

เอกสารวิชาการ

เรื่อง

รายงานการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงที่ได้รับรายงานในฐานข้อมูล
Thai Vigibase ระหว่างปี พ.ศ.๒๕๖๐ - ๒๕๖๒

จัดทำโดย

นางสาว ชลธิชา สอนสุภาพ

กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ธันวาคม ๒๕๖๒

คำนำ

ผื่นแพ้ยารุนแรงจัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง ที่พบอัตราการเกิดน้อยแต่มีความรุนแรงและมีอัตราการป่วยและเสียชีวิตสูง ประกอบไปด้วย Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN), acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) และ drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome) การเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงส่วนใหญ่จะส่งผลทำให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ไปจนถึงการเสียชีวิต รวมถึงการเกิดผื่นชนิดดังกล่าว พบอุบัติการณ์การเกิดสูงในชาวไทย ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ กองแผนงานและวิชาการ มีหน้าที่ความรับผิดชอบหลักในการรวบรวมและวิเคราะห์รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ที่ได้รับจากบุคลากรทางการแพทย์ ผ่านฐานข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศไทย หรือ Thai Vigibase ผู้จัดทำจึงมีการวิเคราะห์ข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงจากฐานข้อมูลดังกล่าว เพื่อให้ทราบถึงสถานการณ์ และมีข้อมูลที่เป็นปัจจุบัน และเป็นข้อมูลพื้นฐานประกอบการตัดสินใจในการกำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ผู้จัดทำหวังว่ารายงานเล่มนี้จะเป็นประโยชน์กับผู้อ่าน โดยเฉพาะอย่างยิ่งบุคลากรทางการแพทย์ สามารถนำข้อมูลไปใช้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยและการเฝ้าระวังการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงของยากลุ่มเสี่ยงต่อไป

ชลธิชา สอนสุภาพ

ธันวาคม 2562

บทสรุปเสนอผู้บริหาร

ผื่นแพ้ยารุนแรงหรือ severe cutaneous adverse drug reactions; SCARs คือ อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง ที่พบอัตราการเกิดน้อยแต่มีความรุนแรงและมีอัตราการป่วยและเสียชีวิตสูง ซึ่งผื่นแพ้ยาในกลุ่มนี้ประกอบไปด้วย Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN), acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) และ drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) นอกจากนี้มีหลักฐานว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงบางชนิด พบอุบัติการณ์สูงในประชากรเฉพาะกลุ่มเผ่าพันธุ์ เช่น ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของยีนในกลุ่ม Human leukocyte antigen (HLA) allele-B*1502 (HLA-B*1502) กับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ Toxic epidermal necrolysis (TEN) จากยา carbamazepine โดยอัตราการตรวจพบยีน HLA-B*1502 ในประชากรแถบภูมิภาคเอเชีย ค่อนข้างสูงในชาวจีนเชื้อสายฮั่น ชาวมาเลเซีย และชาวไทย

การศึกษาครั้งนี้ได้สรุปข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรง ที่มีการรายงานตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2560 – พ.ศ. 2562 จากฐานข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ผลการวิเคราะห์พบว่าได้รับรายงานจำนวนทั้งสิ้น 2,778 ฉบับ สัดส่วนของเพศชายและเพศหญิงมีความใกล้เคียงกัน รายงานส่วนใหญ่เป็นรายงานชนิดร้ายแรง ร้อยละ 75.58 ยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากที่สุด 3 อันดับแรก ได้แก่ phenytoin รองลงมาคือยา allopurinol และ sulfamethoxazole + trimethoprim เมื่อพิจารณารายละเอียดผลลัพธ์ของอาการไม่พึงประสงค์พบว่า มีผู้ป่วยเสียชีวิตเนื่องจากอาการอันไม่พึงประสงค์ น้อยกว่าร้อยละ 1 (0.94) โดยพบว่าผู้ป่วยเสียชีวิตจาก TEN มากที่สุด ยาที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตจาก TEN ส่วนใหญ่เกิดจากยากันชัก เช่น phenytoin และ phenobarbital เมื่อพิจารณาจากหน่วยงานที่ส่งรายงานพบว่าส่วนใหญ่มาจากสถานพยาบาลในสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข

จากข้อมูลดังกล่าวพบว่ารายงานการเกิด SCARs ในฐานข้อมูล Thai Vigibase ส่วนใหญ่เป็นเหตุการณ์ที่ร้ายแรง อีกทั้งยังพบรายงานผู้ป่วยเสียชีวิต อย่างไรก็ตาม SCARs สามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ รวมถึงมีรายงานการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมบางชนิดกับการเกิดผื่นชนิดรุนแรง ดังนั้นการประเมินสาเหตุของการเกิดผื่น SCARs ควรพิจารณาจากหลาย ๆ ปัจจัย ทั้งการวินิจฉัยแยกโรค ประวัติการได้รับยาที่เป็นสาเหตุ นอกจากนี้ผลการวิเคราะห์ในครั้งนี้เป็นเพียงผลการศึกษาข้อมูลแบบย้อนหลังที่ผู้รายงานส่งรายงานแบบสมัครใจ ทำให้รายงานที่ได้รับอาจต่ำกว่าความเป็นจริง แต่ข้อมูลในครั้งนี้สามารถบอกถึงลักษณะของรายงานการเกิดผื่นชนิดรุนแรงในเบื้องต้นได้ และสามารถนำไปใช้ประกอบการวิเคราะห์ข้อมูลในเชิงลึกเพื่อประกอบการเสนอมาตรการจัดการความเสี่ยงเพิ่มเติมของเหตุการณ์ดังกล่าวต่อไป

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
คำนำ	i
บทสรุปเสนอผู้บริหาร	ii
สารบัญ	iii
สารบัญตาราง	iv
บทที่ 1 บทนำ	1
ความเป็นมา	1
วัตถุประสงค์	1
ขอบเขตของการวิเคราะห์ข้อมูล	1
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
คำจำกัดความ	2
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	4
ลักษณะของฝุ่นแพ้ยารุนแรง	4
การเฝ้าระวังความปลอดภัยของการเกิดฝุ่นแพ้ยารุนแรงในประเทศไทย	4
เอกสารทางวิชาการและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	8
บทที่ 3 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล	9
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	10
บทที่ 5 อภิปราย สรุปผลการวิเคราะห์ข้อมูลและข้อเสนอแนะ	16
บรรณานุกรม	18
ภาคผนวก	20
1. แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ และคำแนะนำในการกรอก	21
2. ตัวอย่างแบบประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัย	22

สารบัญตาราง

เรื่อง	หน้า
ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	10
ตารางที่ 2 จำนวนรายการยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ผื่นแพ้ยารุนแรง มากที่สุด 10 อันดับแรก	11
ตารางที่ 3 จำนวนรายการยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ผื่นแพ้ยารุนแรงชนิด SJS มากที่สุด 10 อันดับแรก	11
ตารางที่ 4 จำนวนรายการยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ผื่นแพ้ยารุนแรง ชนิด TEN มากที่สุด 10 อันดับแรก	12
ตารางที่ 5 จำนวนรายการยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ผื่นแพ้ยารุนแรง ชนิด DRESS syndrome มากที่สุด 10 อันดับแรก	12
ตารางที่ 6 จำนวนรายการยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ผื่นแพ้ยารุนแรง ชนิด AGEP มากที่สุด 10 อันดับแรก	13
ตารางที่ 7 ผลลัพธ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	13
ตารางที่ 8 รายละเอียดรายงานผู้ป่วยเสียชีวิตเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์	14
ตารางที่ 9 จำนวนรายงานจำแนกตามประเภทสถานพยาบาล	15

