

ข่าวสารด้านยา



ยา



และผลิตภัณฑ์สุขภาพ

ISSN : 1513-0207

MEDICAL AND HEALTH PRODUCT BULLETIN

เรื่องในฉบับ

- การเรียกเก็บ Cryolife Human Tissue Allografts 1
- สาร Phthalates ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง 3
- Drug-induced hypercalcemia 6
- Anaphylactic shock จาก penicillin G sodium ในขนาดที่ใช้ทำ skin test และการเกิด cross-sensitivity ระหว่าง penicillins และ cephalosporins 7
- รายงานอาการอันไม่พึงประสงค์ที่มีการเผยแพร่ครั้งแรก (First published case report) 9
- CASE REPORT
 - Ceftazidime-induced acute interstitial nephritis 12
 - Dapsone Syndrome 20
 - ภาวะแพ้ยาพาราเซตามอล (Paracetamol Anaphylaxis) 26
- สรุปรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (มกราคม - มิถุนายน 2545) 30

จัดทำโดย



Adverse Product Reaction Monitoring Center
ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

สงวนลิขสิทธิ์

กอบรรณาธิการ

ฉบับแรกของปี 2546 นี้ให้เนื้อที่กับรายงานกรณีศึกษาค่อนข้างมาก ด้วยหวังว่าประสบการณ์จากผู้ที่พักและสอบสวนอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอาจมีแง่มุมที่น่าสนใจแก่บุคลากรทางการแพทย์อื่น ๆ ที่ปฏิบัติงานในสถานบริการสาธารณสุขต่าง ๆ ให้เกิดความตระหนักถึงอันตรายและเพิ่มความระแวดระวังเมื่อสั่งใช้ยาในกลุ่มที่ใกล้เคียงกันหรือชนิดเดียวกันกับที่เคยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้นแล้ว

ในฉบับยังมีเรื่องของสาร Phthalates ที่ยังคงเป็นประเด็นถกเถียงถึงระดับของความปลอดภัยเมื่อนำมาใช้ในผลิตภัณฑ์ซึ่งอาจสัมผัสได้ในชีวิตประจำวัน รวมถึงข้อมูลจากสหรัฐอเมริกาที่สงสัยเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์ที่อาจเป็นอันตรายต่อผู้ใช้

หวังว่าผู้อ่านคงได้รับความรู้จากเรื่องราวมากมายในฉบับ หากท่านเป็นผู้ปฏิบัติงานซึ่งพบเห็นการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ และอยากบอกเล่าเรื่องราวอันจะเป็นประโยชน์ต่อผู้อื่นด้วย อย่าลังเลที่จะส่งเรื่องของท่านมายังผู้จัดทำเรายินดีน้อมรับแม้คำติชมใด ๆ ที่จะพัฒนาให้วารสารฯ ภูมิใจท่านผู้อ่านมากยิ่งขึ้นไป

กองบรรณาธิการ

วัตถุประสงค์

เพื่อเผยแพร่ข้อมูลข่าวสารเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ โดยเฉพาะข้อมูลทางด้านอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพและข้อมูลใหม่ ๆ เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์สุขภาพให้แก่บุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขรวมทั้งผู้เกี่ยวข้องเพื่อนำไปใช้ประโยชน์ต่อไป

จำนวนพิมพ์ 4,000 เล่ม กำหนดออกทุก 3 เดือน
พิมพ์ที่ โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด

คณะผู้จัดทำ

ที่ปรึกษาด้านวิชาการ

1. นักวิชาการอาหารและยา 10 ชช. ด้านมาตรฐานผลิตภัณฑ์สาธารณสุข
2. นักวิชาการอาหารและยา 10 ชช. ด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์และการใช้ผลิตภัณฑ์ด้านสาธารณสุข
3. เกษตรกร 9 วช. ด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาและการใช้ยา
4. เกษตรกร 9 วช. ด้านมาตรฐานยา
5. เกษตรกร 9 วช. ด้านความปลอดภัยของเครื่องมือแพทย์
6. เกษตรกร 9 วช. ด้านความปลอดภัยของเครื่องสำอาง
7. เกษตรกร 9 วช. ด้านระบอบาชีววิทยาของวัตถุเสพติด
8. เกษตรกร 9 วช. ด้านความปลอดภัยของวัตถุอันตราย
9. นักวิชาการอาหารและยา 9 ชช. ด้านความปลอดภัยของอาหารและการบริโภคอาหาร
10. นักวิชาการอาหารและยา 9 ชช. ด้านมาตรฐานอาหาร

บรรณาธิการบริหาร

1. ญ.ระวีวรรณ ปรีคีสนิท บรรณาธิการบริหาร
2. ภก.วิศิษฐ์ ประวิณวงศ์วุฒิ บรรณาธิการผู้ช่วย
3. ภก.ชาญชัย เอื้อชัยกุล บรรณาธิการผู้ช่วย

กองบรรณาธิการ

- | | |
|-------------------|---------------|
| 1. ภก.วินิต | อศวกิจวิรี |
| 2. ญ.คารณี | เพ็ญเจริญ |
| 3. ญ.จันทนา | ธรรมวีระพงษ์ |
| 4. ญ.ธีรธร | มโนธรรม |
| 5. ญ.สุสว่าง | ฐิติสตีตยกร |
| 6. ญ.นุชนาฏ | กิติวรรณนท์ |
| 7. ญ.พรพรรณ | สุนทรธรรม |
| 8. ญ.อารทรา | ปัญญาปฏิภาณ |
| 9. ญ.วิไล | บัณฑิตานุกูล |
| 10. ญ.สุดาวรรณ | อวมออง |
| 11. น.ส.นงลักษณ์ | สิทธิเจริญชัย |
| 12. ญ.ออร์ศ | คงพานิช |
| 13. ศส.ญ.นารัต | เกษรทัต |
| 14. ศส.ญ.สุวัฒนา | จุฬาวัดนทล |
| 15. ศส.ภก.ปรีชา | มนทกานดิกุล |
| 16. อ.ภก.ปราโมทย์ | ตระกูลเพชรกิจ |

ผู้จัดทำวารสาร

- | | |
|------------|----------------|
| 1. ญ.วิมล | สุวรรณเกษาวงษ์ |
| 2. ญ.วนิดา | แก้วณีกรังยี |
| 3. ญ.ชลรดี | พุทธสุวรรณ |

การเรียกเก็บ Cryolife Human Tissue Allografts

ภญ.สุยวง จิตติสัตยากร*

เมื่อวันที่ 7 พฤศจิกายน 2544 องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา ได้รับรายงานการตายของคนไข้ที่ได้รับการฝังเนื้อเยื่ออ่อนระหว่างการทำตัดแก้ไขหัวใจ ซึ่งเนื้อเยื่อที่ผลิตจากบริษัท Cryolife ตั้งแต่วันที่ 3 ตุลาคม 2544 และเมื่อเดือนมีนาคม 2544 ได้รับแจ้งว่าคนไข้ซึ่งฝัง Cryolife allograft heart valve เมื่อปี 2544 มีอาการไขหลังการทำตัดแล้ว 2 เดือน เมื่อทำการเพาะเชื้อของเลือดพบเชื้อ *Candida tropicalis* และ *Candida albicans* นอกจากนี้ยังได้รับรายงานคนไข้อีกคนที่ได้รับ Cryolife heart valve ว่าเกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์คือ cerebrovascular และเมื่อนำเลือดไปเพาะเชื้อพบเชื้อ *Staphylococcus epidermidis*

ดังนั้นในวันที่ 14 สิงหาคม 2545 FDA จึงสั่งผู้ผลิตบริษัท Cryolife รัฐจอร์เจีย สหรัฐอเมริกา ซึ่งผลิต human allograft tissue ให้เรียกเก็บคืนผลิตภัณฑ์เหล่านี้ทั้งหมด ที่ผลิตตั้งแต่วันที่ 3 ตุลาคม 2544 ยกเว้นผลิตภัณฑ์ allograft heart valves เหตุผลของการเรียกเก็บคืนคือมีการปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรีย และเชื้อราในเนื้อเยื่อที่ผลิตและผู้ผลิตไม่ได้มีมาตรการแก้ไขที่เหมาะสม

allograft heart valves ที่ผลิตและจำหน่ายโดย Cryolife ไม่ได้รวมอยู่ในมาตรการเรียกเก็บคืนครั้งนี้ด้วย เพราะยังมีความจำเป็นสำหรับใช้กับภาวะ congenital cardiac lesions ในทารกแรกเกิด และคนไข้เด็กซึ่งไม่สามารถหาเครื่องมือแพทย์อื่นที่นำพอใจมาทดแทน โดยเห็นว่าประโยชน์ของผลิตภัณฑ์นี้ยังมีมากกว่าความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจากความบกพร่องของการผลิต

FDA ได้เผยแพร่ข่าวเหล่านี้แล้วเมื่อวันที่

21 สิงหาคม 2545 เพื่อเตือนสัณยแพทย์และโรงพยาบาลต่าง ๆ นอกจากนี้ยังมีมาตรการให้ผู้ผลิตเตรียมทดสอบ และทำการผลิตให้ตรงตามกรรมวิธีที่กำหนด เป็นลายลักษณ์อักษร เพื่อป้องกันการติดเชื้อจากการปนเปื้อนหรือปนเปื้อนข้ามสายการผลิต โดยได้ตรวจสอบผู้ผลิต ตั้งแต่วันที่ 25 มีนาคม 2545 ถึง 12 เมษายน 2545 ตามด้วยมาตรการเข้มมากมาย อาทิเช่น มีหนังสือเตือนผู้ผลิต วันที่ 17 มิถุนายน 2545 เมื่อพบว่ามิได้มีการตรวจสอบการผลิตหรือการทดสอบที่เหมาะสม และไม่ได้ปฏิบัติตามคำแนะนำของ Centers for Disease Control and Prevention รวมถึงไม่มีวิธีการที่เหมาะสมเพื่อสร้างความมั่นใจในการผลิตผลิตภัณฑ์ดังกล่าว

หลังจากพบว่าผู้ผลิตไม่ได้มีวิธีการแก้ไข (corrective measures) ที่เหมาะสมรวมทั้งเมื่อพบทวนข้อมูลของผู้ผลิตแล้ว FDA จึงมีคำสั่งกักกัน (retention), เรียกคืน (recall) และ/หรือทำลาย (destruction) allograft tissues ยกเว้น allograft heart valves และได้เผยแพร่ข่าวนี้ไปยังบุคลากรทางการแพทย์พร้อมคำแนะนำการใช้ allograft heart valves และ allograft tissues อื่น ๆ โดยให้ความสำคัญกับการปนเปื้อนเชื้อแบคทีเรีย และเชื้อราในเนื้อเยื่ออ่อน เช่น cartilage และ tendons

การติดเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อราจะเกิดขึ้นภายหลังการฝังเนื้อเยื่อ ลักษณะและอาการที่เกิดขึ้นจะใช้เวลาแตกต่างกันตั้งแต่หลายวันจนถึงหลายสัปดาห์หลังจากที่ได้รับการฝังแล้ว ดังนั้นจึงดูเหมือนว่าไม่ได้เกิดขึ้นในคนไข้ที่ได้รับการฝังเนื้อเยื่อในทันที แต่ความจริงเป็นผู้ที่มีโอกาสเสี่ยงในภายหลัง ดังนั้นคนไข้จึงต้องใส่ใจมาพบแพทย์อย่างสม่ำเสมอ

* กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ขอแนะนำจาก USFDA

A. Allograft tissues (ยกเว้น allograft heart valves) ที่อยู่ในคำสั่งของ FDA ให้กักกันเรียกเก็บหรือทำลาย

1) ถ้าเป็นแพทย์ซึ่งกำลังดูแลคนไข้ที่เพิ่งได้รับการฝังเนื้อเยื่อของ Cryolife แนะนำให้ติดตามคนไข้อย่างระมัดระวังเกี่ยวกับการติดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา

2) ถ้าเป็นศัลยแพทย์ ซึ่งกำลังพิจารณาใช้ผลิตภัณฑ์ Cryolife แนะนำให้กักกันเนื้อเยื่อทั้งหมดตามคำสั่งและส่งคืน แล้วปฏิบัติตามคู่มือสำหรับการทำลาย Cryolife หรือพิจารณาใช้ allografts ที่ผลิตจากผู้ผลิตอื่นหรือหาสิ่งทดแทน

B. Cryolife allograft heart valves

1) ถ้าเป็นแพทย์ซึ่งกำลังดูแลคนไข้ที่ได้รับการฝัง allograft heart valves ของ Cryolife แนะนำให้ติดตามคนไข้อย่างระมัดระวังเกี่ยวกับการติดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา รายงานอาการอันไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่พบไปยัง FDA และบริษัท Cryolife และแจ้งคนไข้ให้ทราบถึงข่าวของ FDA เกี่ยวกับ Cryolife allograft heart valves และอธิบายถึงแนวโน้ม ความเสี่ยงในการติดเชื้อ

2) ถ้าเป็นศัลยแพทย์ ซึ่งกำลังพิจารณาใช้ผลิตภัณฑ์ Cryolife allograft heart valves แนะนำว่าควรพิจารณาข้อมูลของ FDA เพื่อประเมินการรักษาในคนไข้ที่ได้รับ heart valves รวมทั้งพิจารณาใช้ allografts ที่ผลิตจากผู้ผลิตอื่นหรือหาสิ่งทดแทน และแจ้งคนไข้ให้ทราบถึงข่าวของ FDA เกี่ยวกับ Cryolife allograft heart valves และอธิบายถึงแนวโน้ม ความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อ

การรายงานผลไม่พึงประสงค์ต่อ FDA

FDA กำหนดให้มีการรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์แตกต่างกันสำหรับ allograft heart valves และ allograft tissue โดยกำหนดให้ allograft heart valves เป็นเครื่องมือแพทย์ ในขณะที่ allograft อื่น ๆ เป็นเนื้อเยื่อ ดังนั้นโรงพยาบาลและผู้ใช้ Cryolife allograft heart valves ต้องจัดทำรายงานเมื่อพบการตายหรือการบาดเจ็บร้ายแรงจากผลิตภัณฑ์ดังกล่าว (ตามข้อกำหนดใน 21 Code of Federal Regulation part 803) แต่ผลิตภัณฑ์ allograft อื่น ๆ ที่ถูกคำสั่งเรียกคืนไม่ต้องจัดทำรายงาน

- การรายงานการตาย หรือบาดเจ็บร้ายแรง ที่เกี่ยวกับ allograft heart valves ต้องปฏิบัติตามวิธีการที่ FDA กำหนด

- การรายงานผลไม่พึงประสงค์อื่น ๆ หรือ ข้อมูลเกี่ยวกับการปนเปื้อน allograft tissue ไม่ต้องรายงานต่อ FDA แต่หากมีเหตุผลเชื่อว่าเกิดการปนเปื้อนในเนื้อเยื่อ ให้ใช้ระบบการรายงานแบบสมัครใจของ Medwatch

FDA ได้กำหนดเงื่อนไขกับบริษัท Cryolife โดยจำกัดการจำหน่ายผลิตภัณฑ์เหล่านี้เฉพาะเมื่อมีความจำเป็นทางการแพทย์ และไม่มีทางเลือกอื่นในการรักษาหรือรักษาไม่ได้ผลเท่านั้น

แปลและเรียบเรียงจาก

1. Recall of Cryolife Human Tissue Allografts : FDA. Patient Safety News.,September 2002
2. Allograft Producer Cryolife Fights FDA warning and Adverse Publicity : The GMP Letter, Issue No.271, August 2002, p1-2
3. FDA Steps Up Attack on Cryolife Quality Problems : The GMP Letter, Issue No.272, September 2002, p3-4, 8
4. Human Tissue Processed by Cryolife, Inc. : Public Health Notification, August 21, 2002

สาร Phthalates ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง

กฎ.อาหารฯ ปัญหาสุขภาพ*

เมื่อไม่นานมานี้ในประเทศไทยมีหนังสือพิมพ์หลายฉบับลงข่าวว่าสาร Phthalates ในเครื่องสำอางประเภทน้ำหอมอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อระบบสืบพันธุ์ของมนุษย์ ประกอบกับก่อนหน้านี้มีข่าวจากสำนักข่าวรอยเตอร์กล่าวถึงสาร Phthalates ที่ใช้เป็นส่วนผสมในเครื่องสำอางอาจทำให้เกิดความพิการแก่ทารกเพศชาย คือ ทำให้ท่อปัสสาวะด้านข้างปิดไม่ตลอดถึงปลายอวัยวะเพศ (Hypospadias) และองค์กรดูแลสุขภาพโดยปราศจากอันตราย (Health Care without Harm) ในสหรัฐอเมริกาซึ่งเป็นองค์กรที่รณรงค์ด้านสุขภาพ ศาสนา แรงงานและสิ่งแวดล้อมได้ต่อสู้เรียกร้องมานานนับปีให้เลิกใช้สารนี้ จึงเป็นที่สนใจกันว่าเมื่อใช้เครื่องสำอางดังกล่าวแล้วจะได้รับอันตรายจริงหรือไม่ รวมทั้งขณะนี้ผลิตภัณฑ์ผสมสาร Phthalates มีความปลอดภัยต่อผู้บริโภคเพียงใด

ก่อนอื่นคงจะต้องทำความเข้าใจเบื้องต้นเกี่ยวกับสารนี้กันก่อน Phthalates เป็นชื่อกลุ่มของสารเคมีที่มีคุณสมบัติเพิ่มความยืดหยุ่นได้จึงนิยมใช้เป็น plasticizer ในพลาสติก PVC (polyvinyl chloride) ซึ่งพบได้ในผลิตภัณฑ์หลายชนิด โดยเฉพาะเครื่องสำอางเท่านั้น อาทิเช่น แป้งไวโอลินที่ใส่ฝุ่นและบูนึ่ง ของเล่นเด็ก ผงซักฟอก น้ำมันหล่อลื่น ภาชนะบรรจุอาหาร ยา ตลอดจนบรรจุภัณฑ์รวมทั้งอุปกรณ์ทางการแพทย์ต่าง ๆ อีกหลายชนิด ส่วนเครื่องสำอางจะพบสาร Phthalates ได้ในสีทาเล็บ สเปรย์ฉีดผม สบู่ และแชมพู เป็นต้น จะสังเกตได้ว่ามีการผสม Phthalates ในผลิตภัณฑ์หลายชนิด ซึ่งลักษณะและวิธีการใช้ของแต่ละผลิตภัณฑ์จะทำให้มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเข้าสู่ร่างกายมนุษย์

* กลุ่มควบคุมเครื่องสำอาง สำนักเครื่องสำอางและวัตถุอันตราย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ในระดับที่แตกต่างกัน ตั้งแต่เครื่องมือแพทย์ที่ใช้สัมผัสกับอวัยวะภายในร่างกาย ภาชนะบรรจุที่สัมผัสโดยตรงกับอาหารหรือยา หรือเครื่องสำอางซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ใช้กับร่างกายภายนอก ไปจนถึงแผ่นไวโอลินที่ใส่ตักแต่งบ้าน

