดลมตีบ, wheezing, O ₂ Sat Drop
<input type="checkbox"/> กดแล้วซีดลง	<input type="checkbox"/> หายได้เองภายใน 24hr โดยไม่มีรอยอยู่	<input type="checkbox"/> Cardiovascular: BP Drop (Adult SBP<90mmHg, Child SBP<70 mmHg)
<input type="checkbox"/> R/O จาก HIV HBV ทัศนัยจากการติดเชื้อแบคทีเรีย syphilis, SLE, psoriasis	<input type="checkbox"/> R/O จากการแพ้อาหาร แพ้ฝุ่น ติดเชื้อ	<input type="checkbox"/> GI: ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน
Exematous drug eruption (Onset: 2days – 2wks)	Angioedema (Onset: <1hr)	Fixed drug eruption (Onset: Varies)
<input type="checkbox"/> คุ่มบวมขึ้นเด่นมากกว่า MP rash	<input type="checkbox"/> ผิวหนังมีการบวม บวม คัน รู้สึกตึง	<input type="checkbox"/> ผื่นรูปรูปร่างคงที่ ตรงกลางผื่นสีแดงจัด ตรงกลางมีน้ำอาจมีสี แดงคล้ำ หรือ สีอมม่วง
<input type="checkbox"/> คุ่มน้ำไม่ลอกออกมาเป็นน้ำเหลือง/สะเก็ด	<input type="checkbox"/> พบรอยที่เยื่อ เปลือกตา ริมฝีปาก	<input type="checkbox"/> มักมีอาการเจ็บๆ คัน
<input type="checkbox"/> คันมาก	<input type="checkbox"/> ใช้เวลาหลายวันกว่าจะยุบ	<input type="checkbox"/> หายแล้วที่รอยยังคงไว้ชัดเจน
<input type="checkbox"/> R/O จาก ผื่น eczema แพ้อาหาร สารเคมี	<input type="checkbox"/> R/O จาก migratory swelling	<input type="checkbox"/> กรณีเป็นซ้ำ สามารถเกิดขึ้นบริเวณใหม่เพิ่มขึ้นได้
		<input type="checkbox"/> กรณีได้ยาเดิมซ้ำ ผื่นต้องเกิดตำแหน่งเดิม
		<input type="checkbox"/> R/O จากแผลงัดตัว/ต่อม/โรคเรื้อรัง

Erythema multiforme	SJS	TEN
TARGET LESION (เป้าหมาย) 1) ขึ้นในจุดแดงเข้ม หรือคุ่มน้ำของ 2) ขึ้นที่ฝ่ามือฝ่าเท้า 3) ขึ้นนอกจุดแดงจางๆ	<input type="checkbox"/> ATYPICAL TARGET LESION 1) ผื่นเป็นวงไม่ตรงตามข้อ 2) ผื่นสีแดงจัดหรือแดงเข้ม/ตรงกลางอาจเป็นสีดำ เทา หรือคุ่มน้ำของ	
<input type="checkbox"/> Drug to SCAR interval : 1-3 wks	<input type="checkbox"/> Drug to SCAR interval : 4-28days	
<input type="checkbox"/> ไม่พบ prodrome	<input type="checkbox"/> มี prodrome (ไข้ ≥38.5°C + เจ็บคอ เจ็บผิวหนัง เจ็บตา)	
<input type="checkbox"/> พบผื่นบริเวณเยื่อ 1 ตำแหน่ง (ริมฝีปาก ช่องปาก เยื่อตา อวัยวะเพศ)	<input type="checkbox"/> พบผื่นบริเวณเยื่อ >1 ตำแหน่ง (ริมฝีปาก ช่องปาก เยื่อตา อวัยวะเพศ)	
<input type="checkbox"/> ไม่พบการหลุดลอกของผิวหนัง	<input type="checkbox"/> SJS หลุดลอก < 10%BSA	<input type="checkbox"/> SJS-TEN หลุดลอก 10-30%BSA
<input type="checkbox"/> R/O จาก ติดเชื้อไวรัส (herpes simplex) แบบที่เรื้อรัง	<input type="checkbox"/> TEN หลุดลอก >30% BSA	<input type="checkbox"/> Nikosky's sign POSITIVE
	<input type="checkbox"/> R/O จาก SSSS, toxic shock syndrome	
Exfoliative dermatitis	DRESS	AGEP
<input type="checkbox"/> ผื่นวงแดง หนา ด้าน แผลเป็นขุย	<input type="checkbox"/> มีไข้ ≥38.5°C ร่วมกับการต่อไปนี้	<input type="checkbox"/> คุ่มหนองบริเวณใบหน้า สามารถกัดตัว
<input type="checkbox"/> มีการหลุดลอกเป็นขุยทั่วร่างกาย	<input type="checkbox"/> + ผื่น (MP rash, SJS, TEN, Exfoliative)	<input type="checkbox"/> facial edema
<input type="checkbox"/> รู้สึกคัน/ไม่สบายหรือเจ็บผิวหนัง	<input type="checkbox"/> + involve internal organ (atypical lymphocyte, elevated transaminase concentration)	<input type="checkbox"/> Sterile pustular eruption
<input type="checkbox"/> Drug to SCAR interval : 1 day-6 wks	<input type="checkbox"/> + increase EO (>700cell/μL)	<input type="checkbox"/> มีไข้ ≥38.5°C
<input type="checkbox"/> R/O psoriasis	<input type="checkbox"/> Drug to SCAR interval : 2-6wk	<input type="checkbox"/> Neutrophile (≥7000 cell/μL)
		<input type="checkbox"/> Mild eosinophilia
		<input type="checkbox"/> Drug to SCAR interval: 1-11days