บทที่ 1 บทนำ

ความเป็นมา

ผื่นแพ้ยารุนแรงหรือ severe cutaneous adverse drug reactions; SCARs คือ อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง ที่พบอัตราการเกิดน้อยแต่มีความรุนแรงและมีอัตราการป่วยและเสียชีวิตสูง ซึ่งผื่นแพ้ยาในกลุ่มนี้ ประกอบไปด้วย Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN), acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) และ drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome) [1-3] จากข้อมูลสถิติภาพรวมเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ พ.ศ. 2527 – กันยายน พ.ศ. 2562 (ข้อมูล ณ วันที่ 11 ตุลาคม 2562) จำแนกตามชื่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ พบว่ามีการรายงานการเกิด SJS มากเป็นอันดับที่ 13 ของเหตุการณ์ทั้งหมดจำนวน 18,806 รายการ [4] และในปี 2554 มีผู้ทำการศึกษาลักษณะของรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของการเกิดภาวะผื่นผิวหนังรุนแรงชนิด SJS/TEN จากการใช้ยา ระหว่างปี พ.ศ.2527 – 2552 ที่มีการรายงานในฐานข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ พบว่าอัตราการรายงานการเกิด SJS/TEN มีแนวโน้มในอัตราที่เพิ่มขึ้น ยาที่สงสัยว่าสัมพันธ์กับการใช้ผลิตภัณฑ์ 10 อันดับแรก ประกอบด้วย co-trimoxazole, allopurinol, carbamazepine, nevirapine containing product, phenytoin, amoxicillin, phenobarbital, ibuprofen, rifampicin และ isoniazid อาการที่พบมากกว่าครึ่งมีความร้ายแรง ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และอาการที่เกิดขึ้นพบว่าร้อยละ 2.5 เสียชีวิตจากผลที่เกิดขึ้นทั้งโดยตรงและโดยอ้อม [5] นอกจากนี้มีหลักฐานว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงบางชนิด พบอุบัติการณ์สูงในประชากรเฉพาะกลุ่มเผ่าพันธุ์ เช่น ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของยีนในกลุ่ม Human leukocyte antigen (HLA) allele-B*1502 (HLA-B*1502) กับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ Toxic epidermal necrolysis (TEN) จากยา carbamazepine โดยอัตราการตรวจพบยีน HLA-B*1502 ในประชากรแถบภูมิภาคเอเชีย ค่อนข้างสูงในชาวจีนเชื้อสายฮั่น (ร้อยละ 5-15) ชาวมลายูเซีย (ร้อยละ 12-15) และชาวไทย (ร้อยละ 8-27) [6] จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นได้ว่าการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงส่วนใหญ่จะส่งผลทำให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ไปจนถึงการเสียชีวิต รวมถึงการเกิดผื่นชนิดดังกล่าว พบอุบัติการณ์การเกิดสูงในชาวไทย ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ กองแผนงานและวิชาการ มีหน้าที่ความรับผิดชอบหลักในการรวบรวมและวิเคราะห์รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ที่ได้รับจากบุคลากรทางการแพทย์ ได้มีการเฝ้าระวังความปลอดภัย การสรุปข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรง จะทำให้ทราบถึงสถานการณ์ และมีข้อมูลที่เป็นปัจจุบัน และเป็นข้อมูลพื้นฐานประกอบการตัดสินใจในการกำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อทราบลักษณะของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรง จากรายงานที่ได้รับในฐานข้อมูล Thai vigibase

ขอบเขตของการวิเคราะห์ข้อมูล

รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ของการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรง ได้แก่ Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN), acute generalised exanthematous pustulosis

(AGEP), และ drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome) ที่มีการรายงานตั้งแต่ปี พ.ศ. 2560 – พ.ศ. 2562 จากฐานข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เพื่อเป็นข้อมูลในการพัฒนาระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาและเป็นข้อมูลประกอบการจัดการความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงในผู้ป่วยชาวไทย

คำจำกัดความ

1. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse event ; AE หรือ adverse experience) หมายถึง อาการหรือผลที่เกิดที่เป็นอันตรายต่อร่างกายมนุษย์โดยเกิดขึ้นระหว่างการใช้ผลิตภัณฑ์ ซึ่งไม่จำเป็นต้องมีความสัมพันธ์กับการใช้ผลิตภัณฑ์นั้น

2. อาการไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse Drug Reaction ; ADR) หมายถึง ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจและเป็นอันตรายต่อร่างกายมนุษย์โดยเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติ เพื่อป้องกัน วินิจฉัย บำบัดรักษาโรค หรือเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของร่างกาย (โดยไม่รวมปฏิกริยาที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาเกินโดยอุบัติเหตุหรือตั้งใจตลอดจนการใช้ยาในทางที่ผิด อุบัติเหตุหรือการจงใจใช้ยาเกินขนาดและผิดวิธี)

3. อาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (Serious Adverse Drug Reaction) หมายถึง อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ส่งผลทำให้เกิดผลดังต่อไปนี้

- ตาย
- อันตรายถึงชีวิต
- ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น
- ทำให้พิการ ไร้สมรรถภาพ
- ทำให้เกิดความผิดปกติในครรภ์หรือพิการแต่กำเนิด

4. อาการไม่พึงประสงค์ชนิดไม่ร้ายแรง (Non Serious Adverse Drug Reaction) หมายถึง อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่นที่ไม่เข้าข่ายอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง

5. ผลลัพธ์ (outcome) ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยภายหลังเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ประกอบด้วย

- หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม หมายถึง ไม่มีอาการ หรือร่องรอย ที่เป็นผลจากการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

- หายโดยมีร่องรอยเดิม หมายถึง หายจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ แต่ยังมีร่องรอยที่เป็นผลจากการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

- อาการดีขึ้นแต่ยังไม่หาย หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นแล้วทุเลาลง แต่ยังไม่หายขาด

- ยังมีอาการอยู่ หมายถึง ยังพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นั้นอยู่ในวันที่กรอกรายงาน
- เสียชีวิต

1) เนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นั้นเป็นเหตุ
ให้ผู้ป่วยเสียชีวิต

2) เนื่องจากอาจเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ หมายถึง กรณีปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วย
เสียชีวิตมีหลายปัจจัยและหนึ่งในนั้นคือ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย

3) เนื่องจากสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ หมายถึง ผู้ป่วยเสียชีวิต
จากสาเหตุอื่นๆ เช่น โรคประจำตัวหรือโรคที่ทำให้ผู้ป่วยเข้ามารักษาตัวในโรงพยาบาล โดยไม่เกี่ยวข้องกับ
การใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ

- ไม่สามารถติดตามผลได้ หมายถึง ไม่สามารถทราบผลลัพธ์ภายหลังการเกิดเหตุการณ์ไม่
พึงประสงค์

6. Known ADR หมายถึง ADR ที่ระบุในเอกสารกำกับยาในส่วน ADR หรือ post marketing
experience (ของประเทศไทย สหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป ออสเตรเลีย) ในฐานะข้อมูล CCIS และหนังสืออ้างอิงที่
น่าเชื่อถือ เช่น Drug fact and comparison, Martindale, BNF และ PDR เป็นต้น

7. Spontaneous Reporting System (SRS) หมายถึง ระบบติดตามเหตุการณ์/อาการไม่พึงประสงค์
จากการใช้ยาหลังจากเกิดอาการ โดยเป็นการรายงานตามความสมัครใจโดยบุคลากรทางการแพทย์ ผ่าน
ระบบ AE Online-Reporting ที่ <http://thaihpvc.fda.moph.go.th> หรือใช้แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึง
ประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ภาคผนวก 1)

8. Causality assessment หมายถึง การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยากับอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งมี
ผลการประเมิน 4 ระดับ ได้แก่ระดับ ใ้แน่นอน (certain) ระดับน่าจะใช่ (probable) ระดับอาจใช่ (possible)
หรือระดับไม่น่าจะใช่ (unlikely) โดยการใช้เครื่องมือในการประเมิน เช่น WHO algorithm, Naranjo's
algorithm หรือ Thai algorithm (ภาคผนวก 2)

9. Thai Vigibase หมายถึง ฐานข้อมูลรายงานเหตุการณ์/อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์
สุขภาพ ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

1. ลักษณะของผื่นแพ้ยารุนแรง

ผื่นแพ้ยารุนแรงสามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ ซึ่งผื่นแต่ละประเภทจะมีลักษณะและความรุนแรงแตกต่างกันดังต่อไปนี้

1) Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) เป็นผื่นที่สามารถพบได้บริเวณผิวหนัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งตามเยื่อต่างๆ โดยความแตกต่างระหว่าง SJS และ TEN จะดูจากความรุนแรงของผิวหนังที่มีการหลุดลอก หากน้อยกว่า 10% จะจัดเป็น SJS ถ้าพื้นที่ผิวหนังที่เกิดการหลุดลอกมากกว่า 30% จะจัดเป็น TEN โดยผื่นดังกล่าวจะพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสโรคนอตส์ และเกิดจากยาบางชนิด ผู้ป่วยจะมีอาการผื่นตกสะเก็ด เช่น ปวดเมื่อยตามตัว มีไข้สูง ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน เจ็บคอ ปวดข้อ ผื่นที่ขึ้นระยะแรก อาจเป็นผื่นแดงบริเวณกว้าง ต่อมาเริ่มมีตุ่มน้ำ และผิวหนังหลุดลอก บริเวณเยื่อ เช่น เยื่อตา ในปาก อวัยวะเพศ โดยมักเกิดเป็นแผลพุพองมากกว่า 1 แห่ง ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงอาจมีอาการแทรกซ้อนเกิดกับอวัยวะภายใน เช่น แผลในทางเดินอาหาร ปอดอักเสบ อย่างไรก็ตามประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดจากการแพ้ยา ซึ่งยาที่พบว่าเป็นสาเหตุของ SJS ที่พบได้บ่อย เช่น ยาในกลุ่มซัลฟา ยาแก้อักเสบ และยาในกลุ่ม NSAIDs ซึ่งสามารถเกิดหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาที่เป็นสาเหตุครั้งแรกประมาณ 1-3 สัปดาห์ [7,8]

2) Acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการแพ้ยา สามารถเกิดขึ้นได้หลังจากได้รับยาที่เป็นสาเหตุ ประมาณ 1-2 วัน โดยผื่นจะมีลักษณะเป็นผื่นนูนแดงทั่วตัว ร่วมกับตุ่มหนองขนาดเล็ก ผู้ป่วยมักจะมีไข้ร่วมด้วย รวมถึงมีความผิดปกติของผลตรวจเลือด ยาที่พบว่าเป็นสาเหตุของ AGEP ที่พบได้บ่อย เช่น ยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลคแทม และยาปฏิชีวนะกลุ่มแมคโครไลด์ [1,9,10] ผื่นชนิดนี้จะสามารถทำนายการดำเนินของโรคได้ค่อนข้างดี แต่พยาธิสภาพทางผิวหนังที่เกิดขึ้นอาจก่อให้เกิดอันตรายที่รุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ ดังนั้นผื่นแพ้ยาชนิดนี้จึงถูกจัดเป็นผื่นแพ้ยาที่มีระดับความรุนแรงสูง เช่นเดียวกับ Stevens–Johnson Syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) และ drug-induced eosinophilia and systemic syndrome (DRESS syndrome) [11]

3) Drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome) สามารถเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาที่เป็นสาเหตุครั้งแรกประมาณ 2-6 สัปดาห์ แต่ในบางครั้งอาจพบได้หลังจากได้รับยานานถึง 8 สัปดาห์ โดยจะพบผื่นที่ไม่มีลักษณะจำเพาะ ร่วมกับอาการอื่น ได้แก่ อาการไข้ ซึ่งมักเป็นอาการนำก่อนอาการอื่นประมาณ 1-2 วัน รวมถึงพบอาการซึ่งแสดงถึงความผิดปกติของอวัยวะภายใน เช่น ต่อมท่อน้ำเหลืองโต ตับอักเสบ ความผิดปกติ ของระบบโลหิตไตอักเสบ ปวดกล้ามเนื้อ ข้ออักเสบ โดยอาการต่อมน้ำเหลืองโตจะพบได้บ่อยที่สุด ยาที่พบว่าเป็นสาเหตุของการเกิดผื่นชนิดนี้ ได้แก่ ยาแก้อักเสบ [8]

2. การเฝ้าระวังความปลอดภัยของการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงในประเทศไทย

2.1 ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยา และข้อความของคำเตือนของผื่นแพ้ยารุนแรง ได้แก่ [12]

- อะม็อกซิซิลลิน (Amoxicillin)
คำเตือนในเอกสารกำกับยา

เมื่อใช้ยานี้หากมีอาการดังต่อไปนี้ เช่น ไข้ผื่นแดง ตุ่มน้ำพอง มีการหลุดลอกของผิวหนังและบริเวณเยื่อต่างๆเช่น ในช่องปาก ลำคอ จมูก อวัยวะสืบพันธุ์และเยื่อตาอักเสบ ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์เพราะอาจเป็น Stevens-Johnson syndrome

- ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน (Fluroquinolones) สำหรับรับประทาน

คำเตือนในเอกสารกำกับยา

ยานี้อาจทำให้เกิดผื่นแพ้แสงแดด (phototoxicity reaction) หรือผื่นชนิดรุนแรง เช่น Toxic Epidermal Necrolysis, Steven – Johnson syndrome, Erythema Multiforme เป็นต้น

- ยาไซโปรฟลอกซาซิน (Ciprofloxacin)

คำเตือนในเอกสารกำกับยา

ยานี้อาจทำให้เกิดผื่นแพ้แสงแดด (phototoxicity reaction) หรือผื่นชนิดรุนแรง เช่น Toxic Epidermal Necrolysis, Steven – Johnson syndrome, Erythema Multiforme เป็นต้น

- ยาเลโวฟลอกซาซิน (Levofloxacin)

คำเตือนในเอกสารกำกับยา

ยานี้อาจทำให้เกิดผื่นแพ้แสงแดด (phototoxicity reaction) หรือผื่นชนิดรุนแรง เช่น Toxic Epidermal Necrolysis, Steven – Johnson syndrome, Erythema Multiforme เป็นต้น

- ยามอกซิฟลอกซาซิน (Moxifloxacin)

คำเตือนในเอกสารกำกับยา

ยานี้อาจทำให้เกิดผื่นแพ้แสงแดด (phototoxicity reaction) หรือผื่นชนิดรุนแรง เช่น Toxic Epidermal Necrolysis, Steven – Johnson syndrome, Erythema Multiforme เป็นต้น

- ยาซัลฟาไดอะซีน (Sulfadiazine) ยาซัลฟาดอกซีน (Sulfadoxine) ยาซัลฟาฟูราโซล (Sulfafurazole) ยาซัลฟามีธอกซาโซล (Sulfamethoxazol) และยาซัลฟาซาลาซีน (Sulfasalazine) สำหรับใช้ภายใน

คำเตือนในเอกสารกำกับยา

เมื่อใช้ยานี้หากมีอาการดังต่อไปนี้เช่น ไข้ผื่นแดง ตุ่มน้ำพอง มีการหลุดลอกของผิวหนังและบริเวณเยื่อต่างๆเช่น ในช่องปาก ลำคอ จมูก อวัยวะสืบพันธุ์และเยื่อตาอักเสบ ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์เพราะอาจเป็น Stevens-Johnson syndrome

- ยามีลอกซิแคม (Meloxicam), ยาไพโรกซิแคม (Piroxicam), ยาทีน็อกซิแคม (Tenoxicam) และ ยาไอบูโพรเฟน (Ibuprofen)

คำเตือนในฉลากและเอกสารกำกับยา

เมื่อใช้ยานี้หากมีอาการดังต่อไปนี้เช่น ไข้ผื่นแดง ตุ่มน้ำพอง มีการหลุดลอกของผิวหนังและบริเวณเยื่อต่างๆเช่น ในช่องปาก ลำคอ จมูก อวัยวะสืบพันธุ์และเยื่อตาอักเสบ ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์เพราะอาจเป็น Stevens-Johnson syndrome

- ยาคาร์บามาซีพีน (Carbamazepine), ยาลาโมทริจีน (Lamotrigine), และยาฟีนีโทอิน (Phenytoin)

คำเตือนในฉลากและเอกสารกำกับยา

เมื่อใช้ยานี้หากมีอาการดังต่อไปนี้เช่น ไข้ผื่นแดงตุ่มน้ำพองมีการหลุดลอกของผิวหนังและบริเวณเยื่อต่างๆเช่น ในช่องปาก ลำคอ จมูกอวัยวะสืบพันธุ์และเยื่อตาอักเสบ ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์เพราะอาจเป็น Stevens-Johnson syndrome

- ยานีวีราพีน (Nevirapine)

คำเตือนในฉลากและเอกสารกำกับยา

เมื่อใช้ยานี้หากมีอาการดังต่อไปนี้เช่น ไข้ผื่นแดงตุ่มน้ำพองมีการหลุดลอกของผิวหนังและบริเวณเยื่อต่างๆเช่น ในช่องปาก ลำคอ จมูกอวัยวะสืบพันธุ์และเยื่อตาอักเสบ ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์เพราะอาจเป็น Stevens-Johnson syndrome

- เซเรคอกสิบ (Celecoxib) และพาราเซตม็อกสิบ (Parecoxib)

คำเตือนในฉลากและเอกสารกำกับยา

เมื่อใช้ยานี้หากมีอาการดังต่อไปนี้เช่น ไข้ผื่นแดงตุ่มน้ำพองมีการหลุดลอกของผิวหนังและบริเวณเยื่อต่างๆเช่น ในช่องปาก ลำคอ จมูกอวัยวะสืบพันธุ์และเยื่อตาอักเสบ ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์เพราะอาจเป็น Stevens-Johnson syndrome

- อัลโลพูรินอล (Allopurinol)

คำเตือนในเอกสารกำกับยา

เมื่อใช้ยานี้หากมีอาการดังต่อไปนี้เช่น ไข้ผื่นแดงตุ่มน้ำพองมีการหลุดลอกของผิวหนังและบริเวณเยื่อต่างๆเช่น ในช่องปาก ลำคอ จมูกอวัยวะสืบพันธุ์และเยื่อตาอักเสบ ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์เพราะอาจเป็น Stevens-Johnson syndrome

- แดปโซน (Dapsone)