ขณะนี้หน่วยงานต่างๆ ในหลายประเทศได้ติดตามข้อมูลความปลอดภัยของสาร Phthalates ซึ่งเป็นส่วนผสมในผลิตภัณฑ์หลายชนิดที่ใช้กันอยู่ในชีวิตประจำวัน จึงมีการรวบรวมข้อมูลทั้งในภาพรวมของความปลอดภัยเมื่อมนุษย์สัมผัสกับสารนี้ในชีวิตประจำวัน และเจาะลึกถึงความปลอดภัยของการใช้สารนี้เป็นส่วนผสมในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง อาทิเช่น

ในประเทศสหรัฐอเมริกา หน่วยงาน The Center for Disease Control (CDC) ได้เผยแพร่ข้อมูลเรื่อง National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals ซึ่งเป็นรายงานเบื้องต้นเกี่ยวกับการสำรวจสารเคมีที่พบในปัสสาวะของประชาชนอเมริกันในกลุ่มตัวอย่าง (จำนวนตัวอย่างที่ตรวจมีจำนวนค่อนข้างน้อยยังต้องการข้อมูลเพิ่มเติมอีก) การสำรวจครั้งนี้เป็นไปเพื่อให้ทราบสถานการณ์ว่าประชาชนอเมริกันมีโอกาสสัมผัสกับสารเคมีต่าง ๆ มากน้อยเพียงใด เพียงการพบว่ามีสารเคมีจากสิ่งแวดล้อมปนเปื้อนในปัสสาวะมิได้หมายความว่าสารดังกล่าวจะก่อให้เกิดโรคร้าย แต่เป็นข้อมูลเบื้องต้นให้ศึกษาวิจัยต่อไปว่าปริมาณของสารในระดับใดที่อาจเป็นอันตรายต่อมนุษย์ และจากรายงานนี้ยังมีข้อสังเกตว่าสาร Phthalates ที่มีการผลิตออกมาใช้ในปริมาณมากที่สุดคือ Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) และ Di-isobonyl phthalate (DINP) แต่ตรวจพบปริมาณในปัสสาวะต่ำกว่าสาร Diethyl phthalate และ Dibutyl phthalate ซึ่งมีปริมาณการใช้น้อยกว่ามาก เนื่องจากสาร Phtha-

lates เป็นส่วนผสมในผลิตภัณฑ์นารักษาโรคที่มีโอกาสสัมผัสในชีวิตประจำวัน หน่วยงาน The Center for Disease Control จึงได้จัดลำดับความสำคัญของสารนี้ในการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม เพื่อตรวจสอบเส้นทางการปนเปื้อนเข้าสู่ร่างกาย และประเมินหาระดับที่อาจเป็นอันตรายต่อมนุษย์ต่อไป

ในขณะที่เดียวกันทางด้านความปลอดภัยของสารที่นำมาใช้ในเครื่องสำอางนั้น มีหน่วยงานที่ดูแลเรื่องนี้โดยตรงคือ The Cosmetic Ingredient Review (CIR) Expert Panel ซึ่งประกอบด้วยผู้เชี่ยวชาญที่จะตรวจสอบความปลอดภัยของวัตถุดิบที่นำมาใช้เป็นส่วนผสมในเครื่องสำอางได้ตรวจสอบและทบทวนข้อมูลเกี่ยวกับ Phthalate และสรุปไว้ตั้งแต่ปี ค.ศ.1985 ว่า Phthalate ยังคงมีความปลอดภัยเมื่อนำมาใช้เป็นส่วนผสมในเครื่องสำอางตามเงื่อนไขที่กำหนด

Phthalate ที่นิยมผสมในเครื่องสำอางได้แก่ dibutylphthalate (DBP), dimethylphthalate (DMP) และ diethyl phthalate (DEP) ในสหรัฐอเมริกาให้ใช้สารนี้ที่ความเข้มข้นไม่เกิน 10 % เพื่อเป็น plasticizer ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง เช่น ใช้ผสมในสีทาเล็บเพื่อให้ผลิตภัณฑ์มีความยืดหยุ่น เมื่อเคลือบเล็บแล้วไม่เปราะหรือแตกง่าย หรือใช้ผสมในสเปรย์ฉีดผมเพื่อให้เกิดเป็น flexible film เคลือบเส้นผมทำให้เลดูเป็นธรรมชาติ นอกจากนี้ยังใช้เป็นตัวทำละลาย (solvent) หรือใช้เพื่อให้น้ำหอมติดทนนาน (perfume fixative) ในเครื่องสำอางประเภทอื่นๆ

ในประเทศแคนาดา Health Canada กำหนดให้เครื่องสำอางที่วางจำหน่ายในประเทศแคนาดา มีส่วนผสมของ dibutyl phthalate ได้ไม่เกิน 10 % และให้ความเห็นว่าการทดลองในสัตว์ด้วยการให้สารนี้ในปริมาณสูง (laboratory animals given high doses) แล้วพบว่าเป็นอันตรายต่อระบบสืบพันธุ์และตัวอ่อน (shown early pregnancy loss, birth defects

such as skeletal malformations and cleft palate, and male reproductive effects ranging from reduced sperm count to testicular atrophy) นั้น ยังไม่อาจนำผลการทดลองนี้มาใช้ประเมินอันตรายที่อาจเกิดขึ้นในคนที่สัมผัสกับสาร DBP ในปริมาณน้อยๆ ได้ (humans exposed to low DBP doses on their skin) และยังไม่พบรายงานการเกิดอันตรายจากการใช้เครื่องสำอางที่ผสมสาร DBP

ในประเทศแคนาดา มีระบบ Health Canada Cosmetic Notification System ทำหน้าที่ติดตามกำกับ ดูแลให้มั่นใจได้ว่าเครื่องสำอางที่วางขายในประเทศมี DBP ไม่เกิน 10% เมื่อพิจารณาข้อมูลเกี่ยวกับ DBP ที่มีอยู่ในขณะนี้ประกอบกับ The Canadian Environmental Protection Act แล้ว The Ministers of Health and Environment ได้ประกาศว่าสารนี้ปลอดภัยต่อมนุษย์และสิ่งแวดล้อม (non toxic to human health and the environment)

ส่วนในสหภาพยุโรปตาม Directive 76/768/EEC มีข้อกำหนดให้ Phthalate อยู่ในรายการสารห้ามใช้ในเครื่องสำอางอีกทั้ง The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for consumer (SCCNFP) ซึ่งทำหน้าที่เป็น scientific advisory body ของ European Commission ในเรื่องการคุ้มครองผู้บริโภคด้านผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางและผลิตภัณฑ์อื่น ๆ ที่มีใช้อาหารได้มีการพิจารณาเรื่องความปลอดภัยจากการใช้สาร diethyl phthalate ในเครื่องสำอาง และสรุปว่าสารนี้มีความเป็นพิษต่ำ (low level of toxicity) จากการทดสอบ dermal irritation and sensitization และ photo-toxicity and photo-sensitization ในคนพบว่ามีความปลอดภัย จึงสรุปได้ว่าการใช้สารนี้ผสมในเครื่องสำอางยังคงปลอดภัยไม่จำเป็นต้องมีคำเตือนหรือข้อกำหนดใด ๆ เป็นพิเศษ

สำหรับในประเทศไทยตามพระราชบัญญัติเครื่องสำอางฯ มิได้กำหนดให้สาร Phthalates เป็นสารห้ามใช้ สารควบคุมพิเศษหรือสารควบคุม ดังนั้นเครื่องสำอางที่ผลิตหรือนำเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทยจะต้องใช้สารนี้ในปริมาณที่มีหลักฐานทางวิชาการยืนยันว่ามีความปลอดภัย ทั้งนี้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะเฝ้าระวังติดตามข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยของสารนี้อย่างใกล้ชิดและต่อเนื่อง

อย่างไรก็ตามเนื่องจากมีการนำ Phthalates มาผสมในผลิตภัณฑ์หลายชนิด ทั้งที่เป็นผลิตภัณฑ์ในบ้านเรือนทั่วไป และผลิตภัณฑ์เพื่อสุขภาพซึ่งมีความเสี่ยงที่สารนี้จะปนเปื้อนเข้าสู่ร่างกายมนุษย์ในระดับต่างๆ ขึ้นอยู่กับลักษณะและวิธีการใช้ของแต่ละผลิตภัณฑ์ จึงมีคำแนะนำให้ติดตามข้อมูลความปลอดภัยอย่างใกล้ชิดและต่อเนื่อง ถึงแม้ว่าขณะนี้ยังไม่พบข้อมูลเกี่ยวกับอันตรายที่เกิดขึ้นในคน แต่ก็ไม่ควรประมาท

โดยเฉพาะในเด็กเล็กต้องระมัดระวังเป็นพิเศษจึงมีข้อมูลปรากฏใน Official Journal of the European Communities 13.11.2001 ว่า European Union Commission ห้ามใช้สาร phthalate ในของเล่นสำหรับเด็กอายุต่ำกว่า 3 ขวบ ตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน 1999 เพราะเด็กในวัยนี้อาจนำของเล่นเข้าปากและสาร Phthalates อาจปนเปื้อนเข้าสู่ร่างกายได้

เอกสารอ้างอิง

1. U.S. Food and Drug Administration, Office of Cosmetics and Colors Fact Sheet. Phthalate and Cosmetic Products. April 19,2001
2. Health Canada Product Safety Bureau – Cosmetic Programs. Question and Answer about Di-Butyl Phthalate (DBP)
3. Cosmetic Directive 76/768/EEC, European Communities, August 1993
4. Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non Food Products intended for consumers concerning DIETHYLPHTHALATE adopted by the SCCNFP during the 20th meeting of June 2002
5. พรพิมล ชัดดีนันทน์, พรพรรณ สุนทรธรรม, สุภาศิริ ศรีชาติ. การศึกษาอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้เครื่องสำอาง. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, 2545

Drug-induced hypercalcemia

ภก.วิวัฒน์ ลีสาสำราญ*

Hypercalcemia หมายถึง ภาวะที่มีความเข้มข้นทั้งหมดของ calcium ในพลาสมา (Total plasma calcium) มากกว่า $11 \text{ mg}\%$ ¹ หรือ $10.8 \text{ mg}\%$ ² หรือมี ionized calcium มากกว่า 2.3 mEq/L ³ หลังจากตัดสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะ pseudohypercalcemia แล้ว มียาหลายชนิดที่เป็นสาเหตุหรือเหนี่ยวนำให้เกิด hypercalcemia ซึ่งสามารถสรุปได้พอสังเขป ดังนี้

1. Increased calcium absorption^{1,2,3,4,5,6,7}

1.1 Vitamin D intoxication (Hypervitaminosis D)^{1,2,3,4,5,6,7}

1.1.1 1,25-dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)₂D หรือ calcitriol): อาจทำให้เกิดภาวะ hypercalcemia ได้ แต่มักจะไม่มีอาการ ภาวะนี้เกิดขึ้นเมื่อได้รับ vitamin D ขนาดตั้งแต่ 50,000 U ต่อสัปดาห์ และมักจะเกิดภายใน 2-3 เดือนหลังเริ่มได้รับยานี้¹

1.1.2 Calcipotriol (Calcipotriene)^{1,5,6}: เป็น vitamin D analogue ซึ่งเคยมีรายงานว่าทำให้เกิด hypercalcemia ได้

2. Increased bone calcium mobilization

2.1 Lithium-induced hyperparathyroidism^{1,3,4}: lithium กันไม่ให้ calcium เข้าเซลล์ นอกจากนี้ lithium ยังมีผลในการเปลี่ยน parathyroid set point ให้สูงขึ้น ดังนั้นระดับ plasma calcium ที่จะกดการหลั่ง parathyroid hormone จึงต้องมากกว่าปกติ ทำให้มีการกระตุ้นการเจริญเติบโตของต่อม parathyroid¹

2.2 Thiazide diuretics^{1,2,4,5,6,7}: ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึม sodium และ chloride ที่ distal convoluted tubules โดยยับยั้ง sodium-chloride cotransport ทาง luminal membrane และยังมีฤทธิ์ลดปริมาณ calcium excretion⁶ นอกจากนี้ thiazides ยังทำให้เกิด hypercalcemia โดยทำให้เกิดภาวะ hemoconcentration และเพิ่ม protein-bound calcium ภาวะ hypercalcemia นี้จะพบได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยบางกลุ่มที่ได้รับ thiazides เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperparathyroidism, ผู้ป่วยที่มีภาวะ hypoparathyroidism ที่ได้รับ vitamin D, การบริโภคน้ำ calcium มากเกินไป เป็นต้น มีข้อสังเกตว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะ hypercalce-

mia จากยาในกลุ่ม thiazides ควรจะหาสาเหตุพื้นฐานของความผิดปกติในสมดุลของ calcium โดยเฉพาะ primary hyperparathyroidism¹

2.3 Vitamin A intoxication (Hypervitaminosis A)^{1,2,3,4,5}: การบริโภค vitamin A มากกว่า 7,500 IU ต่อวันเป็นเวลานาน อาจทำให้เกิด hypercalcemia โดยกระตุ้นการหลั่ง parathyroid hormone และเพิ่ม bone resorption¹

3. Others

3.1 Aluminium intoxication^{3,4}

3.2 Aminophylline^{1,4}: ยายกระตุ้น beta-adrenergic receptors¹

3.3 Androgens^{2,4,6} เช่น fluoxymesterone⁶, methyltestosterone⁶, testosterone⁶ ยายกระตุ้น osteolysis⁶

3.4 Calcium channel blockers¹: ทำให้เกิด hypercalcemia ได้ไม่บ่อย แต่เคยมีรายงานว่า nifedipine ทำให้เกิด hypercalcemia ในผู้ป่วยที่มีภาวะ primary hyperparathyroidism¹

3.5 Calcium high dose or overintake of milk^{1,2,4,5,6,7}

3.6 Estrogens^{1,2,4,6}: ยายกระตุ้น osteolysis โดยอาศัย prostaglandins

3.7 Progesterone²

3.8 Tamoxifen^{1,2,5}: ยายกระตุ้น osteolysis โดยอาศัย prostaglandins

เอกสารอ้างอิง

1. วิศิษฐ์ ประสิทธิ์ศิริกุล และสมชาย เข็มอ่อน. 2543. "Hypocalcemia and hypercalcemia" ใน Nephrology, หน้า 89-131. กรุงเทพฯ: Text and Journal Publication.
2. สุรชาติ พิชญไพบุตย. 2542. การแปลผลทางห้องปฏิบัติการสำหรับเภสัชกร. กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
3. Herfindal, Eric T. 1996. Textbook of therapeutics : Drug and disease management. Baltimore : Williams and Wilkins.
4. สมพงษ์ สุวรรณวัลย์การ. 2542 "ความผิดปกติของแคลเซียมและกระดูก" ในตำราอายุรศาสตร์ 3, หน้า 408-427. กรุงเทพฯ: ยูนิตีพับลิเคชัน
5. Lacy, Charles F., et al. 1998. Drug information handbook. Hudson : Lexi-comp.
6. McEvoy, Gerald K. 1999. AHFS Drug information 1999 ASHP. Bethesda : ASHP.
7. Koda-kimble, Mary Anne and Young, Lloyd Yee. 2001. Applied therapeutics : The clinical use of drugs. Baltimore : Lippincott, Williams and Wilkins.

* ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ จังหวัดสงขลา

Anaphylactic shock จาก penicillin G sodium ในขนาดที่ใช้ทำ skin test และการเกิด cross-sensitivity ระหว่าง penicillins และ cephalosporins

ศูนย์ติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ อุตรธานี*

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 56 ปี มาโรงพยาบาลด้วยอาการไข้สูง หนาวสั่นไม่ทราบสาเหตุมา 2 วัน มีเสมหะสีขาว ไม่มีน้ำมูก เวลาปัสสาวะเหมือนมีเม็ดทรายปนออกมา ตรวจร่างกาย อุณหภูมิ 39.4°C BP.100/60mmHg RR 24 ผล CBC : WBC=9,650 cells/cu.mm., PMN 91%, Lymph 8% , Hct=40%, Plt=175,400 cells/cu.mm. ผล urinary analysis blood 2⁺, Protein negative, WBC=5-10, RBC=1-2, bacteria 1⁺ การวินิจฉัยขั้นต้น urinary tract infection ผู้ป่วยให้ประวัติแพ้ยา penicillin เป็นผื่นตามตัว แต่ข้อมูลที่ไม่ชัดเจน แพทย์ให้การรักษาด้วย cefotaxime 1gm.iv.q6hr. เพื่อรักษาอาการไขและ การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ และให้ cefotaxime 1 gm. dose แรก เวลา 15.30น.และต้องการทราบว่า ผู้ป่วยแพ้ยา penicillin จริงหรือไม่ จึงได้ทำการทดสอบการแพ้ penicillin โดยการทำ skin test ด้วย penicillin G sodium 1:100 เวลา 15.40น.หลังทำ skin test ประมาณ 5 นาที ผู้ป่วยมีอาการหนาวสั่น ผื่นแดง เสียงการหายใจ (breathing sound) ลดลง ความดันโลหิต 60/40 บริเวณที่ทำ skin test ไม่พบผื่นนูนแดง แพทย์ลงความเห็นว่า เป็น anaphylactic shock และให้การรักษาด้วย adrenaline 0.5ml.Sc. ทุก 5 นาที 2 dose dexamethasone inj. 8mg.iv., chlorpheniramine 10mg.iv. เปลี่ยน 5%Dextrose in NSS/2 มาเป็น 0.9% sodium chloride free flow 300ml./hour ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นเป็น 100/70 และได้ให้ chlorpheniramine 10mg.iv.q 6 hr., dexamethasone 4mg.iv.q 6 hr., sulbutamol (1:3)NB.q 15 min 3 dose then q 4hr. และลด rate ของ 0.9% sodium chloride

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลอุตรธานี จังหวัดอุตรธานี

เป็น 100ml./hour หลังจากเกิดอาการแพ้แพทย ตัดสินใจล่าช้ากว่า anaphylactic shock เกิดจากยา cefotaxime หรือ PGS. ที่ใช้ทดสอบ แต่จากการศึกษาอุบัติการณ์ของปฏิกิริยา anaphylactic shock พบว่าเกิดจาก cefotaxime น้อยกว่า PGS. และผู้ป่วยมีประวัติเคยทานยา penicillin แลว่ามีผื่นขึ้น จึงตัดสินใจให้การรักษาด้วย cefotaxime dose ที่ 2 ต่อ และให้สังเกตอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดตลอดเวลาที่ใหยา รวมทั้งสังเกตอาการต่ออีกประมาณ 30 นาทีหลังได้รับยา นอกจากนี้ก่อนให้ยา cefotaxime dose ที่ 2 แพทย์ให้ทำ skin test ด้วย cefotaxime ก่อน ผลการทดสอบทางผิวหนังให้ผล negative จึงได้ฉีดยา cefotaxime 1gm.iv. แต่หลังจากนั้นประมาณ 30 นาที ผู้ป่วยเกิดผื่นลมพิษที่คอและหน้า แพทย์จึงสั่งหยุดให้ยา cefotaxime และให้การรักษาด้วย chlorpheniramine inj.10mg.iv., dexamethasone inj. 4mg.iv. และเปลี่ยนยาปฏิชีวนะเป็น chloramphenicol 1gm.iv.q 6 hr. สรุปและวิเคราะห์