หมายเหตุ 1. หลักในการประเมิน WHO algorithm

WHO level (1-4)	ความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาการให้ยา และการเกิดอาการ	ความเกี่ยวข้องกันโรคที่เป็นอยู่ หรือยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย	ข้อมูลการใช้ยา	ผลการทดสอบทางโลหิตวิทยาหรือทางเคมี			
	สอดคล้อง	ไม่เกี่ยวข้อง	เกี่ยวข้อง	มี	ไม่มี	มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
1.certainly	✓			✓		✓	
2. Probable	✓		✓	✓		✓	
3. Possible	✓		✓	✓		✓	✓
4. Unlikely		✓	✓	✓		ไม่ระบุ	✓

2. การตัดสินใจ

สัญญาณ "แพ้ยา" → กรณีแพ้ระดับ 1, 2
→ กรณีแพ้ระดับ 3 ที่รุนแรง เช่น Anaphylaxis, SJS, TEN

สัญญาณ "ระงับการใช้ยา" → กรณีพบเหตุจากข้อ 1

3. การแยกประเภท

แพ้ยา Type B ระดับ 1,2,3
แพ้ยา Type A ที่มีผลต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วย

4. Certain จะระบุระดับนี้กรณีมีการใช้ซ้ำ

5. กรณีใช้ยา 2 ตัวร่วมกัน และเคยมีรายงาน ADR จากยาทั้ง 2 ตัว ซึ่งหนึ่งในนี้กับช่วงเวลาเกิดอาการให้ระบุเป็น Possible

ภาพที่ 1 : แบบบันทึกการเก็บข้อมูลและการลงรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาภายหลังการพัฒนา

ตารางที่ 2 คู่มือการประเมินพิษแพ้ยาชนิดต่าง ๆ สำหรับเภสัชกร

ชนิดพิษแพ้ยา	ประเภท	Onset of reaction	ลักษณะอาการ	ตำแหน่งที่พบได้บ่อย	ยาที่พบได้บ่อย	เครื่องมือที่ใช้ในการประเมิน
Urticaria/ Anaphylaxis	I	minutes to hours	Urticaria: ผื่นลมพิษ เยื่อเมือกบวม Anaphylaxis: ใตง คื่น ทอนคณือย จุกแน่นคอ ปวดท้อง กัดงเสีย ควมดันโลหิตตก	-	Penicillins Cephalosporins NSAIDs Monoclonal antibodies Radiocontrast media	
Angioedema	I	1 day to several year	Angioedema: พิวคบึง เยื่อทงเดินคยใจและ ทงเดินอทกรบวม	Face and oropharynx, larynx, Epiglottis, and intestinal wall	Penicillins ACEIs NSAIDs Monoclonal antibodies Radiocontrast media	
Serum sickness like reaction	III	1-3 weeks	บักพบในเด็ก พื่นเป็นไต้หลายรูปแบบ; พื่นนูน คุม พื่นแบน หรือ รอยแตง อากมี systemic symptoms ร่วมด้วย เช่น ไข้ ปวดข้อ ข้ออักเสบ ต่อมน้ำคสียงโต	-	Cefaclor Penicillins NSAIDs Phenytoin Sulfonamides	
Exanthematous drug reaction (MP rash)	IV	4-14 days	พื่นแตงนูน คิ่นแบบสมมาตร	initial trunk and upper extremities	Aminopenicillins Sulfonamides Cephalosporins Anticonvulsants (aromatic) Allopurinol Abacavir Nevirapine	
DRESS	IV	15-40 days	พื่นบวมแตง ไข้สูง ต่อมน้ำคสียงโต ติบ อักเสบ เนือตเลือตขวอฮือฮินฟูลสูง	Face, upper trunk, and extremities	Allopurinol Carbamazepine Lamotrigine Phenytoin Phenobarbital Sulfasalazine Sulfamethoxazole Dapsone Minocycline Vancomycin Abacavir Nevirapine	REGISCAR
AGEP	IV	< 4 day	พื่นตุ่มหนองขนาดเล็ก พิวแตงคิ่น ไข้สูง	Intertrigin ous area	Penicillins Cephalosporins Clindamycin Tetracyclines Co-trimoxazole Ciprofloxacin Terbinafine Hydroxychloroquine Diltiazem	EuroSCAR
Sweet syndrome		7 days	พื่นนูนแตงลักษณะเป็น plaque หรือ nodules แลระพเนือตเลือตขวอนิดนิวโทรฟลว ริวณฮินคินึงท่ช่วงบน ปวดบริวณพื่น มีไข้ มีทวาระเนือตเลือตขวอเพิ่มสูง	face and upper extremities	G-CSF Quinolone Co-trimoxazole Abacavir Azathioprine Furosemide Hydralazine Propylthiouracil imatinib	
Neutrophilic eccrine hidradenitis		7-14 days after chemotherapy	พื่นแตง เจ็บ เกิดจกทการที่เนือตเลือตขวอนิด นิวโทรฟลวเข้าไปยังต่อมเหงื่อ (eccrine gland)	-	Cytarabine plus anthracycline Mitoxantrone Bleomycin Imatinib G-CSF	
Fixed drug eruption	IV	Fisrt exposure: 1-2 week Re- exposure:<48 hr	พื่นทลม ธิ ขอบชติ พื่นขึ้นบริวณเดิม	-	Ibuprofen Naproxen Mefenamic acid Acetaminophen Co-trimoxazole Dapsone	