คำเตือนในเอกสารกำกับยา

เมื่อใช้ยานี้หากมีอาการดังต่อไปนี้เช่น ไข้ผื่นแดงตุ่มน้ำพองมีการหลุดลอกของผิวหนังและบริเวณเยื่อต่างๆเช่น ในช่องปาก ลำคอ จมูกอวัยวะสืบพันธุ์และเยื่อตาอักเสบ ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์เพราะอาจเป็น Stevens-Johnson syndrome

- ยาสูตรผสมที่มีซัลฟาเมธิอ็อกซาโซล (Sulfamethoxazol) และไตรเมโทพริม (Trimethoprim) เป็นส่วนประกอบ

คำเตือนในเอกสารกำกับยา

เมื่อใช้ยานี้หากมีอาการดังต่อไปนี้เช่น ไข้ผื่นแดงตุ่มน้ำพองมีการหลุดลอกของผิวหนังและบริเวณเยื่อต่างๆเช่น ในช่องปาก ลำคอ จมูกอวัยวะสืบพันธุ์และเยื่อตาอักเสบ ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์เพราะอาจเป็น Stevens-Johnson syndrome

- ยากลุ่มเซฟาโลสปอริน (Cephalosporins)

คำเตือนในฉลาก

๑. ห้ามใช้ในผู้ที่เคยแพ้ยานี้

๒. ผู้ที่แพ้ยากลุ่มเพนิซิลลิน เมื่อใช้ยานี้ อาจทำให้เกิดการแพ้รุนแรงจนถึงเสียชีวิต

๓. หากใช้ยานี้แล้วมีผื่น ตุ่มน้ำพอง ให้หยุดใช้ยาและปรึกษาแพทย์ หรือเภสัชกร
คำเตือนในเอกสารกำกับยา

๑. - ๒. ให้ใช้ข้อความคำเตือนเช่นเดียวกับคำเตือนในฉลาก

๓. เมื่อใช้ยานี้หากมีอาการดังต่อไปนี้ เช่น ไข้ ผื่น ตุ่มน้ำพอง มีการหลุดลอกของ
ผิวหนัง และเยื่อต่างๆ เช่น ช่องปาก ลำคอ จมูก อวัยวะสืบพันธุ์ และเยื่อตาอักเสบ ให้หยุดยาและปรึกษา
แพทย์ หรือเภสัชกร

(๕๑.๒) ยาไรแฟมพิซิน (Rifampicin)

คำเตือนในฉลากและเอกสารกำกับยา

๑ ยานี้ทำให้เกิดอันตรายต่อดับได้ทำให้มีอาการตัวเหลือง ตาเหลือง เบื่อ
อาหาร คลื่นไส้ อาเจียน

๒ ยานี้อาจทำให้เกิดความผิดปกติของการทำงานของไตและอาจทำให้
เกิดความผิดปกติของระบบเลือดและระบบอื่น ๆ จะทำให้มีจุดเลือดออกตามผิวหนัง

หรืออาการหายใจหอบได้

๓ หากเกิดอาการดังกล่าวข้างต้นให้หยุดยาและพบแพทย์ทันที

๔ หากใช้ยานี้แล้วมีอาการผื่นแดง หรือมีอาการคล้ายเป็นหวัด ให้หยุดยาและรีบ
ปรึกษาแพทย์ทันที

๕ ห้ามใช้ในผู้ที่เคยแพ้ยานี้

คำเตือนในเอกสารกำกับยา

๖ เมื่อใช้ยานี้หากมีอาการดังต่อไปนี้เช่น ไข้ผื่นแดง ตุ่มน้ำพอง มีการ
หลุดลอกของผิวหนังและบริเวณเยื่อต่างๆ เช่น ในช่องปาก ลำคอ จมูก อวัยวะ
สืบพันธุ์ และเยื่อตาอักเสบ ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์เพราะอาจเป็น Stevens-Johnson syndrome

2.2 การตรวจยีนเพื่อป้องกันการแพ้ยา

กระทรวงสาธารณสุขโดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์เปิดให้บริการเพื่อป้องกันภาวะแพ้ยารุนแรงทาง
ผิวหนังในผู้ป่วยชาวไทย จากข้อมูลการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการตรวจยีนก่อนได้รับยากุ่มเสี่ยง
พบว่าการให้บริการตรวจคัดกรองยีน HLA-B*1502 ก่อนให้ยาคาร์บามาซีปีน มีประสิทธิผลทำให้จำนวนผู้ป่วยที่เกิด
ผื่นแพ้ยา Stevens-Johnson syndrome (SJS) ลดลงได้ถึงร้อยละ 88 ลดโอกาสความพิการและเสียชีวิต และมีความ
คุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับการไม่คัดกรอง ที่ต้องเสียค่าใช้จ่ายจากการรักษาผู้ป่วยแพ้ยาและการส่งจ่ายยากันชัก
รายการอื่นเพื่อหลีกเลี่ยงภาวะ SJS [13] และในปี พ.ศ.2562 ได้มีการเพิ่มสิทธิประโยชน์ในระบบหลักประกันสุขภาพ
แห่งชาติ สำหรับผู้ป่วยโรคลมชักก่อนเริ่มให้ยารักษา carbamazepine ช่วยให้ผู้ป่วยได้รับยาอย่างปลอดภัย ลด
โอกาสความพิการและเสียชีวิตจากการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงชนิด Steven-Johnson Syndrome และ Toxic
Epidermal Necrolysis [14]

3. เอกสารทางวิชาการและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

วิมล สุวรรณเกษาวงษ์ (2554) ได้ทำการวิเคราะห์รายงานการเกิดภาวะผื่นผิวหนังรุนแรงชนิด SJS/TEN จากการใช้ยา ที่ได้รับในฐานข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Thai Vigibase) จากสถานพยาบาลทั่วประเทศ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2527 – 2552 พบว่ามีรายงาน รวม 8,507 ฉบับ เป็นผู้ป่วย เพศชายและหญิง ในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน และพบในทุกกลุ่มอายุ ตั้งแต่อายุต่ำสุด 20 วัน ถึงสูงสุด 99 ปี โดยพบเกิดมากในกลุ่มอายุ 30-39 ปี (ร้อยละ 20.9) และ 40-49 ปี (ร้อยละ 16.6) อาการที่เกิดมีความร้ายแรง ทำให้ผู้ป่วยมากกว่าครึ่ง ต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลและอาการที่เกิดขึ้นพบว่าร้อยละ 2.5 เสียชีวิตจากผลที่เกี่ยวข้องทั้งโดยตรงและโดยอ้อม ภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการรักษามีเพียงร้อยละ 24.8 หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม ยาที่สงสัยว่าสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TEN ที่มีการรายงานมาก 10 อันดับแรก ประกอบด้วย co-trimoxazole, allopurinol, carbamazepine, nevirapine containing products, phenytoin, amoxicillin, phenobarbital, ibuprofen, rifampicin, isoniazid [5]

สรียา เวชวิฐาน และคณะ (2558) ได้ดำเนินการตรวจจับสัญญาณอันตรายจากการใช้ยา กรณีศึกษาผื่นแพ้ยา รุนแรงชนิด SJS/TEN ผลการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า ตั้งแต่ปี 2527 – 2557 ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพได้รับรายงาน SJS/TEN จำนวน 14,262 ราย ผู้ป่วยร้อยละ 50.3 ได้รับยาอื่นร่วมด้วย เมื่อทำการหาสัญญาณความเสี่ยงที่อาจเป็นไปได้ (potential signal) ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่เคยทราบมาก่อนจากการศึกษาทางคลินิกก่อนที่ยาจะออกสู่ท้องตลาด จากการคำนวณค่า ROR พบว่ามีคู่ยาที่เป็น potential signal 62 รายการ โดยรายการยาที่ได้รับรายงานมากที่สุด คือ allopurinol, carbamazepine และ phenytoin ในจำนวนยา 62 รายการที่เป็น potential signal พบ 2 รายการยา ที่ยังไม่เคยมีการรายงานในวารสารทางการแพทย์มาก่อนว่าพบผู้ป่วยผู้ป่วยเกิด SJS/TEN คือ ยา gliclazide และยา clofazimine [15]

พนารัตน์ ชูติมานุกูล และคณะ (2556) ศึกษาลักษณะการแพ้ยา และผื่นแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis ในโรงพยาบาลอ่างทอง และทำนายอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากรายงานในโรงพยาบาลอ่างทอง ศึกษาข้อมูลย้อนหลัง 2 ปี พบว่าความชุกของการเกิด SJS และ TEN เท่ากับร้อยละ 0.02 (ผู้ป่วย 10 คน จากผู้ป่วยใน 40,521 คน) กลุ่มยาที่เป็นสาเหตุของ SJS และ TEN ที่พบบ่อยที่สุดคือ ยาปฏิชีวนะ โดยยา cotrimoxazole เป็นสาเหตุการแพ้ยา SJS และ TEN มากที่สุด (4 เหตุการณ์) เมื่อประเมินความรุนแรงของการแพ้ยาโดย SCORTEN พบว่าจำนวนผู้เสียชีวิตจริง และจำนวนผู้เสียชีวิตที่พยากรณ์ได้ คือ 3 คน และ 2.2 คน จากผู้ป่วยจำนวน 10 คน ตามลำดับ [16]