- สารละลายเจือจาง 1:100 penicillin G sodium ขนาดเพียง 0.2 ml. สามารถทำให้ผู้ป่วยเกิดปฏิกิริยา anaphylactic shock ได้ ดังนั้นในการทำ skin test แต่ละครั้งต้องระมัดระวังการเกิดปฏิกิริยาดังกล่าว จึงควรเตรียมยาสำหรับเวลาฉุกเฉินให้พร้อมเสมอ

- ผู้ที่ทำการทดสอบการแพ้ทางผิวหนังแล้ว ได้ผลลบ เมื่อฉีดยาเข้าร่างกายอาจเกิดปฏิกิริยาการแพ้ได้จึงต้องระมัดระวังในขณะฉีดยา และควรสังเกตอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดต่ออีกอย่างน้อย 30 นาทีหลังได้รับยา โดยเฉพาะยากลุ่ม penicillin

- ผู้ป่วยอาจเกิด cross-sensitivity ระหว่าง ยา penicillin กับยา cephalosporin (cross-sensitivity

ระหว่าง penicillin กับยา cefotaxime ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3) ซึ่งอุบัติการณ์การแพ้ข้ามกันพบค่อนข้างน้อย

มีการศึกษาผู้ป่วยที่ไ้ยา cephalosporin จำนวน 15,708 คน พบว่าผู้ป่วยที่เคยแพ้ penicillin จะเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ต่อยา cephalosporin มากกว่า 4 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เคยแพ้ penicillin (1.9% กับ 8.1% ; Petz, 1978) ซึ่งเกิดกับยา cephaloridine มากที่สุด (16.5%) ตามมาด้วยยา cephalixin (5.4%) และ cephalothin (5%) (Shepherd, 1991) มีรายงานว่ายา cefotaxime และ cefuroxime เกิดปฏิกิริยาแพ้ข้ามกันกับยา benzyl-penicillin หรือยา penicillin ชนิดกึ่งสังเคราะห์น้อย ซึ่งอธิบายได้ว่า side chain ที่มีขนาดใหญ่ของยาในกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ไปบดบังการเข้าถึง beta-lactam nucleus จึงสร้างภูมิคุ้มกันที่ทำให้เกิดการแพ้น้อยลง (Shepherd, 1991) นอกจากนี้การเกิดปฏิกิริยาข้ามกันระหว่าง cephalosporin กับ penicillin สามารถคาดการณ์ได้จากกรณี side chain ที่คล้ายกัน (de Weck et al, 1980; Blanca et al, 1989) side chain ของยาในกลุ่ม penicillin มีบทบาทในการทำให้เกิดปฏิกิริยาแพ้น้อยกว่า side chain ของยาในกลุ่ม cephalosporin อย่างมีนัยสำคัญ

โดยทั่วไปแล้วอัตราการเกิดการแพ้ข้ามกันจะอยู่ระหว่าง 5% ถึง 16.5% (Dukes, 1988; Saxon, 1988) อย่างไรก็ตามผู้เชี่ยวชาญรูสึกว่าอุบัติการณ์ของปฏิกิริยาข้ามกันจะอยู่ในอัตราที่ต่ำกว่านี้คือประมาณ 2% (Anderson, 1986) ถึง 5% (Shepherd, 1991)

เนื่องจากความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ อาจเกิดขึ้นจากยาในกลุ่ม cephalosporin จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา penicillin หรือยาในกลุ่ม cephalosporin และควรหลีกเลี่ยงในผู้ที่เคยเกิดปฏิกิริยา anaphylactic หรือปฏิกิริยาที่ร้ายแรงอื่นๆ จากยา penicillin (Dukes, 1988; Erffmeyer, 1986) ถ้าจำเป็นต้องใช้ยา cephalosporin ในผู้ป่วยที่เคยแพ้ penicillin การทำ skin test อาจมีประโยชน์ในการทำนายปฏิกิริยาการ

แพ้ที่อาจจะเกิดขึ้น (Dukes, 1988) การทำ skin test ที่ให้ผลเป็นลบในการทดสอบการแพ้ต่อ penicillin หมายความว่าผู้ป่วยรายนี้มีความเป็นไปได้น้อยที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา beta-lactam กลุ่มอื่นๆ (แต่ไม่ใช่ว่าจะปลอดภัย 100%) พบว่า 5.6% ของผู้ป่วยที่ทดสอบ skin test ต่อ penicillin แล้วได้ผลบวก และ 1.7% ของผู้ป่วยที่ทดสอบ skin test ต่อ penicillin แล้วได้ผลลบอาจเกิดปฏิกิริยากับ cephalosporin (Shepherd, 1991) สิ่งสำคัญที่ควรตระหนักไว้เสมอคือ ผลการทดสอบทางผิวหนัง (skin test) อาจไม่สามารถนำมาคาดการณ์ถึงการแพ้ที่แสดงออกทางคลินิกได้เนื่องจากอาจเกิดผลบวกลวง หรือผลลบลวง

แนวทางปฏิบัติเกี่ยวกับการใช้ยาในกลุ่ม beta-lactam กับ การทดสอบทางผิวหนังมีดังนี้ (Shepherd, 1991)

1. ถ้าผู้ป่วยแจ้งว่า ไม่มีประวัติการแพ้มาก่อนสามารถให้ยาในกลุ่ม beta-lactam ได้โดยตรง

2. ถ้าผู้ป่วยแจ้งว่าเคยทำการทดสอบทางผิวหนัง (skin test) แล้วผลเป็นบวก ให้ยาในกลุ่ม beta-lactam ครั้งแรกในขนาดที่เข้ทดสอบและให้สังเกตอาการอย่างน้อย 1 ชั่วโมง

3. ถ้าผู้ป่วยแจ้งว่าเคยแพ้ยาในกลุ่ม penicillin และผลการทดสอบทางผิวหนังกับ penicillin ให้ผลบวก ควรเลี่ยงไปใช้ยาในกลุ่มอื่น หรือทำ desensitize เป็นอันดับแรก ถ้าการทำ desensitize ประสบความสำเร็จต่อมาอาจพิจารณาให้ยาในกลุ่ม monobactam เช่น aztreonam โดยตรง หรือยาในกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 หลังจากที่ได้รับขนาดยาเพื่อใช้ทดสอบแล้ว

ขอขอบคุณ พญ.ศิริพร โสภากา และ ภญ.จิตติมา ตันอำนาจ ที่ให้ข้อมูลกรณีศึกษา

เอกสารอ้างอิง

- Hoffmann R, Kaemmerer W & Editorial Staff: Cephalosporin-Penicillin cross-sensitivity (Drug Consult). In: Hutchison TA, Shahan DR & Anderson ML (Eds): DRUGDEX[®] System. MICROMEDEX, Inc., Englewood, Colorado (Vol. 102 expires 31/03/2000).

รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่มีการเผยแพร่ครั้งแรก (First published case report)

ภก.วิทยา ประชาเฉลิม*

1. Levofloxacin : Acute renal failure and first report of purpura in an elderly patient.

คนไข้ชายอายุ 73 ปี รับประทาน levofloxacin เพื่อรักษาอาการปัสสาวะบ่อยและปัสสาวะขัด เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและอาการจ้ำเขียว (purpura) ขึ้นตามลำตัว คนไข้รายนี้มีประวัติเคยได้รับยา folate และได้รับประทานยา levofloxacin ขนาด 500 มิลลิกรัม/วัน มาเป็นเวลา 3 วัน ขณะเข้าโรงพยาบาลด้วยอาการจ้ำเขียวตามลำตัว, erythematous skin lesion บนแขนท่อนล่าง, แกรมกน, บริเวณคอ, และมีอาการปัสสาวะลดลง

จากการตรวจหาค่าผลทางห้องปฏิบัติการ บริเวณของท้องพบค่า serum creatinine เป็น 6.5 mg/dl และค่า urea nitrogen เป็น 190 mg/dl 2 สัปดาห์ต่อมาเป็น 2 mg/dl และ 38 mg/dl ตามลำดับ ปัสสาวะของคนไข้ในแต่ละวันมีปริมาณเป็น 0.6, 0.5 และ 0.8 ลิตร ใน 3 วันที่อยู่โรงพยาบาลผลการตรวจ pelvic and transabdominal ultrasound พบตะกอนแขวนลอยแต่ไม่ไช่ก้อนนิ่วหรือสิ่งอุดตันอื่นใด

หลังจากนั้นได้หยุดยา levofloxacin และให้ยา prednisone, furosemide IV fluids ในวันที่ 7 ค่าผลทางห้องปฏิบัติการเป็นดังนี้ ค่า serum creatinine และ urea nitrogen เป็น 2.3 mg/dl และ 74 mg/dl ปัสสาวะที่ออกมามีปริมาณ 3.5 ลิตร คนไข้ออกจากโรงพยาบาลในวันที่ 11 และอีก 1 สัปดาห์ต่อมาพบว่าอาการจ้ำเขียวตามลำตัวหายไปอีก 4 สัปดาห์ ค่า serum creatinine และ blood urea nitrogen กลับไปเป็นปกติแต่ยังคงให้ยา furosemide ต่อไป จน 2 เดือนต่อมาไตของคนไข้ก็เข้าสู่ภาวะปกติ

จากการค้นข้อมูลทาง AdisBase และ Medline ไม่พบรายงานของอาการ purpura ที่เกิดจากยา levofloxacin แต่ฐานข้อมูล ADR ของ WHO พบ report ของอาการ purpura ที่เกิดจากยานี้ถึง 43 ฉบับ

* กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

หมายเหตุ : ฐานข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย ไม่พบรายงานอาการดังกล่าวจาก levofloxacin

2. Metoclopramide withdrawal : First report of supersensitivity psychosis in elderly patients

คนไข้ชาย 2 รายมีอาการ supersensitivity psychosis หลังจากหยุดการรักษาอาการของระบบทางเดินอาหารด้วย metoclopramide

คนไข้ชายคนแรก อายุ 74 ปี ได้รับ metoclopramide ขนาด 5mg วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 6 เดือน ก่อนหยุดยาหลังหยุดยา 12 ชั่วโมง พบว่าเริ่มมีอาการประสาทหลอน, ภาวะวุ่นวาย, อ่อนเพลีย, นอนหลับผิดปกติ อาการต่าง ๆ นี้เกิดต่อเนื่องเป็นเวลา 3 วัน โดยอาการไม่ดีขึ้น ผลวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการพบค่า fasting blood glucose เป็น 152 mg/dl, blood urea nitrogen เป็น 25 mg/dl และ serum creatinine 1.5 mg/dl ผลการประเมินทางจิตเวชพบอาการ ภาวะวุ่นวาย, วิตกกังวล, มือและเท้าสั่นกระตุก, เห็นภาพหลอนและหลงผิดว่ามีคนมาทำร้าย อาการเหล่านี้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นผลเกิดจาก metoclopramide คนไข้รายนี้ได้รับการรักษาด้วยยา risperidone อาการต่าง ๆ จึงบรรเทาลงภายใน 3 วัน และเขาได้รับยา risperidone ต่ออีก 6 สัปดาห์

คนไข้รายที่ 2 อายุ 65 ปี ได้รับ metoclopramide ขนาด 5mg วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 3 เดือน หลังหยุดยา 3 วัน เริ่มมีอาการประสาทหลอนและหลงผิด ผลการประเมินทางจิตเวชพบอาการ ภาวะวุ่นวาย, วิตกกังวล, มือและเท้าสั่นกระตุกและกลามเนื้อไม่ยึดหยุ่นจนต้องเปลี่ยนอิริยาบถบ่อย ๆ (akathisia) นอกจากนี้ยังเกิดอาการหูแว่ว, หลงผิดว่ามีคนมาทำร้าย, คลื่นไส้ และมึนงง อาการเหล่านี้เป็นภาวะ metoclopramide-induced supersen-

sitivity psychosis ซึ่งดีขึ้นภายใน 3 วัน ภายหลังจากคนไข้รายนี้ได้รับยาต่อไปอีก 6 สัปดาห์

จากการค้นข้อมูลทาง AdisBase และ Medline ไม่พบรายงานของอาการ psychosis ที่เกี่ยวกับการหยุดยา metoclopramide แต่ฐานข้อมูล ADR ของ WHO พบรายงานของอาการนี้จำนวน 26 ฉบับ

หมายเหตุ: ฐานข้อมูลเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ ประเทศไทย ไม่พบรายงานของอาการดังกล่าวจากยา metoclopramide

3. Rofecoxib : First report of acute hepatitis

คนไข้ชายอายุ 47 ปีมีอาการตับอักเสบเฉียบพลัน หลังจากได้รับยา rofecoxib เพื่อบรรเทาอาการปวดหลัง คนไข้รายนี้ได้รับยา rofecoxib ปริมาณ 25mg/วัน และมีประวัติเคยได้รับ paracetamol และ codeine ผลวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการพบค่า AST 588 U/L, ALT 967 U/L, gamma-glutamyl-transferase 198 U/L, lactate dehydrogenase 304 U/L, prothrombin time 14.1 วินาที, INR 1.11 และผลการตรวจ abdominal ultrasound พบไขมันในตับ 3 สัปดาห์ต่อมาหลังหยุดยาพบว่าค่า transaminase ลดลงไป 80% จากระดับสูงสุด และอีก 3 เดือนหลังจากหยุดยาพบว่าค่า liver enzyme กลับมาสู่ปกติ

จากการค้นข้อมูลทาง Adis Base และ Medline ไม่พบรายงานอาการตับอักเสบที่เกี่ยวข้องกับยา rofecoxib แต่ฐานข้อมูล ADR ของ WHO พบ report ของอาการนี้จำนวน 2 ฉบับ

หมายเหตุ: ฐานข้อมูลเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ ประเทศไทย ไม่พบรายงานอาการดังกล่าวจากยา rofecoxib

4. Doxycycline/ minocycline/ tetracycline : Neutrophilic dermatosis and Sweet's syndrome (first report with tetracycline)

คนไข้ชายอายุ 30 ปี เกิดภาวะ neutrophilic dermatosis อย่างเฉียบพลันระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย minocycline และต่อมาเกิดภาวะ Sweet's syndrome หลังจากที่ได้รับประทานยา tetracycline และ doxycycline เพื่อรักษาอาการสิวเป็นหนอง เนื่องจากการติดเชื้อ (acne papulopustulosa)

คนไข้รายนี้ได้รับ systemic minocycline

ปริมาณ 200 มิลลิกรัม/วัน 1 สัปดาห์ต่อมาเกิด painful nodules ขึ้นที่บริเวณคอ ผลการตรวจสออบคานจุลกายวิภาคศาสตร์ของเนื้อเยื่อวินิจฉัยได้ว่าเป็น neutrophilic dermatosis ภายหลังจากหยุดยา minocycline และได้รับการรักษาด้วยยา corticosteroids อาการดีขึ้นภายใน 2 สัปดาห์ หลังจากนั้น 6 เดือน เขาได้รับ doxycycline ปริมาณ 200 มิลลิกรัมต่อวัน ปรากฏว่าหลายวันต่อมาเกิด painful nodules บริเวณคออีกครั้ง แพทย์ได้หยุดยา doxycycline และให้ยา corticosteroids แทนจนรอยโรคหายไป 7 และ 15 เดือนต่อมาเขาได้รับยา tetracycline เป็นเวลา 4 สัปดาห์ โดยไม่เกิดผลข้างเคียงแต่หลังจากนั้นอีก 8 เดือน เขาได้รับ tetracycline 1000 มิลลิกรัม/วัน เป็นครั้งที่ 3 และไม่กี่วันต่อมาเกิดภาวะ painful nodules ขึ้นอีกครั้ง

ประมาณเกือบ 1 ปีต่อมา คนไข้ได้รับ doxycycline 200 มิลลิกรัม/วัน แต่ไม่เกิดภาวะผื่นปกติ ใน 1 เดือน และอีก 4 เดือนต่อมา เมื่อได้รับ minocycline 300 มิลลิกรัม/วัน ปรากฏว่า 3 วันต่อมาเริ่มเกิดอาการไข้, ปวดศีรษะ, เกิด plaques ที่เจ็บบริเวณคอ ผลการวินิจฉัยคานจุลกายวิภาคศาสตร์ของเนื้อเยื่อพบว่า เป็นอาการ neutrophilic dermatosis ซึ่งอนุมานได้ว่าเป็นภาวะ Sweet's syndrome จึงหยุดยา minocycline และให้ยา corticosteroids จนรอยโรคหายหลังจากทายาได้ 1 สัปดาห์

ผลการทดสอบ Patch and Prick test กับยาในกลุ่ม tetracycline ทั้ง 3 ตัว พบว่ามีค่าเป็นลบ (negative) แต่เกิด nodule ขนาดเล็ก 1 ก้อนบริเวณคอ หลังจากทดสอบ 3 วัน สรุปว่าการรับประทานยา minocycline ขนาด 50 mg วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ไม่ได้กระตุ้นรอยโรคแต่การรับประทาน doxycycline ขนาด 100 mg วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 3 สัปดาห์ ทำให้เกิด nodule ใหม่ที่เจ็บบริเวณคอ และการที่ไม่ได้ทำการรักษาต่อไป ทำให้ nodules เกิดขึ้นอีก ส่วนอาการ Sweet's syndrome มีความสัมพันธ์กับการได้รับ minocycline และ อาการต่างๆ ที่คล้ายๆ กันนี้อาจเกิดในคนไข้คนเดียวกันที่ได้รับ doxycycline และ oxytetracycline

จากการค้นข้อมูลทาง Adis Base และ Medline ไม่พบรายงานของ Sweet's syndrome ที่

เกี่ยวกับการใช้ tetracycline แต่จากฐานข้อมูล ADR ของ WHO พบรายงานที่สัมพันธ์กับการใช้ tetracycline ได้แก่ อาการเม็ดเลือดขาวในเลือดเพิ่มขึ้น (leucocytosis) จำนวน 6 ฉบับ และ erythematous rash จำนวน 377 ฉบับ

หมายเหตุ : ฐานข้อมูลเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ ประเทศไทย ไม่พบรายงานอาการดังกล่าวจากยา tetracycline