ตารางที่ 2 คู่มือการประเมินพิษแพ้ยาชนิดต่าง ๆ สำหรับเภสัชกร (ต่อ)

ชนิดพิษแพ้ยา	ประเภท	Onset of reaction	ลักษณะอาการ	ตำแหน่งที่พบได้บ่อย	ยาที่พบได้บ่อย	เครื่องมือที่ใช้ในการประเมิน
SJS-TEN	IV(c)	7-21 days	มีผื่น มีกรออักเสบหลุดตามผิวหนัง ปากตา อวัยวะเพศ	upper torso, proximal limbs and face	Allopurinol Co-trimoxazole Carbamazepine Phenytoin Phenobarbital Lamotrigine Sulfasalazine Nevirapine Oxicam NSAIDs Etoricoxib	
Vasculitis			กลุ่มโรคที่เกี่ยวกับโรคหลอดเลือดอักเสบ ผื่นสีม่วงแดงเป็นร่างแห คล้ายตาข่าย, ตุ่มพองมีเลือดออกในตุ่มพองแตกเป็นแผล (hemorrhagic blisters) มักเกิดที่รยางค์ส่วนล่าง อาจมี systemic symptoms ร่วมด้วย เช่น ไข้ ปวดข้อ ข้ออักเสบ	-	Penicillins Cephalosporins NSIADs Sulfonamides PTU hydralazine	

ภายหลังการปรับปรุงแบบบันทึกการเก็บข้อมูลและการลงรายงานอาการไม่พึงประสงค์ งานบริหารเภสัชกรรมศูนย์ความเชี่ยวชาญได้เริ่มดำเนินการ ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรม ในเดือน กรกฎาคม - กันยายน 2564 ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลพบอาการไม่พึงประสงค์ประเภทพิษแพ้ยา จำนวน 11 ราย ความร่วมมือในการปฏิบัติตามระบบที่พัฒนาทุกรายดังนี้

ตารางที่ 3 รายละเอียดผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลพบอาการไม่พึงประสงค์ประเภทพิษแพ้ยา

ลักษณะอาการ	ICD-10	รายการยา	จำนวนผู้ป่วย
Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)	D72.12	Amikacin, Cefoxitin, Azithromycin, Levofloxacin	1 ราย
		Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol	1 ราย
		Bactrim, Efavirenz	1 ราย
Urticaria	L50.9	Meropenem	1 ราย
		Hydralazine	1 ราย
		Speeda	1 ราย
		Rifampicin	1 ราย
MP rash	R21	Phenytoin	1 ราย
		Ceftazidime	1 ราย
		Isoniazid, Rifampicin, Allopurinol	1 ราย
Angioedema	L50.0	Alteplase	1 ราย

สิ่งที่ได้จากการดำเนินงานอย่างเป็นรูปธรรม

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลและเกิดอาการไม่พึงประสงค์ประเภทพิษแพ้ยา ได้รับการประเมินจากทีมแพทย์และเภสัชกรที่เป็นระบบ มีการเก็บรวบรวมข้อมูลอย่างเป็นมาตรฐาน และเกิดความปลอดภัยจากการใช้ยา ดังแสดงในภาพที่ 1 และตารางที่ 1-3

ประโยชน์ที่ได้รับ

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลและเกิดอาการไม่พึงประสงค์ประเภทพิษแพ้ยาได้รับการประเมินจากทีมแพทย์และเภสัชกรที่เป็นระบบ มีการเก็บรวบรวมข้อมูลอย่างเป็นมาตรฐาน และเกิดความปลอดภัยจากการใช้ยา