บทที่ 3

วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์

รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ผื่นแพ้ยารุนแรง ได้แก่ Steven-Johnson syndrome, toxic epidermal necrosis, drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms และ acute generalized exanthematous pustulosis ที่ได้รับในฐานข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (Thai Vigibase) ในปี พ.ศ. 2560 – 2562 ที่ไม่ใช่รายงานซ้ำหรือรายงานที่ถูกละเลย

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

1. ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic) ได้แก่ ร้อยละ ในการวิเคราะห์ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ รายการยาที่เป็นสาเหตุของการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรง ระดับความร้ายแรง/ ผลลัพธ์ของอาการไม่พึงประสงค์ และประเภทของโรงพยาบาลที่ส่งรายงาน

2. วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม Microsoft excel
ระยะเวลาดำเนินการ 10 เดือน โดยมีขั้นตอนดังนี้

1. ศึกษาเอกสารทางวิชาการและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และประสานศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพเพื่อรวบรวมข้อมูลที่จำเป็น (3 เดือน)

2. รวบรวมข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ผื่นแพ้ยารุนแรง จากฐานข้อมูล Thai Vigibase (2 เดือน)

3. ประมวลผลและวิเคราะห์ข้อมูล (3 เดือน)

4. เขียนรายงาน สรุปผลการวิเคราะห์ข้อมูล (2 เดือน)

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ได้รับรายงานการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรง ได้แก่ Steven-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrosis (TEN), drug reactions with eosinophilia (DRESS syndrome) และ acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) ในฐานข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (Thai Vigibase) ตั้งแต่ 1 มกราคม 2560 – 15 ธันวาคม 2562 (ข้อมูล ณ วันที่ 23 ธันวาคม 2562) จำนวนทั้งสิ้น 2,780 ฉบับ ในจำนวนนี้เป็นรายงานซ้ำ 2 ฉบับ ดังนั้นรายงานที่นำมาวิเคราะห์ในครั้งนี้มีจำนวน 2,778 ฉบับ เมื่อพิจารณาชนิดของผื่นแพ้ยารุนแรงพบว่าเป็น SJS 1,643 รายการ TEN 226 รายการ DRESS syndrome 629 รายการ และ AGEP 301 รายการ (รายงาน 1 ฉบับ อาจมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากกว่า 1 รายการ) เป็นผู้ป่วยเพศหญิง 1,431 ฉบับ (ร้อยละ 51.34) เพศชาย 1,332 ฉบับ (ร้อยละ 47.91) และไม่ระบุเพศ 15 ฉบับ (ร้อยละ 0.54) พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากที่สุดในช่วง 15 – 59 ปี จำนวน 1,354 ฉบับ (ร้อยละ 48.57) รองลงมาคือช่วงอายุ มากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี จำนวน 763 ฉบับ (ร้อยละ 27.46) เมื่อจำแนกตามความร้ายแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์พบว่าเป็นรายงานชนิดร้ายแรง จำนวน 2,099 ฉบับ (ร้อยละ 75.56) ไม่ร้ายแรง 503 ฉบับ (ร้อยละ 18.11) และไม่ระบุ จำนวน 176 ฉบับ (ร้อยละ 6.34) รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (N = 2,778)

ลักษณะของผู้ป่วย	จำนวนรายงาน (ร้อยละ)
เพศ	
- หญิง	1,431 (51.51)
- ชาย	1,332 (47.95)
- ไม่ระบุ	15 (0.54)
ช่วงอายุ	
- 0 - 14 ปี	174(6.26)
- 15 – 59 ปี	1,354 (48.74)
- มากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี	763(27.47)
- ไม่ระบุ	487 (17.53)
ประเภทผู้ป่วย	
- ผู้ป่วยใน	1,900 (68.40)
- ผู้ป่วยนอก	509 (18.32)
- ไม่ระบุ	369 (13.28)
ความร้ายแรงของอาการไม่พึงประสงค์	
- ร้ายแรง	2,099 (75.55)
- ไม่ร้ายแรง	503 (18.11)
- ไม่ระบุ	176 (6.34)

เมื่อพิจารณารายการยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ พบว่าเกิดจากยา phenytoin มากที่สุด (ร้อยละ 13.79) รองลงมาคือยา allopurinol (ร้อยละ 11.51) และ sulfamethoxazole + trimethoprim (ร้อยละ 8.64) รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 2 และเมื่อพิจารณาจำนวนรายงานจำแนกตามชนิดของผื่นแพ้ยารุนแรงพบว่า SJS เกิดจากยา allopurinol มากที่สุด (ร้อยละ 17.09) TEN เกิดจากยา phenytoin มากที่สุด (ร้อยละ 12.18) DRESS syndrome เกิดจากยา phenytoin มากที่สุด (ร้อยละ 23.42) และ AGEP เกิดจากยา ceftriaxone มากที่สุด (ร้อยละ 10.42) (ตารางที่ 3 -6)

ตารางที่ 2 จำนวนรายการยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ผื่นแพ้ยารุนแรง มากที่สุด 10 อันดับแรก (N = 3,410)

ชื่อยา*	จำนวน (ร้อยละ)
phenytoin	471 (13.81)
allopurinol	393 (11.52)
sulfamethoxazole + trimethoprim	295 (8.65)
carbamazepine	132 (3.87)
ceftriaxone	105 (3.08)
amoxicillin	77 (2.26)
meropenem	75 (2.20)
rifampicin	67 (1.96)
isoniazid	60 (1.76)
clindamycin	56 (1.64)

*รายงาน 1 ฉบับอาจมียาที่สงสัยว่าทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้มากกว่า 1 รายการ

ตารางที่ 3 จำนวนรายการยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ผื่นแพ้ยารุนแรงชนิด SJS มากที่สุด 10 อันดับแรก (N = 1,562 รายการ)

ชื่อสารสำคัญ	ผลรวม (ร้อยละ)
allopurinol	267 (17.09)
phenytoin	215 (13.76)
sulfamethoxazole + trimethoprim	176 (11.27)
carbamazepine	82 (5.25)
amoxicillin	46 (2.94)
ceftriaxone	41 (2.62)
piroxicam	31 (1.98)
diclofenac	28 (1.79)
rifampicin	25 (1.60)
tetracycline	24 (1.54)

ตารางที่ 4 จำนวนรายการยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ผื่นแพ้ยารุนแรงชนิด TEN มากที่สุด 10 อันดับแรก (N = 309)

ชื่อสารสำคัญ	ผลรวม (ร้อยละ)
phenytoin	38 (12.30)
allopurinol	28 (9.06)
sulfamethoxazole + trimethoprim	27 (8.74)
carbamazepine	18 (5.83)
meropenem	14 (4.58)
rifampicin	10 (3.24)
phenobarbital	10 (3.24)
isoniazid	9 (2.91)
pyrazinamide	8 (2.59)
ceftriaxone	8 (2.59)

ตารางที่ 5 จำนวนรายการยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ผื่นแพ้ยารุนแรงชนิด DRESS syndrome มากที่สุด 10 อันดับแรก (N = 790)

ชื่อสารสำคัญ	ผลรวม (ร้อยละ)
phenytoin	185 (23.42)
allopurinol	75 (9.49)
sulfamethoxazole + trimethoprim	68 (8.61)
phenobarbital	27 (3.42)
rifampicin	24 (3.04)
isoniazid	22 (2.78)
vancomycin	21 (2.66)
carbamazepine	18 (2.28)
nevirapine	16 (2.03)
meropenem	16 (2.03)

ตารางที่ 6 จำนวนรายการยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ผื่นแพ้ยารุนแรงชนิด AGEP มากที่สุด 10 อันดับแรก (N = 355)

ชื่อสารสำคัญ	ผลรวม (ร้อยละ)
ceftriaxone	37 (10.42)
meropenem	25 (7.04)
clindamycin	23 (6.48)
ceftazidime	21 (5.92)
amoxicillin + clavulanic acid	18 (5.07)
piperacillin + tazobactam	18 (5.07)
cefazolin	16 (4.51)
phenytoin	15 (4.23)
amoxicillin	13 (3.66)
clindamycin for injection	9 (2.54)

เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ พบว่าส่วนใหญ่หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม จำนวน 923 ฉบับ (ร้อยละ 33.20) รองลงมาคือยังมีอาการอยู่/ยังไม่ดีขึ้น จำนวน 755 ฉบับ (ร้อยละ 27.16) และอาการดีขึ้นแต่ยังไม่หาย จำนวน 486 ฉบับ (ร้อยละ 17.48)