5. Gatifloxacin : Cholestatic hepatitis and first report of acute pancreatitis

คนไข้หญิงอายุ 41 ปี มีอาการ cholestatic hepatitis และ acute pancreatitis ขณะได้รับยา gatifloxacin เพื่อรักษาการติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน โดยคนไข้รายนี้ได้รับ gatifloxacin ปริมาณ 400 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 2 สัปดาห์ เมื่อเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการนำคือในตับไหลผิดปกติ (cholestatic jaundice) และค่า liver enzyme สูงขึ้น เมื่อคนไข้รายนี้ได้รับยา 2 วัน ปรากฏว่าเริ่มมีอาการผื่นบริเวณไหล่, แขน, หลัง, มีปัสสาวะสีเข้ม, มีอุจจาระที่ปราศจากน้ำดี (acholic stools) และมีอาการปวดบริเวณส่วนขวาตอนบนของลำตัว นอกจากนี้ยังพบภาวะ scleral jaundice และผื่นลักษณะลมพิษบนแขน หลังและขาด้วย จากผลการตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการพบค่า total และ conjugated serum bilirubin เป็น 5.2 และ 3.6 mg/dl ตามลำดับ ค่า AST, ALT, alkaline phosphatase และ gamma-glutamyl transferase เป็น 139, 145, 482 และ 517 IU/ml ตามลำดับ ส่วนค่า albumin เป็น 3 mg/dl และจาก abdominal sonograph พบ focal hypoechogenicity บริเวณลำตัวและส่วนปลายของตับอ่อน รวมทั้งค่า lipase ยังเพิ่มขึ้นด้วย 3 สัปดาห์หลังเริ่มเกิดอาการต่าง ๆ เมื่อทำการตรวจสอบโดย liver biopsy พบว่าตับมี portal และ subsinusoidal fibrosis, bridging fibrosis ที่ไม่สมบูรณ์, focal macrovesicular steatohepatitis, moderate cholestasis, mild bile duct injury และ portal tract oedema นอกจากนี้ใน 5 เดือนของการรักษา พบว่าคนไข้มีอาการ cholestasis อย่างถาวร และมีอาการคันอย่างหนัก

จากการค้นข้อมูลทาง AdisBase, Medline และฐานข้อมูล ADR ของ WHO ไม่พบรายงาน

อาการ pancreatitis ที่สัมพันธ์กับยา gatifloxacin
หมายเหตุ : ฐานข้อมูลเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ ประเทศไทย ไม่พบรายงานอาการดังกล่าว

6. Ibuprofen : First report of liver failure

คนไข้หญิงอายุ 59 ปี มีภาวะตับวายขณะได้รับยา ibuprofen เพื่อบรรเทาอาการปวดสะโพก ขางซ้ายเป็นผลให้คนไข้ต้องเปลี่ยนเตียงในเวลาต่อมา

คนไข้รายนี้ได้รับยา ibuprofen 600 mg ทุก 8 ชั่วโมง อีก 5 วันต่อมามีอาการปัสสาวะมีน้ำดี (choluria), ดีซ่าน และอ่อนเพลีย อาการเริ่มมากขึ้น จนต้องเข้ารับรักษาใน secondary care center ค่าผลทางห้องปฏิบัติการมีดังนี้ AST = 1,550 u/l, ALT = 2,089 u/l, alkaline phosphatase = 737 u/l, gamma-glutamyl transferase = 348 u/l, total bilirubin = 20 mg/dl, direct bilirubin = 15 mg/dl, prothrombin time = 61% สัปดาห์ต่อมา ค่า AST เพิ่มขึ้นเป็น 2,260 u/l และ ALT 2,099 u/l, total bilirubin เป็น 30 mg/dl และ prothrombin time ลดลงเป็น 46% นอกจากนี้คนไข้ยังมีอาการไตทำงานผิดปกติ ทำให้ค่า creatinine เป็น 1.36 mg/dl, เกิด hyponatraemia และมีภาวะของเหลวคั่งบริเวณช่องท้อง (ascites) คนไข้ถูกส่งตัวเข้ารับการรักษาใน tertiary care center แต่สภาพของตับและไตทำงานแย่ลง การตรวจ abdominal echocardiography พบว่า liver mass ลดลง และ ascites สะสมเพิ่มขึ้นเกิดภาวะตับวายกึ่งเฉียบพลัน (subacute liver failure) หลังจากนั้น 10 สัปดาห์ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ และจากการตรวจสอบชิ้นเนื้อพบว่าเป็น submassive hepatic necrosis

จากการค้นข้อมูลทาง AdisBase และ Medline ไม่พบรายงานอาการตับวายเนื่องจากการใช้ยา ibuprofen แต่จากฐานข้อมูล ADR ของ WHO พบรายงานจำนวน 28 ฉบับ

หมายเหตุ : ฐานข้อมูลเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ ประเทศไทย พบรายงาน hepatitis จำนวน 1 ฉบับจากยา ibuprofen

เอกสารอ้างอิง

1. วารสาร Reaction No. 925 และ 926

CASE REPORT :

Ceftazidime-induced acute interstitial nephritis

ภก.วิวัฒน์ สีลาสำราญ*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์เพื่อรายงานผู้ป่วยให้บุคลากรทางการแพทย์ได้ตระหนักถึงภาวะ acute interstitial nephritis (AIN) ที่เกิดจาก ceftazidime ซึ่งมีอุบัติการณ์ต่ำแต่มีความรุนแรง ทราบลักษณะการดำเนินของโรค และสามารถป้องกันภาวะดังกล่าวจากการใช้ ceftazidime รวมถึงยาในกลุ่ม cephalosporins และ beta-lactams ตัวอื่น ๆ ผู้ป่วยชายไทย อายุ 85 ปี ภูมิลำเนาอยู่จังหวัดสงขลา เข้าโรงพยาบาลด้วยภาวะไข้สูง ไอมีเสมหะเขียว เจ็บหน้าอก ซึมลง อ่อนเพลีย ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นปอดบวม ผู้ป่วยได้รับ ceftazidime เพื่อรักษาปอดบวม หลังจากได้รับ ceftazidime ประมาณ 1 สัปดาห์ผู้ป่วยเกิด AIN โดยมีลักษณะต่างๆ ที่เกิดขึ้นดังนี้ มีไข้ขณะใช้ ceftazidime ซึ่งเป็นไข้ที่เกิดขึ้นอีกครั้งหนึ่งหลังจากใช้จากการติดเชื้อหายไป มีผื่นแบบ erythematous maculopapular rash มีอาการปวดคอ, eosinophilia, หน้าที่ของไตเสื่อมลง (renal impairment) หลังจากแพทย์พิจารณาหยุดยา และรักษาแบบประคับประคองอาการหรือภาวะต่างๆ ดังกล่าวหายไปภายใน 10 วัน แพทย์จึงวินิจฉัยว่า AIN ในผู้ป่วยรายนี้เกิดจาก ceftazidime เมื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ ceftazidime กับ AIN ด้วย Naranjo's algorithm แล้วพบว่าอยู่ในระดับน่าจะใช่ (probable)

ภาวะไตวายเฉียบพลัน^{1,2,3} (acute renal failure : ARF) หมายถึงกลุ่มอาการที่เกิดจากการสูญเสียหน้าที่ของไตอย่างรวดเร็ว ภายในเวลาเป็นสัปดาห์เป็นวัน หรือบางรายอาจเป็นชั่วโมงก็ได้ โดยไตสูญเสียหน้าที่ติดต่อกันไม่เกินสามเดือน ภาวะไตวาย

เฉียบพลันเป็นภาวะที่พบบ่อยในโรงพยาบาล โดยอาจมีสาเหตุมาจากไตเอง (intrinsic renal failure) หรือไม่ใช่จากไตได้แก่ prerenal failure (เช่น การเสียเลือด การขาดน้ำ) postrenal failure (เช่น ทางเดินปัสสาวะอุดตัน) สำหรับ intrinsic renal failure เป็นโรคของเนื้อไต ซึ่งมีอยู่ 4 ประเภทแบ่งตามตำแหน่งที่เกิดพยาธิสภาพคือ acute glomerulonephritis (AGN), acute interstitial nephritis (AIN) หรือ acute tubulointerstitial nephritis (ATIN), acute tubular necrosis (ATN) และ vasculitis

Acute interstitial nephritis^{2,4,5,6,7,8} (acute interstitial nephritis : AIN หรือ acute tubulointerstitial nephritis : ATIN) เป็นภาวะไตวายเฉียบพลันซึ่งเกิดจากการอักเสบของเนื้อเยื่อเยื่อเกาะในไต (renal interstitium) โดยไม่มีพยาธิสภาพบริเวณอื่นของไต อย่างไรก็ตามหากพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นของ AIN มีความรุนแรง ก็มักจะพบว่ามี การสูญเสียหน้าที่ของเยื่อท่อไต (tubule) รวมด้วย อุบัติการณ์ของ AIN มักจะต่ำกว่าอุบัติการณ์ของภาวะไตวายเฉียบพลันชนิดอื่น อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิด AIN มากขึ้น โดยเฉพาะ AIN ที่เกิดจากยา ปัจจุบันสาเหตุหลักของ AIN ในผู้ใหญ่เกิดจากยา มียาหลายชนิดที่เป็นสาเหตุของ AIN เช่น antibiotics (beta-lactams : penicillins, cephalosporins ; rifampicin ; sulfonamides), NSAIDs การวินิจฉัยที่แน่นอนทำได้โดยการตรวจพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อไต การพยากรณ์โรคของ AIN มักจะดีหากสามารถวินิจฉัยได้อย่างรวดเร็ว ถูกต้อง และสามารถกำจัดสาเหตุได้ เช่น หยุดยาที่สงสัย ตรงกันข้ามหากไม่สามารถกำจัดสาเหตุได้ทัน การดำเนินของโรคจะรุนแรงจนเนื้อไตถูกทำลาย

* ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ จังหวัดสงขลา

อย่างถาวรจนเกิดเป็นภาวะไตวายเรื้อรัง (chronic renal failure : CRF) ได้ในที่สุด

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยคู่อายุ 85 ปี น้ำหนัก 72 กิโลกรัม ส่วนสูง 172 เซนติเมตร ภูมิลำเนาอยู่สงขลา

อาการสำคัญ (Chief Complaint : CC) :

มีไข้สูง ไอมีเสมหะเขียวเจ็บหน้าอก ซึมลง อ่อนเพลีย

ประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบัน (Present illness : PI):

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการเพลีย เบื่ออาหาร รับประทานน้อยลงประมาณครึ่งหนึ่ง ญาติจึงนำส่งโรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่ง

2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ไปคลินิกตามแพทย์นัด ตรวจพบ serum creatinine 3.8 mg%

1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล มีไข้ ไอมีเสมหะ อ่อนเพลีย เบื่ออาหารและรับประทานไม่ได้ สำลักน้ำขณะดื่มน้ำ ชี้น้ำและสับสน ญาติจึงนำส่งโรงพยาบาลเอกชนแห่งเดิม หลังจากที่พักรักษาตัวอยู่ได้ 5 วัน ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ประกอบกับผู้ป่วยมีปัญหาทางการเงิน ญาติจึงนำส่งมารักษาต่อที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์

ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต (Past History : PH) :

เป็นโรคเบาหวาน มาประมาณ 20 ปี รับประทาน glibenclamide (glyburide) (5 mg) 1X1 pc, ตรวจน้ำตาล 2-3 ครั้งต่อปี พบว่า fasting blood sugar (FBS) ไม่เกิน 140 mg%

เป็นความดันโลหิตสูงมาประมาณ 20 ปี ควบคุมอาการด้วย metoprolol (100) 1X1 pc, amiloride + hydrochlorothiazide 1X1 pc ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับความดันโลหิต

เป็นโรคไตวายเรื้อรัง 10 ปี

เคยมีประวัติเดินทางไปแถบจังหวัดทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

ประวัติการใช้ยา (Medication History : MH) :

glibenclamide (5) 1x1 pc.,

metoprolol (100) 1x1 pc.,

amiloride + hydrochlorothiazide 1x1 pc.

ประวัติการแพ้ยา (Drug Allergy) :

ปฏิเสธการแพ้ยา อาหารและสารเคมี

ประวัติครอบครัว (Family History) :

ไม่เคยทราบ

ประวัติทางสังคม (Social History : SH) :

ไม่ดื่มเหล้า ไม่สูบบุหรี่

การตรวจร่างกาย (Physical Examination : PE) :

Vital sign : BT 36.9 C, BP 140/90, PR 90, RR 24, BW 72 kg.

HEENT:mild pale, no jaundice, mask face

Heart:normal S1S2, no murmur

Lung:crepitation both lungs, dullness on chest percussion, decreased breath sound

Abdomen:soft, not tender, active bowel sound, no hepatosplenomegaly

Extremities:no arm and leg oedema

GA : an old Thai man, look conscious but rather drowsiness

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory data) ที่สำคัญ :

Glucose 213 mg%

BUN 67 mg%

SCr 4.8 mg%

Na 130 mEq/L

K 4.3 mEq/L

Cl 99 mEq/L

HCO₃ 23 mEq/L

Ca 8.3 mg%

P 3.7 mg%

Albumin 2.8 g%

Hb 8.0 g%

Hct 23.5%

WBC 8.18x10³/min³

PMN 73.7

L 12.3%

M 9.8%

E 3.5%

B 0.7%

Platelet adequate

U/A within normal level

การวินิจฉัย (Diagnosis) : chronic renal failure (CRF), pneumonia

ตารางที่ 1 แสดงรายละเอียดเกี่ยวกับยาที่ผู้ป่วยได้รับขณะที่อยู่โรงพยาบาล

วันที่พักรักษาตัว	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
ชื่อยา																		
ISDN (10) 1x3 pc.	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
ASA (60) 1x1 pc.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
NaCl (1 gm) 1x3 pc.	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Folic acid 1x1 pc.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
FBC 1x3 pc.	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Simethicone 1x3 pc.	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Ceftazidime 1 gm IV q 12 hr.	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Mixtard 70/30 15 U ac เช้า	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Furosemide inj. 80 mg IV	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxacin 200 mg IV q 8 hr.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-
Ciprofloxacin 200 mg IV OD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Dexamethasone 4 mg IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3	3	2	-	-	-

ตัวเลขในตาราง หมายถึง จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยได้รับยานั้น ๆ ในแต่ละวัน
เครื่องหมาย - หมายถึง ผู้ป่วยไม่ได้รับยา

ตารางที่ 2 แสดงผลการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติขณะที่อยู่โรงพยาบาล

วันที่	1	2	4	6	8	9	10	12	13	14	15	16	18
ผลทางห้องปฏิบัติการ													
BT (36.8-39.1 C)	38.3	38.0	37.8	36.9	38.2	38.9	39.3	38.8	37.9	37.3	37.0	37.1	36.9
คลื่นหัวใจ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	มี	เพิ่ม	เพิ่ม	เพิ่ม	จางลง	จางลง	จางลง	ไม่พบ	ไม่พบ
WBC. (x10 ³ /mm ³)	10.9	-	-	8.18	-	-	-	6.84	-	-	6.4	-	-
Eosinophil (0-6)	4.3	-	-	3.5	-	-	-	8.9	-	-	5.2	-	-
อาการปวดข้อ	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	มี	มี	มี	ลดลง	ลดลง	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
น้ำหนัก (kg.)	72	72	71	71	72	72.5	71	71	70	69	70	70	71
BUN (mg%)	71	67	71	67	76	90	95	128	126	157	158	127	82
Creatinine (mg%)	4.9	5.5	5.1	4.8	5.6	6.4	7.2	9.2	9.6	10.2	9.7	7.5	5.3
CrCL (ml/min)	11.2	10.0	10.6	11.3	9.8	8.7	7.5	5.9	5.6	5.2	5.5	7.1	10.2
Intake (ml)	1500	800	1000	700	2400	2250	2050	1000	1300	1270	1158	1300	950
Output (ml)	2200	2600	1100	950	880	750	1000	1400	1400	1550	800	NA	800

ลำดับเหตุการณ์ของยาที่ได้รับและอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยรายนี้

ผู้ป่วยมาหาโรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่งด้วยอาการมีไข้สูง ไอมีเสมหะเขียว เจ็บหน้าอก ซึมลง อ่อนเพลีย ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นปอดบวม (pneumonia) ผู้ป่วยมีประวัติเป็นโรคเบาหวานและมีประวัติเดินทางไปจังหวัดในแถบภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ซึ่งมีความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยอาจติดเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* นอกจากนี้ creatinine clearance ของผู้ป่วยอยู่ในช่วง 6-15 มิลลิตรต่อนาที แพทย์จึงรักษาด้วยยา cefazidime โดยใช้ในขนาด 500 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 24 ชั่วโมง^{10,11} ส่วนยาอื่น ๆ ที่ใช้รักษาโรคไต โรคเบาหวานและโรคความดันนั้นผู้ป่วยยังคงได้รับตามปกติ

หลังจากได้รับ cefazidime ประมาณ 3-4 วัน พบว่า ไช้ลดลงจาก 38.3 เป็น 36.9 แสดงว่าเชื้อไวโคตยา cefazidime ผู้ป่วยจึงได้รับ cefazidime ต่อเนื่องไปอีก แต่เนื่องจาก ไช้ลดลงและอาการทางคลินิกอื่น ๆ ของผู้ป่วยดีขึ้น ประกอบกับผู้ป่วยมีปัญหาด้านการเงินญาติจึงนำส่งโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ผู้ป่วยยังคงได้รับ cefazidime

หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับ cefazidime ประมาณ 1 สัปดาห์ ผู้ป่วยมีอาการแสดงและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ ดังรายละเอียดต่อไปนี้ (ดูตารางที่ 1 และตารางที่ 2 ประกอบ)

วันที่ 8 ของการได้รับ cefazidime :

02.00 น. มีไข้ วัดได้ 38.2 C, BUN และ SCr เพิ่มขึ้นเป็น 76 mg% และ 5.6 mg% ตามลำดับ creatinine clearance ลดลงจาก 11.2 เป็น 9.8 ml/min มีการขับสารน้ำออกน้อยลงและน้อยกว่าปริมาณสารน้ำที่ได้รับ (intake 2400 ml, output 880 ml) และเวลา 23.00 น. มีผื่นจาง ๆ บริเวณแขนขา ลักษณะผื่นเป็นแบบ erythematous maculopapular rash มีการส่งเพาะเชื้อในเลือด (hemoculture)

วันที่ 9 ของการได้รับ cefazidime :

มีความผิดปกติมากขึ้นกล่าวคือ มีไข้สูงขึ้น

วัดได้ 38.9 C มีผื่นแดงชัดเจนมากขึ้น BUN และ SCr เพิ่มขึ้นเป็น 90 mg% และ 6.4 mg% ตามลำดับ ขณะที่ creatinine clearance ลดลงจาก 9.8 เป็น 8.7 ml/min การขับสารน้ำออกยังคงน้อยกว่าปริมาณสารน้ำที่ได้รับ (intake 2250 ml, output 750 ml) แขนขาบวม

วันที่ 10 ของการได้รับ cefazidime :