ตารางที่ 7 ผลลัพธ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (N = 2,778)

ผลลัพธ์	จำนวนรายงาน (ร้อยละ)
หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม	923 (33.23)
ยังมีอาการอยู่/ยังไม่ดีขึ้น	755 (27.18)
อาการดีขึ้นแต่ยังไม่หาย	486 (17.50)
หายโดยยังมีร่องรอยเดิม	407 (14.65)
ไม่สามารถติดตามผลได้	140 (5.04)
เสียชีวิตเนื่องจากอาจเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์	29 (1.04)
เสียชีวิตเนื่องจากอาการอันไม่พึงประสงค์	24 (0.86)
เสียชีวิตเนื่องจากสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์	14 (0.50)

เมื่อพิจารณารายงานที่ผู้ป่วยเสียชีวิตเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ พบว่ามีจำนวนทั้งสิ้น 24 ราย โดยรายงานครึ่งหนึ่ง (12 ฉบับ) เป็นรายงานที่ผู้ป่วยเสียชีวิตจาก TEN รายงานผู้ป่วยแต่ละรายดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 รายละเอียดรายงานผู้ป่วยเสียชีวิตเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์

ราย ที่	เพศ	อายุ	ประวัติแพ้ยา/ โรคประจำตัว	รายการยาที่สงสัย	เหตุการณ์ไม่พึง ประสงค์	ระดับ ความสัมพันธ์
1	ไม่ ระบุ	ไม่ ระบุ	ไม่ทราบ/ ไม่ทราบ	capecitabine	SJS	Unclassified
2	ชาย	69 ปี	ไม่มี/ RA, Delirium	ceftriaxone, meropenem, piperacillin + tazobactam	SJS	Probable
3	หญิง	42 ปี	ไม่ทราบ/ ไม่ทราบ	sulfamethoxazole + trimethoprim	SJS	Probable
4	ชาย ระบุ	ไม่ ระบุ	ไม่มี/ ไม่มี	phenytoin	SJS/ TEN	Probable
5	หญิง	42 ปี	ไม่มี/ไม่ทราบ	efavirenz	SJS	Probable
6	หญิง	79 ปี	ไม่ทราบ/ ไม่ทราบ	piroxicam	SJS	Certain
7	หญิง	42 ปี	ไม่มี/ Alcoholic cirrhosis	ciprofloxacin	SJS	Probable
8	หญิง ระบุ	ไม่ ระบุ	ไม่ทราบ/ ไม่ทราบ	colchicine	SJS	Probable
9	ชาย	40 ปี	ไม่ทราบ/ ไม่ทราบ	piroxicam	TEN	Probable
10	ชาย	79 ปี	Penicillin V/ ไม่ทราบ	ceftazidime	TEN	Probable
11	ชาย	55 ปี	Penicillin/ ไม่มี	phenobarbital	TEN	Probable
12	ชาย	81	ไม่มี/ stroke, pneumonia, epilepsy	phenytoin	TEN	Probable
13	หญิง	54 ปี	ไม่มี/ Epilepsy	phenytoin	TEN	Probable
14	หญิง ระบุ	ไม่ ระบุ	ไม่มี/ไม่มี	allopurinol	TEN	Probable
15	หญิง	75 ปี	ceftazidime inj/ ไม่ทราบ	ceftriaxone	TEN	Probable
16	ชาย	40 ปี	ไม่มี/ Stroke, Epilepsy	phenytoin	TEN	Probable

ราย ที่	เพศ	อายุ	ประวัติแพ้ยา/ โรคประจำตัว	รายการยาที่สงสัย	เหตุการณ์ไม่พึง ประสงค์	ระดับ ความสัมพันธ์
17	หญิง	38 ปี	ไม่มี/ ไม่มี	ganoderma lucidum	TEN	Probable
18	หญิง	58 ปี	ไม่ทราบ/ ไม่ทราบ	cefotaxime sodium	TEN	Probable
19	หญิง	71 ปี	ไม่มี/ CHF	allopurinol	TEN	Probable
20	ชาย	42 ปี	ไม่มี/ RA	sulfasalazine	DRESS syndrome	Possible
21	ชาย	ไม่ ระบุ	ไม่มี/ ไม่มี	amiodarone	DRESS syndrome	Possible
22	หญิง	38 ปี	ไม่มี/ ไม่ทราบ	ethambutol, rifampicin, isoniazid, pyrazinamide	DRESS syndrome	Probable
23	ชาย	36 ปี	ไม่มี/ STEMI, Post arrest	ceftriaxone, clindamycin	AGEP	Possible
24	หญิง	84 ปี	penicillin, clindamycin/ ไม่ทราบ	piperacillin tazobactam	+ AGEP	Probable

เมื่อพิจารณาตามประเภทสถานพยาบาล พบว่าส่วนใหญ่เป็นรายงานที่มาจากโรงพยาบาลในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข จำนวน 2,213 ฉบับ (ร้อยละ 79.60) (ตารางที่ 9)

ตารางที่ 9 จำนวนรายงานจำแนกตามประเภทสถานพยาบาล (N = 2,778)

ประเภทสถานพยาบาล	จำนวนรายงาน (ร้อยละ)
โรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุข	2,211 (79.59)
- โรงพยาบาลในสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข	2,129 (96.29)
- โรงพยาบาลนอกสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข	82 (3.71)
โรงพยาบาลนอกกระทรวงสาธารณสุข	418 (15.05)
โรงพยาบาลเอกชน	135 (4.86)
อื่นๆ	14 (0.50)

บทที่ 5

อภิปราย สรุปผลการวิเคราะห์ข้อมูลและข้อเสนอแนะ

จากข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของผื่นแพ้ยารุนแรง ที่ได้รับในฐานะข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ในช่วงที่รับรายงานตั้งแต่ 1 มกราคม 2560 – 15 ธันวาคม 2562 (ข้อมูล ณ วันที่ 23 ธันวาคม 2562) ที่ไม่ใช่รายงานซ้ำหรือรายงานที่ถูกยกเลิก พบว่าได้รับรายงานจำนวนทั้งสิ้น 2,778 ฉบับ สัดส่วนของเพศชายและเพศหญิงมีความใกล้เคียงกัน รายงานส่วนใหญ่เป็นรายงานชนิดร้ายแรง ร้อยละ 75.58

จากรายงานจำนวน 2,778 ฉบับ พบว่าได้รับรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากที่สุด 3 อันดับแรก จากยา phenytoin รองลงมาคือยา allopurinol และ sulfamethoxazole + trimethoprim และเมื่อพิจารณารายการยาที่เป็นสาเหตุของการเกิดผื่นแต่ละชนิดพบว่ายา phenytoin เป็นสาเหตุอันดับ 1 ของการเกิดผื่นชนิดรุนแรง SJS และ DRESS syndrome นอกจากนี้ยังพบว่า phenytoin เป็นสาเหตุอันดับ 2 ของการเกิดของผื่นรุนแรงชนิด TEN สำหรับยาที่เป็นสาเหตุอันดับ 1 ของการเกิด TEN และ AGEP พบว่าเกิดจากยา allopurinol และ ceftriaxone ตามลำดับ และเมื่อพิจารณารายละเอียดผลลัพธ์ของอาการไม่พึงประสงค์พบว่า มีผู้ป่วยเสียชีวิตเนื่องจากอาการอันไม่พึงประสงค์ น้อยกว่าร้อยละ 1 (0.94) โดยพบว่าผู้ป่วยเสียชีวิตจาก TEN มากที่สุด โดยยาที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตจาก TEN พบว่าส่วนใหญ่เกิดจากยากันชัก เช่น phenytoin และ phenobarbital