ผลการเพาะเชื้อในเลือด ไม่พบว่ามีเชื้อใด ๆ แต่ยังคงมีไข้สูงขึ้น วัดได้ 39.3 C มีผื่นแดงชัดเจนมากขึ้นและลามไปยังบริเวณลำตัว BUN และ SCr เพิ่มขึ้นเป็น 95 mg% และ 7.2 mg% ตามลำดับ ขณะที่ creatinine clearance ลดลงจาก 8.7 เป็น 7.5 ml/min (intake 2050 ml, output 1000 ml) แขนขาบวมมากขึ้น แพทย์จึงสั่งหยุดยา cefazidime เนื่องจากสงสัยว่ายานี้เป็นสาเหตุของความผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นประกอบกับผลการเพาะเชื้อในเลือดไม่ปรากฏว่าพบเชื้อใด ๆ

หลังจากหยุดยา cefazidime และให้การรักษาแบบประคับประคองประมาณ 1 สัปดาห์ พบว่าอาการแสดง และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ กลับเข้าสู่ปกติ และสามารถกลับบ้านได้ รวมระยะเวลาที่นอนพักรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล 18 วัน นับตั้งแต่วันที่ได้รับ cefazidime

วิจารณ์

ก่อนอื่นขอกล่าวถึงความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับ ARF และ AIN เพื่อให้เข้าใจได้ง่ายขึ้น

ARF^{1,2,3} เป็นกลุ่มอาการหรือภาวะที่หน้าที่ของไตลดลงอย่างรวดเร็ว โดยอาจเกิดร่วมกับการมีปัสสาวะน้อยกว่า 400 มิลลิตรต่อวัน (acute oliguric renal failure) หรือปัสสาวะลดลงแต่ยังคงมีปัสสาวะมากกว่า 800 มิลลิตรต่อวันหรือปัสสาวะปกติหรืออาจมากกว่าปกติ (acute non-oliguric renal failure) ภาวะไตวายเฉียบพลันอาจมีสาเหตุมาจากการเปลี่ยนแปลงการทำงานของหัวใจ หลอดเลือด ปริมาตรเลือด (prerenal failure) หรือการอุดตันการไหลของปัสสาวะ (postrenal failure) หรืออาจเกิดจากพยาธิสภาพในเนื้อไต (intrinsic renal failure) ในส่วน glomeruli,

tubules, interstitium หรือหลอดเลือด

AIN^{2,4,5,6,7,8} หมายถึง ภาวะไตวายเฉียบพลัน ชนิดหนึ่งที่เกิดจากการอักเสบของ interstitium โดยไม่มีพยาธิสภาพส่วนอื่นของไต แต่มักจะพบรวมกับการสูญเสียหน้าที่ของ tubules หาก AIN ที่เกิดขึ้นมีความรุนแรง บางครั้งจึงเรียกภาวะนี้ว่า ATIN อุบัติการณ์ที่แท้จริงยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน ทั้งนี้เนื่องจาก AIN ส่วนใหญ่หายไประหว่างการกำจัดสาเหตุ และให้การรักษาแบบประคับประคอง จากการประมาณการคาดว่าจะอยู่ในช่วง 3-14% ของภาวะไตวายเฉียบพลันทั้งหมด

AIN เกิดจากสาเหตุหลายประการ^{4,5,6} เช่น การติดเชื้อ มะเร็ง โรคทาง systemic เช่น SLE โรคของ glomeruli และยา ปัจจุบันมีการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างแพร่หลาย ทำให้อุบัติการณ์สูงขึ้นอย่างมาก ยาที่พบว่าเป็นสาเหตุของ AIN บ่อย ๆ คือ antibiotics เช่น beta-lactam antibiotics (penicillins, cephalosporins), sulfonamides, rifampicin และยาในกลุ่ม NSAIDs (หมายเหตุ : รายชื่อยาที่เป็นสาเหตุของ AIN แสดงในเอกสารแนบท้าย) ยาในกลุ่ม antibiotics ที่พบได้มากที่สุดคือ beta-lactam antibiotics เช่น penicillins, cephalosporins

กลไกการเกิด AIN^{4,5} ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับกลไกทางภูมิคุ้มกันแบบ cell-mediated immune response เป็นปัจจัยหลัก เนื่องจากตรวจพบ cellular infiltration ชนิด mononuclear cells และ T lymphocytes ร่วมกับการพบ granulomas ในชั้นเนื้อไตซึ่งเป็นลักษณะของ delayed-type hypersensitivity

ลักษณะทางคลินิก^{4,5} สามารถแบ่งได้เป็น 2 ส่วนคือ อาการที่บ่งบอกถึงการทำงานของไตที่ผิดปกติ และอาการแสดงนอกไตซึ่งเกิดจากปฏิกิริยาทางระบบภูมิคุ้มกัน อาการของไตทำงานผิดปกติอาจเป็นได้ทั้งชนิด oliguric หรือ non-oliguric ขึ้นกับสาเหตุ ความรุนแรง และระยะเวลาที่สามารถวินิจฉัยโรค อัตราการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine จะช้ากว่า ATN⁴ ประมาณ 33% ของผู้ป่วย AIN มี

อาการปวดเอวหรือปวดหลังเนื่องจากเนื้อไตบวมแล้วไปเบียดดัน renal capsule และ 10% มีปัสสาวะเป็นเลือด (gross hematuria)

ส่วนอาการแสดงนอกไตมีหลากหลาย^{4,5,8} ได้แก่ อาการที่บ่งบอกถึง hypersensitivity triad (ไข้ต่ำ ๆ หรือ ไข้สูงเป็นช่วง ๆ morbiliform หรือ maculopapular rash เมื่อกดบริเวณผื่นแดงสีจะจางลง มักเกิดขึ้นเร็วและหายเร็ว และอาการปวดข้อซึ่งมักจะมีอาการเพียงเล็กน้อย) บางรายอาจพบอาการอื่นนอกเหนือจาก hypersensitivity triad เช่น ตับอักเสบ (hepatitis) เม็ดเลือดแดงแตกง่าย (hemolysis) เกิดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ผื่นลอก (exfoliative dermatitis) กล้ามเนื้ออักเสบ (myositis) ต่อมม้ามเหลืองโต

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ^{4,5} พบ eosinophil ในเลือดสูงชั่วคราว อาจพบเม็ดเลือดขาวหรือเม็ดเลือดแดงหรือโปรตีนในปัสสาวะสูงกว่าปกติ พบการทำงานของท่อไตที่ผิดปกติคือ สูญเสียความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นและความสามารถในการดูดซึมเกลือแร่ หรือมีความผิดปกติอื่น ๆ ตามตำแหน่งของท่อไตที่ถูกทำลาย

การวินิจฉัยที่แน่นอน^{4,5} จะต้องทำโดยการตรวจพยาธิสภาพของชั้นเนื้อไตพบว่าไตมีขนาดใหญ่ขึ้นจากการบวมและการอักเสบใน renal cortex หรือระหว่าง renal cortex กับ renal medulla หากมีสาเหตุจากการติดเชื้อ นอกจากนี้ยังพบ interstitial infiltration ที่อาจมีลักษณะเป็นหย่อม (patchy) หรือกระจายทั่วไต (diffuse) ของ inflammatory cell เช่น mononuclear cells, lymphocytes, plasma cells และอาจจะพบ eosinophils โดยที่ glomeruli และ capillaries ปกติ

อย่างไรก็ตาม ไม่มีความจำเป็นต้องตรวจชั้นเนื้อไตในผู้ป่วยที่เกิด ARF ทุกราย เนื่องจาก ARF ส่วนใหญ่ที่เกิดขึ้นเป็นแบบ acute tubular necrosis (ATN) ซึ่งภาวะ ATN นี้สามารถใช้ลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการประกอบการวินิจฉัยโดยไม่ต้องทำการตรวจชั้นเนื้อไต และ

อาการจะดีขึ้นเมื่อสามารถหลีกเลี่ยงปัจจัยที่เป็นสาเหตุโดยรักษาแบบประคับประคอง⁴

ภาวะ AIN ก็เช่นกันแม้ว่าอาการแสดงทางคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะมีหลากหลายโดยไม่มีลักษณะเฉพาะของโรคขึ้นอยู่กับการที่ผู้ป่วยได้รับและการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยแต่ละราย⁵ แต่สามารถนำมาใช้ประกอบการวินิจฉัยร่วมกับประวัติการไตอย่างหนึ่ง AIN ส่วนใหญ่จะกลับเข้าสู่ภาวะปกติหลังจากหยุดยาประมาณ 1-2 สัปดาห์ ดังนั้นความจำเป็นในการตรวจชิ้นเนื้อไตจึงน้อยลง ดังนั้นเหตุผลที่ไตประกอบการวินิจฉัยว่า AIN เกิดจากยาประการแรกก็คือ ภาวะไตวายเฉียบพลันเกิดขึ้นหลังจากได้รับยา และมีไตเกิดขึ้นมาใหม่หลังจากที่ไตจากการติดเชื้อลดลงแล้ว⁵ ร่วมกับการมีลักษณะของ hypersensitivity reaction ได้แก่ ไข้ ผื่น และ eosinophilia หรือมีอาการปวดข้อ ประการที่สองคือ ภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดขึ้นไม่สามารถอธิบายได้ด้วยสาเหตุอื่นเช่น prerenal หรือ postrenal failure รวมทั้งไม่พบสาเหตุของการเกิด ATN เช่น ไตขาดเลือด ได้รับสารที่เป็นพิษต่อไต เป็นต้น⁴

การพยากรณ์โรคมักจะดีหากทราบสาเหตุของโรคและให้การรักษาแบบประคับประคอง^{4,5} การหยุดยาที่เป็นสาเหตุ จะทำให้ภาวะ AIN กลับสู่ปกติ แต่บางรายการฟื้นตัวของไตอาจไม่สมบูรณ์ โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วยที่มีโรคไตบกพร่องมาก่อน¹² นอกจากนี้ยังพบว่ามีการ cross reaction ในการเกิด AIN ระหว่างยาในกลุ่ม beta-lactam antibiotics ด้วยกันเช่น penicillins กับ cephalosporins⁴ การวิเคราะห์และประเมินความสัมพันธ์ระหว่าง cefazidime กับ AIN ในผู้ป่วยรายนี้

รายละเอียดเกี่ยวกับอาการ อาการแสดง และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของภาวะ AIN ที่เกิดขึ้นหลังจากใช้ cefazidime ในผู้ป่วยรายนี้มีดังนี้

หน้าที่ของไตลดลงอย่างรวดเร็ว⁴: เกิดเป็นภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดจาก beta-lactam antibiotics ส่วนมากเป็นแบบ non-oliguric ผู้ป่วยจะมีอา-

การผิดปกติหลังจากได้รับยาประมาณ 10-20 วัน (แต่อาจขึ้นได้ตั้งแต่ 2-60 วัน) สำหรับผู้ป่วยรายนี้เกิดอาการหลังจากใช้ยาประมาณ 1 สัปดาห์

ไข้⁴: เป็นอาการสำคัญที่ช่วยในการวินิจฉัยกล่าวคือ ผู้ป่วยจะมีไข้เกิดขึ้นซ้ำอีกหลังจากไข้ที่เกิดจากการติดเชื้อลดลงแล้ว ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยรายนี้ หลังจากใช้ยา cefazidime ได้ประมาณ 1 สัปดาห์เช่นกัน

Hypersensitivity⁴: พบ triad กล่าวคือ มีไข้ ผื่น และ eosinophilia หรือปวดข้อ ซึ่งพบได้ประมาณ 40-80% สำหรับผู้ป่วยรายนี้พบทั้งไข้ ผื่น ปวดข้อ และ eosinophilia หลังจากได้ cefazidime ประมาณ 1 สัปดาห์

อาการปวดข้อ⁴: พบประมาณ 15-20% ผู้ป่วยบ่นปวดข้อหลังจากใช้ cefazidime 9 วัน เมื่อพิจารณาแล้วไม่พบสาเหตุอื่นที่ทำให้ปวดข้อ

ภาวะดังที่กล่าวมาทั้งหมดเกิดหลังจากการได้รับ cefazidime ประมาณ 1 สัปดาห์ และดีขึ้นอย่างช้า ๆ จนกระทั่งกลับสู่ภาวะปกติหลังหยุดยา cefazidime ได้ประมาณ 10 วัน

สรุป

จากข้อมูลที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นได้ว่า อาการ อาการแสดงทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเขาได้กับ acute interstitial nephritis (AIN) ที่เกิดขึ้นหลังจากการใช้ cefazidime ซึ่งเป็นยาที่ผู้ป่วยได้รับเพิ่มเติมจากยาที่ใช้อยู่เดิมหลังจากใช้ cefazidime ประมาณ 1 สัปดาห์ ผู้ป่วยมีไข้ ผื่น ปวดข้อ eosinophilia หน้าที่ของไตเสื่อมลงหลังจากหยุด cefazidime ซึ่งเป็นยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุของ AIN รวมถึงการรักษาแบบประคับประคองพบว่าอาการต่าง ๆ กลับสู่ภาวะปกติดังเดิม ดังนั้น cefazidime น่าจะเป็นสาเหตุของ AIN ในผู้ป่วยรายนี้มากที่สุด แม้ว่าจะมีรายงานน้อยมากเกี่ยวกับการเกิด AIN จากยานี้ (น้อยกว่า 1%) ก็ตามและผลการประเมินความสัมพันธ์ระหว่าง cefazidime กับ AIN ด้วย Naranjo's algorithm พบว่าอยู่ในระดับน่าจะใช่ (probable)

เอกสารอ้างอิง

1. Brady HR, Brenner BM, Clarkson MR, et al. Acute renal failure. In: Brenner BM. ed. The Kidney. Sixth edition. Philadelphia U.S.A. : W.B.Saunders Company, 2000 : 1201-62
2. สมชาย เอี่ยมอ่อง, ธนวัฒน์ ไตสุโขวงส์ และอดิษฐ์ ทัศนรงค์. Overview of acute renal failure and acute tubular necrosis. ใน : สมชาย เอี่ยมอ่อง (บรรณาธิการ). Nephrology. พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพมหานคร: Text and Journal Publication, 2543 : 1111-1144
3. Anderson RJ and Schrier RW. Acute renal failure. In : Schrier RW, Gottschalk CW, eds. Diseases of the Kidney. Sixth edition. Boston U.S.A. : Little Brown and Company, 1997 : 1069-113
4. เติลศักดิ์ กาญจนบุษย์ และสมชาย เอี่ยมอ่อง. Acute interstitial nephritis. ใน : สมชาย เอี่ยมอ่อง (บรรณาธิการ). Nephrology. พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพมหานคร: Text and Journal Publication, 2543 : 1203-1222
5. Cruz DN and Perazella MA. Drug-induced acute tubulointerstitial nephritis : The clinical spectrum. Hospital Practice 1998 (Feb.) : 15 : 151-164
6. Grunfeld JP, Kleinknecht D, and Droz, D. Acute interstitial nephritis. In : Schrier RW, Gottschalk CW, eds. Diseases of the Kidney. Fifth edition. Boston U.S.A. : Little Brown and Company, 1993 : 1331-53
7. Brophy, DF. Renal disorders. In : Koda-Kimble MA, and Young LY, eds. Applied therapeutics : The clinical use of drugs. Seventh edition. Maryland U.S.A. : Lippincott Williams & Wilkins, 2001 : 29, 1-29,23
8. Fillastre JP, Legallicier B, Godin M, et al. Interstitial nephropathies of toxic or drug origin. New causes, New prospects. Press Med 1997 (Mar 29) ; 26 (10) : 477-84
9. พรรณพิศ สุวรรณกุล. ภาวะติดเชื้อกับโรคเบาหวาน. ใน : วิชา ศรีมาคา (บรรณาธิการ). การดูแลรักษาผู้ป่วยเบาหวาน. พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพมหานคร : โรงพิมพ์ ยูนิตี พับลิเคชัน, 2541 : 126-129
10. McEvoy GK. AHFS Drug Information. Bethesda, MD : American Society of Health-System Pharmacists, 1999 : 180-190
11. วิศิษฎ์ อุดมพานิชย์. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไตปอดบวม. ใน : วิชา ศรีมาคา (บรรณาธิการ). Clinical Practice Guideline ทางอายุรกรรม. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร : โรงพิมพ์ ยูนิตี พับลิเคชัน, 2542 : 31-37
12. Alexopoulos E. Drug-induced interstitial nephritis. Ren fail 1998 (Nov.) ; 20 (6) : 809-19
13. Lacy CF, Armstrong LL, Ingram NB, et al. Drug Information Handbook. Sixth edition. Hudson, Ohio : Lexi-comp, 1998-99 : 237-238

ภาคผนวก

รายชื่อยาที่เป็นสาเหตุของ AIN^{4,5,7,13}**Antibiotics :****Penicillins and derivatives**

Amoxycillin
Ampicillin
Carbenicillin
Methicillin
Nafcillin
Oxacillin
Penicillin
Piperacillin

Cephalosporins

Cefaclor
Cefotaxime
Cefoxitin
Ceftazidime
Cephalexin
Cephalothin
Cephradine

Sulfonamides

Co-trimoxazole

Anti-TB drugs

Ethambutol
Isoniazid (INH)
Rifampin

Tetracycline

Minocycline

Quinolones

Ciprofloxacin
Norfloxacin
Ofloxacin

Macrolides

Azithromycin
Erythromycin

Other antibiotics

Acyclovir
Gentamicin
Lincomycin
Nitrofurantoin
Piromidic acid
Polymyxin sulfate
Spiramycin
Teicoplanin
Vancomycin

NSAIDs :

5-aminosalicylic acid
Alclofanac
Aspirin
Benoxaprofen
Clometacin
Diclofenac
Diflunisal
Fenclofenac
Fenoprofen
Ibuprofen
Indomethacin
Ketoprofen
Mefenamic acid
Naproxen
Niflumic acid
Phenazone
Phenylbutazone
Piroxicam
Pirprofen
Salicylazosulfapyridine
Sulindac
Tolmetin
Zomepirac

Others :

Ajmaline
Allopurinol
Amphetamine
Azathioprine
Bethanidine
Bismuth salts
Captopril
Cimetidine
Clofibrate
D-penicillamine

Other drugs :**Analgesics**

Aminopyrine
Antrafenin
Floctafenin
Glafenin
Paracetamol
Sulfinpyrazone

Anticonvulsants

Carbamazepine
Diazepam
Diphenylhydantoin
Phenobarbital
Phenytoin
Valproic acid

Diuretics

Bendrofluzide
Chlorazanyl
Chlorthalidone
Furosemide
Thiazides
Tienilic acid
Triamterene

Gold salts
Herbal medicines
Interferon-alpha
Methyldopa
Omeprazole
Para-aminosalicylic acid
Phenindione
Radiocontrast media
Ranitidine
Warfarin sodium

CASE REPORT :

Dapsone Syndrome

นพ.ธนกรณ์ หาญสมบูรณ์* ภาญ.อินทรีรา วงศ์อัญมณีเสถียร**

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 19 ปี มีไข้สูง 4 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล ไอ เจ็บคอ ปวดศีรษะ ไข้สูง ปวดตามข้อมือทั้ง 2 ข้าง ไปรักษาที่คลินิกใกล้บ้าน และได้ยามารับประทาน แต่อาการไม่ดีขึ้นจึงมาโรงพยาบาล แพทย์วินิจฉัยเบื้องต้นว่าอาจจะเป็นหัด ร่วมกับตับอักเสบหรือปวดบวม

ประวัติปัจจุบัน

ไข้สูง 40.5 เซนเซียส ปวดศีรษะ เจ็บคอ ไอ อ่อนเพลีย รับประทานอาหารไม่ได้ คลื่นไส้ อาเจียน หน้ามืดจะเป็นลม แน่นหน้าอก ก่อนหน้านี้ไปรักษาที่คลินิกในต่างจังหวัด ได้ยามารับประทานคือ paracet (500 มก.) 1x4, Brufen 1x4, Dextromethophan 1x3, Motilium 1x3, Atarax 1x3 หลังรับประทานยาแล้วไม่ดีขึ้น อ่อนเพลียมากขึ้น อาเจียน รับประทานอาหารไม่ได้ จึงมาโรงพยาบาล

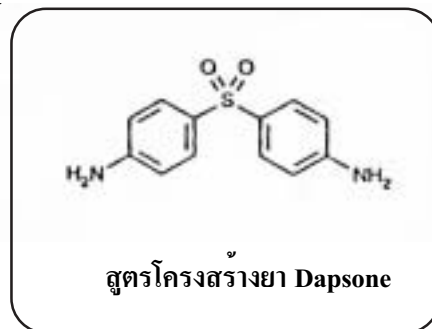
ประวัติในอดีต

3 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ได้ไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลแห่งหนึ่งในกรุงเทพฯ ได้ยามา 3 ชนิด คือ doxycycline 1x2 หลังอาหาร เช้าเย็น, dapsone (DDS) 100 mg 1x1 ก่อนนอน และยาทารักษาผิว

4 วันก่อนมาโรงพยาบาล กลับบ้านต่างจังหวัดที่โคราช แล้วมีไข้สูงพร้อม ๆ กับมีผื่นขึ้น เจ็บคอ ไอ ปวดศีรษะ แน่นหน้าอก หายใจขัด หน้ามืดจะเป็นลม อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน แพทย์วินิจฉัยเบื้องต้นว่าอาจจะเป็นหัด ได้ยามารับประทาน อาการไม่ดีขึ้น จึงกลับมากรุงเทพฯ และเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในตึกอายุรกรรมหญิง โรงพยาบาล

เกิดสิน เพราะเคยมีประวัติการรักษาที่โรงพยาบาลนี้ ผลการตรวจร่างกายทั่วไปและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

อุณหภูมิเรกัรบ ไข้สูง = 40.5 เซนเซียส ชีพจร = 107 ครั้ง/นาที หายใจ = 20 ครั้ง /นาที ความดันโลหิต = 98/ 50 มม.ปรอท หัวใจปกติ, right lower lung crepitation อาการเรกัรบรู้สึกตัวดี ปวดศีรษะ มีผื่นแดงขึ้นบริเวณแขนขาหน้า และตามตัวคล้ายหัด ไอ เหนื่อย ปวดตามข้อมือทั้ง 2 ข้าง อ่อนเพลีย ไม่มีแรง เบื่ออาหาร ไม่มีประวัติแพ้ยา แต่มีประวัติแพ้ผื่นคันง่าย และแพ้เครื่องสำอาง ผลทางห้องปฏิบัติการ ระดับค่า Hb,HCT,BBC ต่ำ ค่า WBC สูง พบค่า weil felix titer สูง ค่า eosinophil และ basophil สูง ค่าการทำงานของไตและค่าน้ำตาลในเลือดปกติ ค่า albumin ต่ำ ค่าการทำงานของตับทั้ง direct bilirubin, indirect bilirubin,AST(SGOT),ALT(SGPT) และค่า LDH สูง แต่ค่า alkaline phosphatase ปกติ ค่าการติดเชื้อไวรัสบีได้ผลลบต่อหัด (IgG ต่อ Measles positive) ตามตารางที่ 1,2 และกราฟที่ 1,2,3,4



** โรงพยาบาลเลิดสิน กรุงเทพมหานคร

ตารางที่ 1 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของระบบเลือด

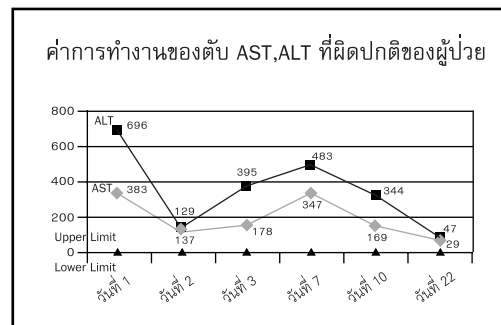
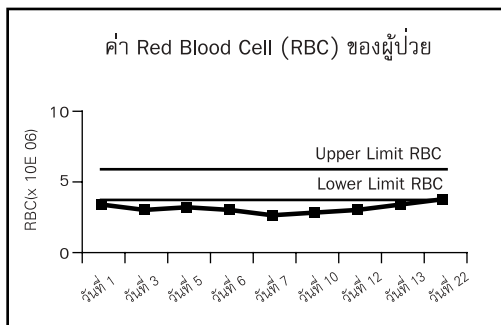
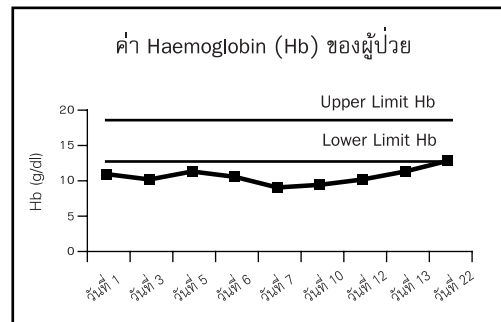
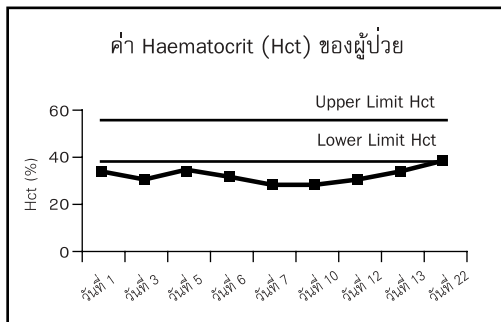
ค่าที่ตรวจ	วันที่ 1	วันที่ 3	วันที่ 5	วันที่ 6	วันที่ 7	วันที่ 10	วันที่ 12	วันที่ 13	วันที่ 15	วันที่ 22
									discharge	followed up
Hb (12.20-18.10)g/dl	10.3	9.63	10.2	9.35	8.82	8.96	10.1	10.8		11.7
Hct (37.70- 53.70)%	31	28.5	29.9	27.2	25.5	25.1	29.4	31.2		36.9
RBC(4.04-6.13) x10 ⁹ /w/l	3.61	3.28	3.45	3.14	2.96	3.10	3.49	3.70		3.96
WBC (4.60-10.20)percbm	30700	19.600	29.900	28.500	25.800	17.100	5.79	6.580		8.40
Segmented(37.00-80.00)	38.7	37.7	39.4	41	35.6	33.4	47.3	30		32.9
Lymphocytes(10-50)	40.7	34.7	26.4	23.4	27	21.1	19.2	44.5		43.5
Monocytes(0-12)	14.9	11	9.43	7.63	10.9	6.55	6.85	10.3		11
Eosinophil(0-7)	4.94	13.6	22.7	25.6	25.5	36.1	24.2	12.4		11.3
Basophil(0-1)	0.793	3.01	2.08	2.42	1.02	2.82	2.42	2.78		1.3
Platelet(142,000-	-	223000	327000	384000	398000	579000	391000	477000		328000
ESR/UL(0.00-20.00)	-	-	21	-	-	-	-	-	-	-
Weil felix test										
Proteus OX2 =1: (<1:80)			1:160							1:80
Proteus OX19 =1: (<1:80)			1:320							1:80
Proteus OXK =1: (<1:80)			1:20							1:40

ตารางที่ 2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ค่าที่ตรวจ	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3	วันที่ 7	วันที่ 10	วันที่ 12	วันที่ 15	วันที่ 22
							discharge	followed up
FBS(90-110)	-	-	-	-	72	-	-	-
BUN (6-18)	18.2	16.2	-	-	8.4	3.8	-	-
Cr (0.60-1.60)	0.83	0.82	-	-	0.91	0.91	-	-
Alb(3.5-5) gm%	3.4	1.18	2.7	2	2.3	2	-	4
Glob(2.3-3.5)gm%	2.4	4.75	-	-	3.8	-	-	4
IDB(0.00-1.00)mg/dl	1.66	-	0.44	1.33	2.77	1	-	0.08
DB(0.00-0.30)mg/dl	6.41	-	6.46	9.45	7.52	9	-	0.76
AST(SGOT)(5-40)u/l	383	137	178	347	169	-	-	29
ALT(SGPT)(5-40)u/l	696	129	395	483	344	-	-	47
Alk phosphatase (45.00-150.00)u/l	141	137	160	205	196	-	-	94
Na (135-148)	130.4	129	-	131.6	134.2	134.2	-	-
K (3.70-5.30)	4.4	3.83	-	3.73	3.97	4	-	-
Cl (98-106)	95	95	-	104	97	-	-	-

ตารางที่ 2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ(ต่อ)

ค่าที่ตรวจ	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3	วันที่ 7	วันที่ 10	วันที่ 12	วันที่ 15 discharge	วันที่ 22 followed up
CO2 (25-32)	21.6	21.3		24.5	23.5	-	-	-
PT(prothrombin time) (11.6) วินาที	-	11.8	-	-	21.8	-	-	-
PTT (29.5) วินาที	-	29.5	-	-	41.5	-	-	-
ANA titer	-	-	-	neg	-	-	-	-
LDH (114- 240) u/l	-	-	1465*	-	-	-	-	177
HbsAg, Anti - HBc IgM, Anti-HAV IgM				neg				
IgG Measles	positive							



บทนำ

Dapsone (diaminodiphenyl sulfone) ใช้ในการรักษาโรคเรื้อรัง^(1,2,3) มาตั้งแต่ปี ค.ศ 1940 และยังใช้ในการรักษาโรคมาเลเรีย^(4,5) ปัจจุบันนำมาใช้ในการรักษา Pneumocystic carinii pneumonia (PCP) ในผู้ป่วยโรคเอดส์^(6,7) ซึ่งกลไกในการรักษาโรคเหล่านี้ยังไม่ทราบแน่ชัด

ตั้งแต่ปี ค.ศ1950 ได้มีการนำเอา Dapsone มารักษาการอักเสบที่ผิวหนังที่คิดเชื่อที่ผิวหนัง

(non infectious inflammatory disease) เช่น dermatitis herpetiformis^(8,9,10) และในปัจจุบันแพทย์เฉพาะทางผิวหนังก็สนใจคุณสมบัติของ Dapsone ในการลดการอักเสบและกดภูมิคุ้มกันของร่างกายมากกว่าคุณสมบัติในการทำละลายเชื้อได้หลายชนิด เช่น Streptococci, Staphylococci, Gonococci, Pneumococci, Mycobacterium leprae, tuberculosis และเชื้ออื่นๆ^(1,11,12)

มีการนำ Dapsone มาใช้ในการรักษาผิวหนังเป็นเวลานานแล้ว โดยจะใช้ในกรณีที่มีการอักเสบเช่น

nodulocystic และ inflammatory acne แม้จะไม่มีกร
องในตำราทางการแพทย์ถึงข้อบ่งใช้ของ Dapsone
ในการรักษาสิว แต่ก็มีการศึกษาในรายงานหลาย ๆ
แห่งที่อ้างถึงผลของการใช้ยาในการรักษาสิว
ซึ่งผลการศึกษพบว่าการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดอื่น ๆ
จะได้ผลดีในการรักษาสิวมากกว่า Dapsone⁽¹³⁾ และ
เมื่อเทียบการใช้ Dapsone กับ retinoic ในประ
สิทธิภาพการลดการทำงานของต่อมไขมันและการ
มาเชื่อมพบว่า Dapsone จะให้ผลดีน้อยกว่า retinoic⁽¹⁴⁾
ดังนั้นตั้งแต่ต้นปี ค.ศ 1980 จึงนิยมใช้ retinoic ในการ
รักษาสิวแทน Dapsone จนถึงปัจจุบัน

เป็นที่น่าสังเกตว่าพบรายงานอาการไม่พึง
ประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction) Dap
sone ในการรักษาสิวเพิ่มมากขึ้น^(15,16,17,18,19) ในช่วง
ที่มีการนำยาดังกล่าวมารักษาสิวและเกิดขึ้นในหลาย ๆ
ระบบของร่างกาย (multiorgan system) เช่น เกิด
ตับอักเสบ (hepatitis) ตัวเหลือง (jaundice) ตาเหลือง
(icterus) มีไข้สูง (fever) หน้าบวม (facial edema) ผื่น
(a generalized papulopustular or exanthematous
eruption) ต่อมน้ำเหลืองอักเสบ (lymphadenopathy) eosi
nophilia ซึ่งมักเกิดช่วง 3-6 สัปดาห์หลังจากได้รับยา
ในครั้งแรก^(18,19) ซึ่งเรียกว่า “sulfone syndrome” หรือ
“dapsone syndrome” ดังนั้นถึงแม้ว่ายาจะเป็นยา
ที่ดีแต่ก็พบอาการไม่พึงประสงค์มากมาย ดังนั้นการ
ใช้ยาดังนี้ในการรักษาสิวจึงเริ่มลดลง ทั้งนี้สาเหตุ
การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา Dapsone ก็เกิด
ขึ้นได้จากหลายปัจจัย เช่น เกิดจากเภสัชวิทยาของยา
จากขนาดของยาที่มากเกินไป หรือเกี่ยวกับความไว
ของแต่ละบุคคล⁽²⁰⁾

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้เกิด “dapsone syndrome” หรือ
“sulfone syndrome” เป็น systemic reaction จากยา
โดยมีไข้สูงและมีการแพ้ในหลายอวัยวะ (multi
organ hypersensitivity) อาการแพ้เกิดในช่วงเวลา
หลังจากได้ยาครั้งแรกประมาณ 2-6 สัปดาห์ จากทฤษฎี
พบว่าถ้าได้รับยานั้นอีกในครั้งต่อไป จะเกิดอาการ

แพ้อีกใน 1 วัน อาการสำคัญ ๆ ได้แก่ มีไข้สูง ไม่
สบาย หลอดลมอักเสบ ต่อมน้ำเหลืองที่คอหรือที่
อื่น ๆ โต ผู้ป่วยร้อยละ 85 จะมีผื่นขึ้นรวมทั้งอาการไข้
ไอ คล้ายคลึงกับโรคหัด ซึ่งอาจจะทำให้การวินิจฉัย
โรคผิดพลาดได้ และผู้ป่วยรายนี้มีค่า IgG ต่อ
Measles positive แสดงว่าผู้ป่วยเคยเป็นหัดมานาน
แล้ว อาการผื่นแพ้อาจจะมีหลายรูปแบบ เช่น exan
thematous eruption, exfoliative dermatitis, pustular
folliculitis, erythema multiforme, Steven Johnson
Syndrome (SJS) และ Toxic Epidermal Necrolysis
(TEN) แต่ผู้ป่วยรายนี้เกิดแบบ exanthematous erup
tion และต่อมามีการหลุดลอกของผิวหนัง (exfolia
tive dermatitis)

ในตอนเริ่มแรกมักจะมีความคิดปกติของ
ระบบเลือดคือ lymphocytosis ตามด้วยมีค่า eosino
phil สูงแล้วเปลี่ยนเป็น thrombocytopenia, agranu
locytosis หรือ aplastic anemia

ในผู้ป่วยรายนี้จะเกิด methemoglobinemia
โดยมีค่า Hb, Hct, RBC ต่ำ ปวดศีรษะ หน้ามืด
ตาลาย แขนงอก คลายจะเป็นลมและสีผิว
ออกคล้ำ ๆ

ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะมีความผิดปกติ
ที่ตับ ส่วนอวัยวะอื่นๆ เช่น ไต ระบบประสาทส่วน
กลาง ระบบทางเดินอาหาร ตับอ่อน และปอด
อาจจะมีผลกระทบน้อยกว่า

ผู้ป่วยรายนี้เกิด hepatotoxic โดยมีความค่า liver
function test มากผิดปกติจัดเป็น hepatocellular
damage ซึ่งดูจากค่าการทำงานของตับจากตารางที่ 2

รายงานในต่างประเทศ อาจจะมีคนไข้กลุ่ม
เล็กที่เกิดการอักเสบของต่อมไทรอยด์หรือเกิด hyper
thyroidism ภายใน 2 เดือนหลังเกิดการแพ้ยาจากนั้น
อีกหลายเดือนต่อมาผู้ป่วยจะกลับเป็น hypothy
roid แทน

การวินิจฉัย dapsone syndrome ดูจากการเกิด
ผื่น โดยอาจจะมีการติดเชื้อแบคทีเรียหรือไวรัสร่วมด้วย
เกิด lymphoma และมีการแพรุนแรงที่มีค่า eosinophil สูง

(eosinophilic syndrome) ในเบื้องต้นแพทย์ไม่ได้คิดว่าผู้ป่วยรายนี้แพ้ยา เนื่องจากการชักประวัติไม่ละเอียดและผู้ป่วยไม่ได้บอกแพทย์ว่ารับประทานยาอะไรอยู่ ผู้ป่วยเองก็ไม่ได้คิดว่ายาที่รับประทานอยู่จะทำให้เกิดอาการเช่นนี้ รวมทั้งแพทย์อาจจะพบผู้ป่วยลักษณะนี้ได้ไม่บ่อยนัก จึงทำให้การวินิจฉัยผิดพลาดและผู้ป่วยมีอาการแย่ลง โดยหนาบวมหลังจากที่ได้รับยาฉีด ampicillin 1 กรัมทุก 6 ชั่วโมง ใน 5 วันแรกเพื่อรักษาการติดเชื้อและอาการไข

ตามทฤษฎีการรักษา “dapsone syndrome” ควรหยุดยาที่เป็นสาเหตุและให้ systemic corticosteroid 1-2 มก/กก/วันทันที ถ้าอาการรุนแรงก็ควรให้ยาแก้แพ้ antihistamine และ ยาทา (topical steroid)^(21,22)