จากข้อมูลทีกล่าวมาข้างต้น จะเห็นได้ว่าผื่นแพ้ยาชนิดนี้เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรง ผู้ป่วยที่เกิดผื่นลักษณะนี้ส่วนใหญ่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น อย่างไรก็ตามผื่นแพ้ยารุนแรง สามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ รวมถึงมีรายงานการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมบางชนิดกับการเกิดผื่นชนิดรุนแรง เช่น ยา carbamazepine กับลักษณะทางพันธุกรรม HLA-B*1502 ที่มีรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TENS ซึ่งเป็นลักษณะทางพันธุกรรมที่พบมากในชาวเอเชีย รวมถึงชาวไทยอย่างไรก็ตามการประเมินสาเหตุของการเกิดผื่น SCARs ควรพิจารณาจากหลายๆปัจจัย ทั้งการวินิจฉัยแยกโรค ประวัติการได้รับยาที่เป็นสาเหตุ นอกจากนี้การสังเกตอาการนำของการเกิดผื่นบางชนิดภายหลังจากการได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มเสี่ยงดังกล่าว ทำให้สามารถประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดผื่นชนิดรุนแรงและหยุดยาได้อย่างทันท่วงที ซึ่งจะช่วยลดความรุนแรงจากการเกิดผื่นชนิดนี้ได้ และผลการวิเคราะห์ในครั้งนี้เป็นเพียงผลการศึกษาข้อมูลแบบย้อนหลังที่ผู้รายงานส่งรายงานมาไปยังศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพแบบสมัครใจจากบุคลากรทางการแพทย์ ทำให้รายงานที่ได้รับอาจต่ำกว่าความเป็นจริง รวมถึงจำนวนรายงานที่นำเสนอในครั้งนี้ไม่ใช่อุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เนื่องจากไม่ทราบจำนวนปริมาณการใช้ยาในผู้ป่วยทั้งหมด ดังนั้นยาที่พบว่าทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์เป็นจำนวนมากจึงไม่ได้หมายความว่ามีความเสี่ยงหรืออันตรายมากกว่ายาตัวอื่นๆ อย่างไรก็ตามจากการวิเคราะห์ข้อมูลในครั้งนี้สามารถบอกถึงลักษณะของรายงานการเกิดผื่นชนิดรุนแรงในเบื้องต้นได้ ซึ่งสามารถนำไปใช้ต่อยอดในการวิเคราะห์เชิงลึกเพื่อประกอบการเสนอมาตรการจัดการความเสี่ยงเพิ่มเติมของเหตุการณ์ดังกล่าว เพื่อนำไปสู่การกำหนดแนวทางในการป้องกันอันตรายจากการใช้ยากลุ่มนี้ในอนาคตต่อไปได้

ข้อเสนอแนะเกี่ยวกับการพัฒนาระบบการป้องกันการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงมีดังนี้

1. ควรมีการสื่อสารความเสี่ยงไปยังบุคลากรทางการแพทย์เกี่ยวกับรายงานการเกิดผื่นรุนแรงเพื่อเป็นการย้ำเตือนถึงความเสี่ยงหรืออาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงหรือผู้ป่วยที่มีโอกาสใช้ยาที่อาจเป็นสาเหตุของการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าว

2. ควรมีการพิจารณาเพิ่มข้อความคำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยาและข้อความคำเตือน ของยาที่พบการรายงานสูงแต่ยังไม่มีการระบุในประกาศฯ ได้แก่ meropenem, isoniazid และ clindamycin

บรรณานุกรม

1. Bouvresse S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Konstantinou MP, Kardaun SH, Bagot M, et al. Toxic epidermal necrolysis, DRESS, AGEP: do overlap cases exist?. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:72.
2. Sousa-Pinto, B., Araújo, L., Freitas, A., Correia, O., & Delgado, L. (2018). Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and erythema multiforme drug-related hospitalisations in a national administrative database. *Clinical and Translational Allergy*, 8, 2.
3. Swanson L, Colven RM. Approach to the patient with a suspected cutaneous adverse drug reaction. *Med Clin N Am.* 2015;99:1337–48.
4. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, สถิติภาพรวม AE ปี 1984 – 2019. 2562: กรุงเทพมหานคร.
5. วิมล สุวรรณเกษาวงษ์, รายงานการเกิดภาวะผื่นผิวหนังรุนแรงจากการใช้ยา: SJS/TEN ฐานข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ระหว่างปี พ.ศ.2527 - 2552), ข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ. 2554;1: 28-32
6. Lim KS, Kwan P, Tan CT. Association of HLA-B*1502 allele and carbamazepine induced severe adverse cutaneous drug reaction among Asians, a review. *Neurology Asia* 2008;13:15-21
7. ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ. คู่มือการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ความผิดปกติทางระบบผิวหนัง (ฉบับปรับปรุง). กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ. 2548
8. ธิดา นิงสานนท์, จันทิมา โยธาพิทักษ์. ตรงประเด็นเรื่อง Adverse drug reaction. กรุงเทพฯ: ประมัตต์การพิมพ์; 2549.
9. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331(19):1272-85.
10. McKenna JK, Leiferman KM. Dermatologic drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004 Aug;24(3):399-423
11. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001; 28:113-9.
12. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยา และข้อความของคำเตือน, กระทรวงสาธารณสุข.
13. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, การตรวจยีน HLA-B*1502 เพื่อป้องกันการแพ้ยา Carbamazepine. 2561. แหล่งที่มา : <https://www3.dmsc.moph.go.th/post-view/465>. ค้นเมื่อ 25 ธันวาคม, 2562.
14. สำนักข่าว hfocus เจาะลึกระบบสุขภาพ, เพิ่มสิทธิ ‘ตรวจยีนแพ้ยาผู้ป่วยโรคลมชัก’ ลดพิภพการเสียชีวิต จากการแพ้ยารุนแรง. 2561. แหล่งที่มา : <https://www.hfocus.org/content/2018/12/16663>. ค้นเมื่อ 25 ธันวาคม, 2562.

15. สรียา เวชวิฐาน, ภควดี ศรภีรรมย์ และวิมล สุวรรณเกษาวงษ์, การตรวจับสัญญาณอันตรายจากการใช้ยา: กรณีศึกษา Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis, ข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ. 2558;1: 91-96

16. พนารัตน์ ชุติมานุกูล และปภัศรา วรรณทอง, ลักษณะการแพ้ยา และผื่นแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis, วารสารวิชาการ รพศ/รพท เขต 4. 2556;3: 179-189

ภาคผนวก

แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ

(ข้อมูลทั้งหมดจะเก็บเป็นความลับของทางราชการโดยเฉพาะ)

 Initial Follow up ครั้งที่.....

ชนิดรายงาน

 Spontaneous Reporting Intensive Monitoring Clinical Trial

เลขที่อ้างอิง.....