การเกิดกลุ่มอาการนี้ นอกจากจะเกิดจากยาในกลุ่มที่มี sulfone group หรือ Dapsone แล้วยาในกลุ่มอื่น ๆ ที่มีโครงสร้างไม่เหมือนกันก็อาจเกิดการแพ้ลักษณะนี้ได้เช่นเดียวกัน เช่น phenytoin, carbamazepine, cimetidine, allopurinol, trimethoprim-sulfamethoxazole, minocycline, procabazine, laotrigine และ terbinafine ปัจจุบันได้มีการประชุมตกลงกันในการที่จะเปลี่ยนชื่อกลุ่มอาการที่เกิดนี้เป็น DRESS syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) หรือ DIDMOHS (drug induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome) เพื่อกันการสับสนว่ามีใดเกิดแต่เฉพาะจากยา Dapsone หรือยาในกลุ่มที่มี sulfone group เท่านั้น แต่ยังไม่มีการรับรองการไขข้อนี้อย่างเป็นทางการในขณะนี้⁽²³⁾

ในการประเมินผู้ป่วยรายนี้ครั้งแรกมียาที่สงสัยว่าทำให้เกิดการแพ้ 2 ตัวคือ Doxycycline และ Dapsone แต่ผู้ป่วยรายนี้มีประวัติการแพ้ Doxycycline โดยไม่มีอาการแพ้แต่อย่างใด ดังนั้นการเกิดอาการแพ้ครั้งนี้จึงน่าจะเกิดจากความไวของตัวเอง (hypersensitivity) ซึ่งอาจเป็นความผิดปกติทางกรรมพันธุ์ในการทำลายยาโดยขบวนการ N-acetylation และ N-hydroxylation ซึ่งจะทำลาย metabolite ด้วยเอนไซม์ CYP 450 ในรูปแบบ CYP 3A4, CYP2C/2C/11 และ CYP1A ที่ตับ จึงเกิดตับอักเสบขึ้น^(24,25,26)

ช่วงระยะเวลาที่เกิดและอาการทางคลินิกสอดคล้องตามทฤษฎีที่มีผู้รายงานไว้ คือมีผลต่อระบบอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายหลายระบบ ได้แก่ ผิวหนัง มีผื่นแบบ exanthematous rash คลายหัดในตอนแรก และหลุดลอกซึ่งเป็นลักษณะของ exfoliative dermatitis ที่ปอดมีอาการไอ และอาจจะมีการติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ rickettsia เนื่องจาก Dapsone จะกดภูมิคุ้มกันของร่างกายจึงอาจเกิดการติดเชื้อได้ง่าย เมื่อพิจารณาว่า weil felix test^(27,28) ซึ่งเป็น specific rickettsia antibodies test พบว่ามีค่าสูง ดังนั้นแพทย์จึงให้ยา antibiotic ที่เฉพาะเจาะจงเช่น ciprofloxacin 200 มก. ทุก 12 ชม. ประมาณ 5 วัน ไขจึงเริ่มลดลง

สรุป

หลังจากอาการทางคลินิกของผู้ป่วยดีขึ้น แพทย์ให้ผู้ป่วยกลับบ้านในวันที่ 15 ของการรักษา และนัดมาติดตามผล ปรากฏว่าการทำงานของตับ และ albumin กลับสู่ปกติ อาการไอลดลงและระบบเลือดดีขึ้น

ผู้ป่วยรายนี้เกิด dapsone syndrome จากยา Dapsone ในการรักษาสิว ซึ่งจากการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยากับอาการไม่พึงประสงค์โดยใช้แบบประเมิน Naranjo's algorithm พบว่ามีความสัมพันธ์ในระดับน่าจะใช่ (probable) ได้จากการประเมินเป็นคะแนนเท่ากับ 7 โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ในหลายอวัยวะได้แก่ ทางผิวหนัง (skin) ตับ (liver) ทางเดินหายใจ (pulmonary system) ระบบเลือด (hematologic system) เป็นต้น ถ้าหาสาเหตุหรือสมมติฐานของอาการที่เกิดขึ้นไม่พบ ผู้ป่วยอาจถึงกับเสียชีวิตได้ ดังนั้นการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องแม่นยำจึงเป็นสิ่งจำเป็น รวมทั้งการซักประวัติ การให้ยาหรือการแพ้ยาของผู้ป่วยก็เป็นข้อมูลที่สำคัญ ดังนั้นการทำงานเป็นทีมของบุคลากรทางการแพทย์ ไม่ว่าจะเป็นแพทย์ พยาบาล เภสัชกร และบุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ จึงเป็นสิ่งจำเป็นและสำคัญในการแก้ไขเพื่อดูแลผู้ป่วยร่วมกันให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจและเพื่อคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Doull.Sulfone therapy of leprosy.Background,early history and present status .Int J Lepr Other Mycobact Dis 1963;31:143-160
2. Wozel G.The Story of sulfones in tropical medicine and dermatology.Int J Dermatol 1989;28;17-21
3. Shepard C .Leprosy today.N Engl J Med 1982;307:1640-1641
4. Chiodini P.The Chemoprophylaxis of malaria .Jantimicrob chemother 1987;20:297-302
5. Powell R,DeGowin P,Eppes R, Mcnamara J,CarsonP.The antimalarial and hemolytic properties of 4,4-diaminodiphenylsulfone (DDS).int J Lepr Other mycobact Dis 1967: 35 : 590 - 604
6. Lee B,Medina I,Benowitz N,et al .Dapsone,trimethoprim and Sulfamethoxazole plasma level during treatment of pneumocystic carinii pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDs).Evidence of drug interactions. Am Intern Med 1989;110:606-611
7. Hughes W, Smith B.Efficacy of diaminodiphenylsulfone and other drug in murine pneumocystic carinii pneumonitis, Antimicrob Agents Chemother 1984;26:436-440
8. Bernstein J,loring A.Sulfonamides and sulfones in dermatologic therapy.Int J dermatol 1981;20:80-88
9. Lang P.Sulfones and sulfonamides in dermatology today : J Am acad Dermato 1979;1:479-492
10. Lorince A,Pearson R.Sulfapyridine and sulfone drugs in dermatology. Arch dermatol 1962;85:42-56
11. Pohls P.Die chemotherapeutische Wirksamkeitdes 4,4-diaminodiphenylsulfones .und seiner Derivate.Angen Chem 1949; 61:188-190
12. Heitz B,Nitti F,Trefouel J.Note prelimiaire surl action de lapara-diacetyl-aminodiphenyl sulfone(1399F) dans la blennorrhagic .Bull Soc Franc Dermatol Syphilol 1937;44:1889
13. Ross C.Treatment of acne vulgaris with dapsone .Br J dermatol 1961;73:367-370
14. Prendi ville Jlogan R,Russel-Jones R. A comparison of dapsone with 13-cis retinoic acid in the treatment of nodular cystic acne.Br J.dermatol,1988;13:67-71
15. Corp C, ghishan F. The sulfone syndrome complicated by pancreatitis and pleural effusion in adolescent receiving dapsone for treatment of acne vulgaris,J pediatr Gastroenterol. Nutr 1998;26:103-105
16. Endre Z ,Charles worth J,Mac donall G,Wood bridgel.Successful treatment of acute dapsone intoxication using charcoal hemoperfusion.Aust NZJ Med 1983;13:509-512
17. Tomecki K,Catalano C .Dapsone hypersensitivity .The sulfone syndrome revisited .Arch Dermatol 1981;117:38-39
18. Stone S,goodwinR,Dapsone -induced Jaundice.Arch Neurol 1977;34:644-646
19. Koller W,Gehlmann L,Malkinson F,Davis F.Dapsone-induced Jaundice.Arch Neurol 1977;34:644-646
20. Prussick R,Shear NH.Dapsone hypersensitivity syndrome. J Am Acad dermatol.1996;35:346-349.Medline
21. Knowles SR,Utrecht J ,Shear NH. Idiosyncratic drug reactions : the reactive metabolite syndromes.Lancet. 2000; 356 : 1587-1591
22. Knowles SR,Shapiro L, Shear NH. Serious adverse reactions induced by minocycline .Arch Dermatol.1996;132:934-939
23. Richard D,Sontheimer ,KarenR.Houpt,DIDMOHS:A proposed Consensus Nomenclature for the Drug-Induced Delayed Multiorgan Hypersensitivity Syndrome.Arch Dermatol 1988 ; 134 : 7
24. Fliming C,Branch R ,Wilkinson G,Guengerich F.Human liver microsomal N-hydrolysis of dapsone by cytochrome P 450 3A4. Mol pharmacol 1992 ; 41 : 975 - 980
25. Vague C,Svensson C .Evidence that the biotransformation of dapsone and monoacetyldapsone to their respective hydroxylamine metabolites in rat liver microsomes is mediated by cytochrome P450 2C6/2C11 and3A1.Drug Metab Dispos 1994 ; 22 ; 572 - 577
26. Guengerich F,Humphreys W,YunC,Hammons G ,Kadlubar F,Seto Y ,et al .Mechanism of cytochrome P450 1A2 mediated formation of N-hydroxy arylamines and heterocyclic amines and their reaction with guanyl residues.Princess Takamatsu Symp 1995 ; 23 : 78 - 84
27. Graves SR Pathology.1998 ; 30 : 147 - 152
28. Baired RW et al .J Clin Microbiol 1992 ; 30 : 2602 - 2896

CASE REPORT :

ภาวะแพ้ยาพาราเซตามอล (Paracetamol Anaphylaxis)

ภญ.กรรณิกา อินทร์ปรา*

บทคัดย่อ

อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาพาราเซตามอลในขนาดสูงที่ทราบกันดี คือ การเกิดพิษต่อตับ แต่รายงานอุบัติการณ์การแพ้จากการใช้ยาในขนาดปกติพบได้ไม่บ่อยนัก การเกิดภาวะ anaphylaxis จากพาราเซตามอลในขนาดที่ใช้ในการรักษาเป็นสิ่งที่ต้องให้ความสำคัญ ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 29 ปี มีอาการแน่นหน้าอกหายใจขัด เปลือกตาบวมปิด คลื่นไส้ อาเจียน ความดันโลหิตลดลง หลังรับประทานยาพาราเซตามอลเพื่อรักษาอาการไขหวัดศีรษะ มีประวัติเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs หลายชนิด ผู้ป่วยอาการดีขึ้นหลังได้รับการรักษาในโรงพยาบาลจากการติดตามผู้ป่วยพบว่ามีอาการไข้พาราเซตามอลซ้ำและเกิดอาการดังกล่าวขึ้นอีก อาการขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ บุคลากรทางการแพทย์จึงพึงตระหนักและหันมาให้ความสนใจกับอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแก้ปวดลดไข้ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายชนิดนี้

บทนำ

พาราเซตามอล ยาแก้ปวดลดไข้ซึ่งใช้กันอย่างแพร่หลาย หาซื้อได้ง่าย และเชื่อกันว่ามีความปลอดภัยค่อนข้างสูงในการใช้ในขนาดรักษา พบการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์น้อยและกลไกการเกิดปฏิกิริยายังไม่เป็นที่เข้าใจมากนัก อาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงที่ทราบกันดีคือ การเป็นพิษต่อตับเมื่อใช้ในขนาดสูง มีบางรายงานเท่านั้นที่พบอาการอันไม่พึงประสงค์เมื่อใช้ในขนาดปกติ ซึ่งเชื่อกันว่าจะเกิดผ่านกลไกยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase ในกระบวนการสร้าง prostaglandin เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drug ; NSAID และ แอสไพริน แต่เนื่องจากพารา-

เซตามอลจัดเป็น weak inhibitor จึงพบว่าผู้ป่วยที่แพ้แอสไพรินจะเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาพาราเซตามอลได้น้อยกว่า 5% ดังนั้น พาราเซตามอลจึงถือเป็นยาที่ปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยที่แพ้แอสไพริน รายงานผู้ป่วยรายนี้เป็นการเกิดภาวะแพ้พาราเซตามอลแบบ anaphylaxis ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้แอสไพรินและ NSAID หลายชนิด เมื่อมีการใช้พาราเซตามอลซ้ำอีก โดยลดขนาดลงครึ่งหนึ่งของขนาดที่เคยเกิดอาการไม่พึงประสงค์พบว่าไม่เกิดอาการผิดปกติใดๆ แต่เมื่อรับประทานเพิ่มอีกมื้อในขนาดเดิม พบว่าเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์เดิมซ้ำอีก

ข้อมูลผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 29 ปี อาชีพรับราชการ ตำรวจ เข้ารับการรักษาด้วยอาการแน่นอก หายใจขัด เปลือกตาบวมปิด ปวดศีรษะมาก คลื่นไส้ อาเจียน แรกรับความดันโลหิต 100/80 มม.ปรอท อุณหภูมิ 40.3°C ชีพจร 120 ครั้ง/นาที อัตราการหายใจ 20 ครั้ง/นาที ให้ประวัติว่ารับประทานยาพาราเซตามอลเพื่อรักษาอาการไข้และปวดศีรษะไป 2 มื้อ มื้อละ 1 เม็ด 500 มก. รับประทานห่างกัน 4 ชั่วโมง หลังรับประทานยามื้อที่ 2 ไป 1 ชั่วโมงจึงเกิดอาการดังกล่าว จากนั้นความดันโลหิตลดลงเป็น 90/60 มม.ปรอท แพทย์รับไว้รักษาในโรงพยาบาล ผลการตรวจเลือดและปัสสาวะเมื่อแรกรับปกติ อาการผู้ป่วยดีขึ้นหลังได้รับออกซิเจน, dexamethasone, dopamine, chlorpheniramine, domperidone, roxithomycin และ IV. solution ผู้ป่วยกลับบ้านหลังเข้ารับการรักษาได้ 5 วัน แพทย์วินิจฉัยว่า drug allergy c anaphylaxis จากการสัมผัสประวัติแพ้ยาของผู้ป่วยและสืบค้นประวัติการรักษาจากโรงพยาบาลชุมชน พบว่าผู้ป่วยเคยเกิดอาการเช่นเดียวกันนี้หลังได้รับยา aspirin, diclofenac, ibuprofen, ยากลุ่ม sulfa และ sulpyrin ผู้

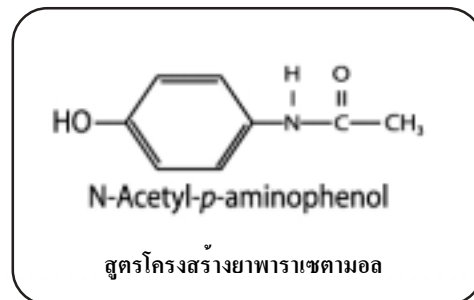
* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลแพร่ จังหวัดแพร่

ป่วยเคยทดลองใช้ยาในกลุ่ม sulfa ซ้ำ มีอาการอันไม่พึงประสงค์เช่นเดิมอีก และมีประวัติแพ้อาหารคือ มะรุ่ม มีอาการเช่นเดียวกันนี้เคยทดลองรับประทาน ซ้ำแล้ว 3 ครั้ง เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทุกครั้ง ผู้ป่วย มีประวัติได้รับยาพาราเซตามอลโดยไม่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ใด ๆ มาก่อน เมื่อประเมินความสัมพันธ์ การเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์โดยใช้ Naranjo's algorithm ได้ความสัมพันธ์ระดับ possible ก่อนผู้ป่วย ออกจากโรงพยาบาลได้บันทึกประวัติแพ้ยาใน OPD card ผู้ป่วยได้รับบัตรแพ้ยาพร้อมคำแนะนำเกี่ยวกับ อาการอันไม่พึงประสงค์จากพาราเซตามอล กรณีมีไข้แนะนำให้เช็ดตัวลดไข้ หรือใช้สมุนไพรลดไข้ หลีกเลี่ยงการรับประทานพาราเซตามอล แอสไพริน และ NSAID ทั้งแบบยาเดี่ยวและยาผสม จากนั้นได้ติดตาม ผู้ป่วยอีก 1 เดือนต่อมา พบว่าผู้ป่วยได้ไปพบแพทย์ ที่โรงพยาบาลชุมชนด้วยอาการไขหวัด ได้แจ้งแพทย์ ว่าเคยมีประวัติเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากยา หลายชนิด แพทย์พิจารณาให้พาราเซตามอล 500 มก. ครั้งเม็ด และสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด ผู้ป่วยไม่เกิด อาการผิดปกติใด ๆ แต่อาการปวดศีรษะไม่ทุเลาจึง รับประทานอีก 1 เม็ด 2 ชั่วโมงต่อมาผู้ป่วยเกิดอาการ อันไม่พึงประสงค์คล้ายเดิมขึ้นอีก แพทย์รับไว้รักษา ตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยกลับบ้านหลังเข้ารับการรักษา 3 วัน เมื่อประเมินความสัมพันธ์การเกิดอาการ อันไม่พึงประสงค์ครั้งนี้โดยใช้ Naranjo's algorithm ได้ความสัมพันธ์ระดับ certain จากการติดตามในอีก 5 เดือนต่อมา ผู้ป่วยไม่ได้รับยาใด ๆ อีกเลยและไม่ พบว่าเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ใดเพิ่มขึ้น

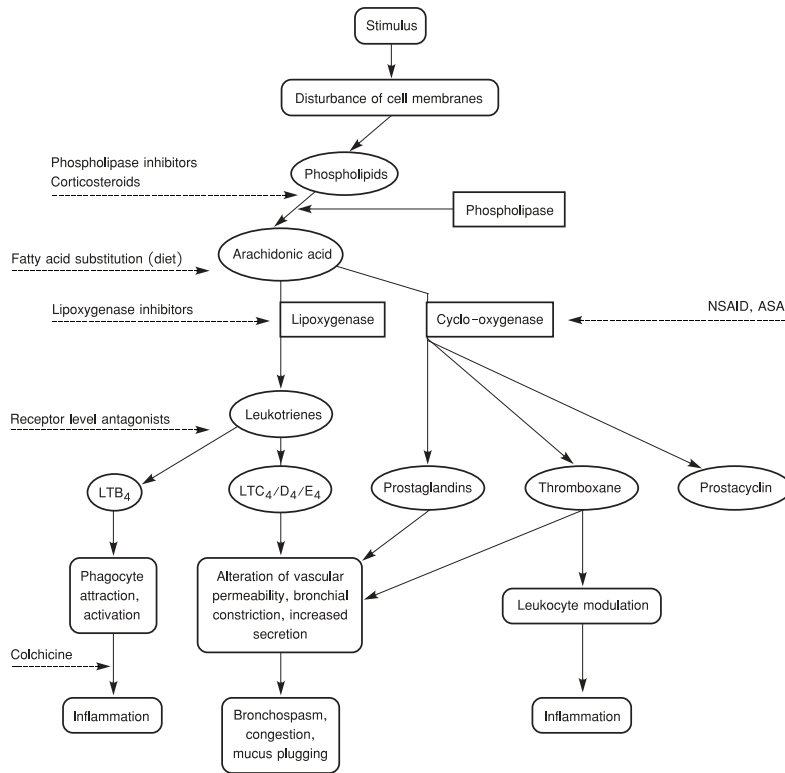
อภิปราย

พาราเซตามอลหรือ acetaminophen เป็นยา แก้วปวดลดไข้ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายทั้งในรูปแบบยา เดี่ยวและยาผสม ความปลอดภัยจากการใช้ในขนาด รักษาส่งผลให้เป็นผลิตภัณฑ์ที่สามารถหาซื้อได้โดยไม่ ต้องมีใบสั่งแพทย์การประเมินจัดลำดับความปลอดภัย ของ non-narcotic analgesics ในขนาดรักษาจัดให้ พาราเซตามอลเป็นยาที่ปลอดภัยที่สุดในกลุ่มนี้