ข้อมูลผู้ป่วย							
เลขที่ผู้ป่วย <input type="checkbox"/> HN..... <input type="checkbox"/> AN..... เลขประจำตัวประชาชน (13 หลัก)	ประเภท <input type="checkbox"/> ผู้ป่วยใน <input type="checkbox"/> ผู้ป่วยนอก	เชื้อชาติ <input type="checkbox"/> ไทย <input type="checkbox"/> อื่นๆ (ระบุ)	อายุ	เคยมีประวัติการแพ้ผลิตภัณฑ์สุขภาพหรือไม่ <input type="checkbox"/> ไม่มี <input type="checkbox"/> มี (ระบุชื่อผลิตภัณฑ์และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์)			
คำนำหน้า/ชื่อ/นามสกุล	เพศ <input type="checkbox"/> ชาย <input type="checkbox"/> หญิง		น้ำหนัก	โรคประจำตัว/ภาวะอื่นๆของผู้ป่วย ที่เกี่ยวข้อง (โปรดระบุ ICD code กรณีทราบ)			
ข้อมูลผลิตภัณฑ์สุขภาพ							
ประเภท	<input type="checkbox"/> ยา/วัตถุเสพติด	<input type="checkbox"/> ยาใหม่ (SMP)	<input type="checkbox"/> อาหาร	<input type="checkbox"/> เครื่องสำอาง	<input type="checkbox"/> เครื่องมือแพทย์	<input type="checkbox"/> วัตถุอันตรายด้านสาธารณสุข	
ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ชื่อสามัญ ชื่อการค้าและ รูปแบบ กรณีชีววัตถุให้ระบุรุ่นการผลิต และวันหมดอายุ ยาสมุนไพรให้ระบุส่วนที่ใช้)	S, O *	ขนาดและวิธีใช้ (ความแรง ปริมาณ หน่วย ความถี่ และวิธีใช้)	ว/ด/ป ที่เริ่มใช้	ว/ด/ป ที่หยุดใช้	โรคหรือสาเหตุที่ใช้ ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ระบุ ICD Code กรณีทราบ)	แหล่งที่รับ ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (1 หรือ 2)	
* S = Suspected product หมายถึง ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย, O = Other product หมายถึง ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่ใช้ร่วม, I = Product interaction หมายถึง ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่เกิดปฏิกิริยาคือกัน : แหล่งที่มา : 1 = ในโรงพยาบาล, 2 = แหล่งอื่นๆ (ให้ระบุ)							
ข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์							
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ (บรรยายลักษณะที่พบ และ/หรือ ศัพท์วิชาการ)			Labeled หรือ non-labeled (เฉพาะกรณี ADR)	ค่าความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการและ/หรือผลการตรวจร่างกาย			
ว/ด/ป ที่พบ							
ความร้ายแรง <input type="checkbox"/> ไม่ร้ายแรง <input type="checkbox"/> ร้ายแรง คือ (เลือกตอบเพียงข้อเดียว) <input type="radio"/> เสียชีวิต (ระบุ ว/ด/ป)..... <input type="radio"/> อันตรายถึงชีวิต <input type="radio"/> เลือกข้อใดข้อหนึ่ง △ ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล △ ทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น <input type="radio"/> ความพิการถาวร/ไร้ความสามารถ <input type="radio"/> ความผิดปกติแต่กำเนิด/ทารกวิรูป <input type="radio"/> อื่นๆ ที่มีความสำคัญทางการแพทย์ (ระบุ).....	<input type="checkbox"/> หยุดใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย <input type="radio"/> อาการดีขึ้นอย่างชัดเจน <input type="radio"/> อาการไม่ดีขึ้น <input type="radio"/> ไม่ทราบ <input type="checkbox"/> ใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย <input type="radio"/> ใช้ต่อเนื่องขนาดเดิม <input type="radio"/> ใช้ต่อแต่ลดขนาดลง <input type="radio"/> เปลี่ยนวิธีการบริหารยา	<input type="checkbox"/> ใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยซ้ำโดยเจตนาหรือไม่เจตนา <input type="radio"/> เกิดอาการเดิมซ้ำขึ้นอีก <input type="radio"/> ไม่เกิดอาการซ้ำขึ้นอีก <input type="radio"/> ไม่ทราบ <input type="checkbox"/> ไม่มีการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยซ้ำ	ผลลัพธ์ <input type="checkbox"/> หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม <input type="checkbox"/> หายโดยมีร่องรอยเดิม <input type="checkbox"/> อาการดีขึ้นแต่ยังไม่หาย <input type="checkbox"/> ยังมีอาการอยู่ <input type="checkbox"/> เสียชีวิต (เลือกตอบเพียงข้อเดียว) <input type="radio"/> เนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ <input type="radio"/> เนื่องจากอาจเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ <input type="radio"/> เนื่องจากสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ระบุสาเหตุ)..... <input type="checkbox"/> ไม่สามารถติดตามผลได้				
ข้อมูลผู้รายงาน แหล่งที่เกิดเหตุการณ์ และแหล่งที่ส่งรายงาน				สาเหตุการเกิด			
ชื่อผู้วินิจฉัยอาการ..... เป็น <input type="checkbox"/> แพทย์ <input type="checkbox"/> เภสัชกร <input type="checkbox"/> พยาบาล <input type="checkbox"/> อื่นๆ (ระบุ)..... ชื่อผู้ประเมิน/บันทึกรายงาน (ผู้รายงาน)..... เป็น <input type="checkbox"/> แพทย์ <input type="checkbox"/> เภสัชกร <input type="checkbox"/> พยาบาล <input type="checkbox"/> อื่นๆ (ระบุ)..... วันเดือนปีที่บันทึกรายงาน..... แหล่งที่เกิดเหตุการณ์..... จังหวัด..... แหล่งที่ส่งรายงาน..... จังหวัด.....				<input type="checkbox"/> Product reaction (ADR/vaccine reaction) ระบุระดับความน่าจะเป็น <input type="radio"/> ชัดแน่นอน (Certain) <input type="radio"/> น่าจะใช่ (Probable) <input type="radio"/> อาจจะใช่ (Possible) <input type="radio"/> ไม่น่าใช่ (Unlikely) <input type="radio"/> ไม่สามารถระบุระดับ (Unclassified) (ระบุเหตุผล)..... <input type="checkbox"/> ความคลาดเคลื่อนทางยา <input type="checkbox"/> ความคลาดเคลื่อนด้านบริหารจัดการ <input type="checkbox"/> เหตุการณ์อื่นที่เกิดร่วมกัน (coincident) <input type="checkbox"/> ความบกพร่องของผลิตภัณฑ์สุขภาพ <input type="checkbox"/> อุบัติเหตุ <input type="checkbox"/> ฆ่าตัวตาย <input type="checkbox"/> ใช้ในทางที่ผิด <input type="checkbox"/> อื่นๆ (ระบุ).....			

ภาคผนวก 2 ตัวอย่างแบบประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัย

2.1 Naranjo's algorithm

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
1.เคยมีรายงานหรือสรุปแน่นอนถึงอาการเช่นนี้จากการใช้ยามาก่อน	+1	0	0	
2.อาการไม่พึงประสงค์นั้นเกิดขึ้นภายหลังผู้ป่วยได้รับยาที่สงสัย	+2	-1	0	
3.อาการไม่พึงประสงค์นั้นบรรเทาลงเมื่อหยุดยาที่สงสัยหรือเมื่อมีการให้ specific antagonist	+1	0	0	
4.อาการไม่พึงประสงค์นั้นกลับเป็นซ้ำเมื่อมีการใช้ยานั้นอีก	+2	-1	0	
5.อาจมีสาเหตุอื่นนอกเหนือจากยาที่สงสัยซึ่งเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์นั้น	-1	+2	0	
6.ปฏิกิริยาดังกล่าวนี้อาจเกิดขึ้นอีกเมื่อให้ยาหลอกหรือไม่	-1	+1	0	
7.มีการวัดระดับยาในเลือดหรือในbody fluid อื่น และค่าดังกล่าวแสดงถึงระดับที่เป็นพิษ	+1	0	0	
8.อาการไม่พึงประสงค์นั้นรุนแรงขึ้นเมื่อมีการเพิ่มขนาดยาและ/หรืออาการไม่พึงประสงค์นั้นลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยา	+1	0	0	
9. ผู้ป่วยเคยแสดงอาการไม่พึงประสงค์เช่นนี้มาก่อนในอดีตเมื่อใช้ยาที่สงสัยหรือยาที่คล้ายกัน	+1	0	0	
10.สามารถยืนยันอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้ด้วย objective data	+1	0	0	

หมายเหตุ

ระดับคะแนน	คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9	Definite	ใช่แน่นอน
	คะแนนเท่ากับ 5-8	Probable	น่าจะใช่
	คะแนนเท่ากับ 1-4	Possible	อาจจะใช่
	คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0	Doubtful	น่าสงสัย

ภาคผนวก 2 ตัวอย่างแบบประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัย

2.2 WHO-UMC Causality Categories

Causality term	Assessment criteria
Certain	<ul style="list-style-type: none"> ● Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake ● Cannot be explained by disease or other drugs ● Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) ● Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) ● Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable / Likely	<ul style="list-style-type: none"> ● Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake ● Unlikely to be attributed to disease or other drugs ● Response to withdrawal clinically reasonable ● Rechallenge not required
Possible	<ul style="list-style-type: none"> ● Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake ● Could also be explained by disease or other drugs ● Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> ● Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) ● Disease or other drugs provide plausible explanations
Conditional / Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> ● Event or laboratory test abnormality ● More data for proper assessment needed, or ● Additional data under examination
Unassessable / Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> ● Report suggesting an adverse reaction ● Cannot be judged because information is insufficient or contradictory ● Data cannot be supplemented or verified

All points should be reasonably complied with

ภาคผนวก 2 ตัวอย่างแบบประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัย

2.3 Thai Algorithm

ข้อความ	คำตอบ	เกณฑ์การประเมิน										
		ใช่แน่			น่าจะใช่		อาจจะใช่			ไม่อาจจะใช่		
1. มีอาการหรือผลการตรวจอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้ ที่ขึ้นชื่อว่าเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 1.1 มีประวัติของอาการ* 1.2 อาการแสดงทางคลินิก 1.3 มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
2. ได้รับยาที่สงสัยก่อนเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U
3. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดีขึ้น เมื่อ 3.1 หยุดยาที่สงสัย หรือ 3.2 ลดขนาดของยาที่สงสัย หรือ 3.3 ให้ยารักษาที่เฉพาะเจาะจง (specific antagonist)		Y	U	Y	Y	U	U	U	U	U	U	Y/U
4. ไม่มีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ นอกจากยาที่สงสัย		Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	U	U	Y/U
5. เคยมีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จากยาที่สงสัยมาก่อน		Y	Y	U	Y/U	Y	U	Y	U	U	U	Y/U
6. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ เกิดขึ้นในลักษณะ <u>กรณีใดกรณีหนึ่งดังต่อไปนี้</u> 6.1 เกิดจากยาที่สงสัย โดย (1) เจตนา ให้ยาซ้ำ หรือ (2) ไม่เจตนาให้ยาซ้ำ 6.2 เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (ภายในเวลา ... นาที) หลังจากการได้รับยาที่สงสัยเพียงชนิดเดียว 6.3 เกิดขึ้น ณ ตำแหน่งที่รับยา		Y	Y	Y	U	U	U	U	U	U	U	Y/U
7. มีประวัติอาการที่เหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อน เมื่อได้รับยา <u>กลุ่มเดียวกับ</u> ยาที่สงสัย		Y/U	Y/U	Y/U	Y/U	Y/U	Y/U	Y/U	Y	U	U	Y/U

หมายเหตุ: ประวัติของอาการ หมายถึง อาการแสดงทางคลินิกที่เกิดขึ้นก่อนมาพบแพทย์ จากคำบอกเล่าของผู้ป่วย