ภาวะแพ้พาราเซตามอลมีรายงานไม่บ่อยนัก มักพบ ในวารสารทางคานภูมิแพ้หรือผิวหนัง ซึ่งมักเป็น รายงานผู้ป่วยหรือรายงานภาวะแพ้หรือไวผิดปกติ อาการอันไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่พบบ่อยคือ fixed drug eruption ผื่นมักปรากฏเป็นแบบ macular หรือ maculopapular ร่วมกับอาการคันซึ่งมักพบใน 1-3 วัน อาการผื่นจะหายไปภายใน 1 สัปดาห์หลังหยุดยา อาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากขนาดรักษา คือ ภาวะช็อค อาการที่พบบ่อยมักเป็นผื่นคัน fixed drug eruption ผื่นลมพิษร่วมกับความดันโลหิตลดลง หายใจ ลำบาก หลอดลมหดเกร็ง ซึ่งภาวะความดันโลหิต ลดลงและหลอดลมหดเกร็งมักจะรุนแรงจนต้องมีการรักษาเพื่อช่วยชีวิต แนวโน้มความรุนแรงของ อาการพบว่าขึ้นอยู่กับขนาดของยาและแตกต่างกัน ไปตามความไวต่อยาของผู้ป่วยแต่ละราย นอกจากนี้ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับประวัติการแพ้แอสไพริน พบรายงานในเพศหญิงมากกว่า ยาถูกขับออก ทางน้ำนมจึงมีรายงานการเกิดผื่นในทารกที่ดื่มนม มารดาทุกครั้งที่มีการรับประทานพาราเซตามอล



กลไกการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จาก พาราเซตามอลยังไม่ทราบแน่ชัด ในผู้ป่วยที่พบร่วมกับภาวะแพ้แอสไพริน เชื่อกันว่าน่าจะเกิดผ่านกระบวนการยับยั้งการสร้าง prostaglandin โดยออกฤทธิ์ ยับยั้งเอนไซม์ cyclo-oxygenase ส่งผลให้มีการ ปล่อย vasoactive mediator เช่น histamine ซึ่งเป็น สาเหตุให้เกิด bronchospasm และ anaphylaxis แต่ เนื่องจากพาราเซตามอลมีฤทธิ์เป็น weak inhibitor ของเอนไซม์นี้จึงพบอาการอันไม่พึงประสงค์ได้น้อย



ภาพแสดงตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ของ Aspirin, NSAID ในกระบวนการสร้าง prostaglandin

กว่า 5% หรือในบางรายงานระบุ 4-15% ในผู้ป่วยที่เกิดอาการดังกล่าวจากแอสไพริน พาราเซตามอลจึงถูกเลือกให้เป็นยาที่ใช้ได้อย่างปลอดภัยในผู้ป่วยที่แพ้แอสไพริน สำหรับภาวะแพพาราเซตามอลในผู้ป่วยที่ไม่แพ้แอสไพรินยังไม่ทราบกลไกการเกิดเช่นกัน เชื่อกันว่าน่าจะเกิดจากกลไกการเกิด allergy โดยมีรายงานการตรวจพบ serum specific IgE และ skin test ให้ผลบวกในผู้ป่วยรายหนึ่ง นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่แพ้แอสไพรินจะมีปัจจัยเสี่ยงต่อการแพพาราเซตามอล (RR=5.4) และผู้ป่วยที่มีประวัติเกิดอาการ anaphylactoid reaction จากการใช้ NSAID จะมีโอกาสเกิดผื่นลมพิษจากการใช้ยาตัวอื่นในกลุ่มนี้ (RR=5.7)

สำหรับภาวะพิษจากการใช้พาราเซตามอลในขนาดสูงที่ทราบกันดี คือ ภาวะพิษต่อดับ ความรุนแรงของอาการจะขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ โดยเมื่อพาราเซตามอลที่ใช้ในขนาดรักษาเขาสร้าง-

กาย จะเปลี่ยนเป็น glucuronide และ sulphate form ประมาณ 70-90% ที่เหลือจะถูก oxidized โดยเอนไซม์ P-450 กลายเป็น toxic metabolite ซึ่งจะจับกับ glutathion และถูกกำจัดออกจากร่างกาย เมื่อใช้ยาในขนาดสูง กระบวนการนี้จะอึดตัวทำให้ glutathion ที่มีอยู่หมดลง จึงมี N-acetyl-p-benzoquinoneimine ซึ่งเป็น toxic metabolite ต่อดับเกิดขึ้น ภาวะพิษต่อดับจะรุนแรงขึ้นถ้ามีการใช้ร่วมกับ enzyme inducer เช่น alcohol หรือ barbiturate

การวินิจฉัยและชี้วัดว่าผู้ป่วยแพพาราเซตามอลทำได้ค่อนข้างยาก เนื่องจากการตรวจไม่พบ serum specific IgE ในห้องทดลอง วิธีที่ดีที่สุดน่าจะเป็นการทบทวนประวัติการใช้ยาก่อนเกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์ หรืออาจใช้การทดลองให้ยาซ้ำโดยมีการสังเกตอาการอย่างใกล้ชิดสำหรับ Intradermal skin test ซึ่งใช้ pure paracetamol 100 mg./ ml. นั้น ทำได้ค่อนข้างจำกัดเนื่องจากการเตรียมสารมาตรฐานไม่

เลกุลต่ำเช่น พาราเซตามอลนั้นทำได้ยาก ปัจจุบันนี้ มีการพัฒนาประยุกต์ใช้วิธีการทางชีววิทยาภูมิคุ้มกัน ของกระบวนการทดสอบ activation ของ basophile จาก flow cytometry แล้ววัดปริมาณของ leukotriene C4 ซึ่งจะยืนยันว่าเป็นสาเหตุของอาการที่เกิดขึ้น นั้นหรือไม่มาช่วยในการวินิจฉัย

ในผู้ป่วยรายนี้มีประวัติการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแอสไพรินและ NSAID หลายชนิด แต่ไม่เคยเกิดอาการจากการใช้พาราเซตามอลมาก่อน ครั้งนี้อาการเกิดขึ้นหลังใช้ยาพาราเซตามอลเพียงชนิดเดียว และมีการทดลองใช้ยาซ้ำ เกิดอาการเดิมขึ้นอีก การประเมินความน่าจะเป็นของความสัมพันธ์ของอาการอันไม่พึงประสงค์ครั้งนี้ กับพาราเซตามอลโดยใช้ Naranjo's algorithm ได้ความสัมพันธ์ระดับ certain จึงน่าจะเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีสาเหตุมาจากการใช้พาราเซตามอลแน่นอน

สรุป

ภาวะแพ้พาราเซตามอล paracetamol anaphylaxis พบได้ไม่บ่อยนัก แต่อาการที่เกิดขึ้นร้ายแรง ถึงกับต้องมีการรักษาเพื่อช่วยชีวิต บุคลากรทางการแพทย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเภสัชกรจึงควรตระหนัก และให้ความสนใจ เนื่องจากพาราเซตามอลเป็นยาที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย ไม่ค่อยมีรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง ผู้ป่วยมักไม่คิดว่าอาการอันไม่พึงประสงค์เกิดจากยานี้ ดังนั้นเมื่อเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการใช้ยาพาราเซตามอล

ทั้งที่ร้ายแรงและไม่ร้ายแรงจึงควรมีการทบทวนประวัติการใช้ยาอย่างละเอียด มีการบันทึกข้อมูลการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์และรายงานตามระบบ เพื่อช่วยสะท้อนให้ทราบอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากพาราเซตามอลอย่างแท้จริงต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82 (6) : 554-8
2. Bertam G. Katzung.ed. *Basic & Clinical Pharmacology*. 8 ed. Sanfrancisco : McGraw-Hill. 2001 : 58,601,615
3. Brown G. Acetaminophen-induced hypotension. *Heart Lung* 1996;25(2) : 137-40
4. Charles F Lacy, Lora L, Morton P, et al. *Drug Information Handbook*. 8 ed. Hudson : Lexi-Comp Inc. 2000-2001 : 20-21
5. Galindo PA, Borja J, Mur P, et al. Anaphylaxis to paracetamol. *Allergol Immunopathol* 1998. ; 26(5) : 2832
6. Leung R, Plomley R, Czarny D. Paracetamol anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 1992 ; 22 (9) : 831-3
7. Martin JA, Lazaro M, Cuevas M, et al. Paracetamol anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 1993 ; 23 (6) : 534
8. Oyekoya T Ayonrinde, Barry M Saker. Anaphylactoid reactions to paracetamol. *Postgrad Med J*. 2000 ; 76 : 501-2
9. Sabbah A, Sainte-Laudy J, Drouet M, et al. Anaphylactic or anaphylactoid reactions to paracetamol. Report of 3 cases *Allerg Immunol (Paris)* 1997 ; 29(3) : 60-2
10. Schwarz N, Ham Pong A. Acetaminophen anaphylaxis with aspirin and sodium salicylate sensitivity : a case report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996 ; 77(6) : 473-4
11. Stephenson I. Commentary anaphylactic reaction to paracetamol. *Postgrad Med J*. 2000 ; 76 : 503
12. Van Diem L, Grilliat JP. Anaphylactic shock induced by paracetamol. *Eur J Clin Pharmacol* 1990 ; 38(4) : 389-90
13. Vidal C, Perez-Carral C, Gonzalez-Quintela A. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann of Allergy Asthma Immunol* 1999 ; 82(6) : 591

สรุปรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำเดือนมกราคม-มิถุนายน 2545

ภญ.ชลรดี พุทธิสุวรรณ*

ในระหว่างเดือนมกราคม-มิถุนายน พ.ศ.2545 ศูนย์ติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ ได้รับรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจากโรงพยาบาลและสถานบริการสาธารณสุขต่าง ๆ ทั่วประเทศโดยระบบ Spontaneous Reporting และ Safety Monitoring Programme ซึ่งเป็นรายงานที่สามารถนำมาวิเคราะห์ประเมินผลเพื่อเผยแพร่แก่ผู้สั่งใช้ยาและหน่วยงานที่รับผิดชอบการควบคุมความปลอดภัยด้านยาใช้เป็นข้อมูลได้จำนวนทั้งสิ้น 3,233 ฉบับ (ไม่สมบูรณ์) จำแนกเป็นผู้ป่วยเพศชาย 1,335 คน (41.29%) เพศหญิง 1,894 คน (58.58%) และไม่ระบุเพศ 4 คน (0.12%) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุอยู่ในช่วง 31-45 ปี 813 คน (25.15%) รองลงมาคืออายุช่วง 15-30 ปี 706 คน (21.84%)

จากจำนวนรายงานทั้งหมด 3,233 ฉบับพบอาการไม่พึงประสงค์ทั้งสิ้น 4,826 รายการ จากยาที่สงสัย 3,703 ตัวยา (1 รายงานสามารถมียาที่สงสัยและอาการอันไม่พึงประสงค์ได้มากกว่า 1 รายการ) อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้น แบ่งตามระดับความรุนแรงพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 71.23 มีอาการไม่ร้ายแรง โดยผลที่เกิดขึ้นจากอาการอันไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ร้อยละ 57.90 จะหายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม

ในจำนวนนี้มีกลุ่มยาหลักที่พบอาการอันไม่พึงประสงค์มากที่สุดคือกลุ่ม general antiinfectives for systemic use จำนวน 2,010 รายงาน (54.28%) รองลงมาคือกลุ่ม musculo-skeletal system จำนวน 513 รายงาน (13.85%) อันดับสามได้แก่ ยาในกลุ่ม central nervous system 402 รายงาน (10.86%)

มีรายละเอียดของกลุ่มยาที่สงสัย ดังนี้

1. กลุ่มยา general antiinfectives for systemic use ได้รับรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์จำนวน 2,010 รายงาน โดยเป็นกลุ่มยา systemic antibiotics จำนวนมากที่สุดคือ 1,303 รายงาน (64.83%) รองลงมาคือ กลุ่มยา systemic chemotherapeutics จำนวน 395 รายงาน (19.65%)

2. กลุ่มยา musculo-skeletal system ได้รับรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์รวม 513 รายงาน โดยเป็นกลุ่มยา antiinflammatory and antirheumatic products จำนวนมากที่สุดเท่ากับ 441 รายงาน (85.96%) และรองลงมาคือยาในกลุ่ม muscle relaxants จำนวน 33 รายงาน (6.43%)

3. กลุ่มยา central nervous system ได้รับรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์รวม 402 รายงาน โดยเป็นกลุ่มยา analgesics จำนวนมากที่สุดเท่ากับ 183 รายงาน (45.52%) และรองลงมาคือยาในกลุ่ม antiepileptics จำนวน 114 รายงาน (28.36%)

รายงานอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกายมีรายงานทั้งสิ้น 4,826 รายการ พบว่าอาการทางผิวหนัง (skin and appendages disorders) เป็นอาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดเท่ากับ 2,005 รายงาน (41.55%) รองลงมาคือ อาการอันไม่พึงประสงค์ทางระบบทั่วไปของร่างกาย (body as a whole general disorders) จำนวน 633 รายงาน (13.12%) อันดับสามคือ gastro-intestinal system disorders จำนวน 368 รายงาน (7.63%) มีรายละเอียดดังนี้

1. ระบบผิวหนัง (skin and appendages disorders) ได้รับรายงานรวม 2,005 รายงาน อาการที่

* กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

พบมากที่สุดคือ pruritus (23.24%), rash (19.05%) และ rash maculo-papular (13.82%) ตามลำดับ

2. ระบบทั่วไปของร่างกาย (body as a whole general disorders) ได้รับรายงานรวม 633 รายงาน ในจำนวนนี้อาการที่พบมากที่สุดคือ oedema periorbital (22.75%), face oedema (16.11%) และ oedema mouth (10.74%) ตามลำดับ

3. ระบบทางเดินอาหาร (gastro-intestinal system disorders) ได้รับรายงานรวม 368 รายงาน ในจำนวนนี้อาการที่พบมากที่สุดคือ vomiting (29.35%) และ nausea (28.80%) ตามลำดับ

นอกจากนี้มีรายงานอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ร้ายแรงซึ่งผู้ใช้ยาควรระมัดระวังการใช้ยาอย่างใกล้ชิดคือ

1. Agranulocytosis จากการใช้ยา metami-zole sodium, phenytoin

2. Erythema multiforme จากการใช้ยา sulfamethoxazole + trimethoprim, phenytoin, amoxycillin, doxycycline, vancomycin

3. Hepatitis จากการใช้ยา ethambutol, isoniazid, pyrazinamide, rifampicin

4. Stevens Johnson Syndrome จากการใช้ยา allopurinol, amoxycillin, amphotericin B, carbamazepine, cloxacillin, ampicillin, ceftriaxone sodium, diclofenac, indomethacin, sulfamethoxazole + trimethoprim, sulfadiazine, tetracyclin

5. Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) จากการใช้ยา sulfamethoxazole+trimethoprim, griseofulvin, phenobarbital

ตารางที่ 1 สรุปข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
ตามระบบอวัยวะของร่างกาย (มกราคม - มิถุนายน 2545)

ชื่อระบบอวัยวะของร่างกาย	จำนวน	ร้อยละ
SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	2,005	41.55
BODY AS A WHOLE-GENERAL DISORDERS	633	13.12
GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	368	07.63
AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS	289	05.99
METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS	288	05.97
CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL	272	05.64
RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	233	04.83
CENTRAL & PERIPHERAL NERVOUS SYST. DISORDERS	188	03.90
URINARY SYSTEM DISORDERS	120	02.49
HEART RATE AND RYTHM DISORDERS	89	01.84
LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS	50	01.04
PSYCHIATRIC DISORDERS	50	01.04
VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS	47	00.97
PLATELET, BLEEDING AND CLOTTING DISORDERS	45	00.93
VISION DISORDERS	33	00.68
RED BLOOD CELL DISORDERS	22	00.46
MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS	22	00.46
APPLICATION SITE DISORDERS	15	00.31
REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	11	00.23
WHITE BLOOD CELL DISORDERS	10	00.21
HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS	8	00.17
RESISTANCE MECHANISM DISORDERS	8	00.17
REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE	7	00.15
ENDOCRINE DISORDERS	6	00.12
NEOPLASMS	2	00.04
SPECIAL SENSE OTHER, DISORDERS	2	00.04
MYO-, ENDO-, PERICARDIAL & VALVE DISORDERS	1	00.02
FOETAL DISORDERS	1	00.02
COLLAGEN DISORDERS	1	00.02
Total	4,826	100.00

ตารางที่ 2 สรุปข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
ตามผลิตภัณฑ์ที่สงสัย 25 อันดับแรก (มกราคม - มิถุนายน 2545)

ชื่อสารสำคัญ	จำนวน	ร้อยละ
AMOXYCILLIN	293	07.91
SULFAMETHOXAZOLE + TRIMETHOPRIM	272	07.35
IBUPROFEN	168	04.54
DICLOFENAC	112	03.02
CLOXACILLIN	110	02.97
PENICILLIN V (PHENOXYMETHYLPENICILLIN)	97	02.62
CEFTRIAZONE	86	02.32
RIFAMPICIN	63	01.70
ISONIAZID	62	01.67
CLOXACILLIN FOR INJECTION	59	01.59
AMPICILLIN FOR INJECTION	59	01.59
PHENYTOIN	57	01.54
PENICILLIN G SODIUM (BENZYL PENICILLIN SODIUM)	56	01.51
PARACETAMOL	53	01.43
AMPICILLIN	50	01.35
NORFLOXACIN	48	01.30
TETRACYCLINE	44	01.19
PYRAZINAMIDE	43	01.16
TOLPERISONE	40	01.08
ENALAPRIL	36	00.97
DICLOXACILLIN	36	00.97
CEFOTAXIME SODIUM	36	00.97
DOXYCYCLINE	35	00.95
GENTAMICIN	35	00.95
PIROXICAM	35	00.95



**ใบสมัครรับ
ข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ
(โปรดกรอกรายละเอียดด้วยตัวบรรจง)**

ชื่อ.....นามสกุล.....

สถานที่ทำงาน/ศึกษา.....

ตำแหน่ง.....หมายเลขโทรศัพท์.....

โทรสาร.....E-mail.....

มีความประสงค์จะขอรับวารสารข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ โดยให้ส่งไปที่

ชื่อสถานที่.....

เลขที่.....ถนน.....ตรอก/ซอย.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต.....

จังหวัด.....รหัสไปรษณีย์.....

