

โอกาสเสี่ยงของการแพ้ยาซ้ำที่เป็นการแพ้ยาเทียมในยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในโรงพยาบาลชลบุรี

พงศ์พันธุ์ สุริยงค์¹, ศุภลักษณ์ สุนทรส²

¹คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

²กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลชลบุรี

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อหาอัตราการเกิดและโอกาสเสี่ยงของการแพ้ยาซ้ำกลุ่มยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) ด้วยปฏิกิริยาแพ้ยาเทียม **วิธีการ:** รูปแบบงานวิจัยเป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางที่เก็บข้อมูลย้อนหลังจากรายงานการแพ้ยา NSAIDs ของโรงพยาบาลชลบุรีตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 การศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของยากับการแพ้ **ผลการวิจัย:** การศึกษาพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ADR) ของยา NSAIDs จำนวน 493 รายงาน จากรายงานทั้งหมด 18,674 รายงาน (ร้อยละ 2.64) ทั้งนี้พบอาการ angioedema และ anaphylaxis 281 รายงาน (ร้อยละ 57.0 ของรายงาน ADR จาก NSAIDs ทั้งหมด) ยากลุ่ม arilpropionic acids มีรายงานมากที่สุด 272 รายงาน (ร้อยละ 54.8 ของรายงาน ADR จาก NSAIDs ทั้งหมด) ตามด้วยยากลุ่ม hetero acetic acids จำนวน 104 รายงาน (ร้อยละ 23.1) โครงสร้างของยา NSAIDs ที่แตกต่างกันมีความสัมพันธ์กับ ADR ทางผิวหนัง ($P < 0.05$) จากรายงานการแพ้ยา NSAIDs ทั้งหมด พบการแพ้ยาเทียม 49 รายงาน (ร้อยละ 9.34 ของรายงาน ADR จาก NSAIDs ทั้งหมด) การแพ้ครั้งแรกพบในยากลุ่ม hetero acetic acids มากที่สุด 10 รายงาน (ร้อยละ 43.5 ของการแพ้ยาครั้งแรก) โดยเฉพาะจากยา diclofenac การแพ้ยาในครั้งต่อมาพบรายงานกลุ่มยา arilpropionic acids ได้แก่ ยา ibuprofen และ ยา naproxen มากที่สุด (ร้อยละ 53.8) ส่วนยากลุ่ม Cox II inhibitor ได้แก่ ยา celecoxib และยา etoricoxib พบ ADR ทางผิวหนัง 28 รายงาน (ร้อยละ 5.7) และเป็นการเกิดการแพ้ยาเทียม 4 รายงาน (ร้อยละ 8.16 จากรายงานการแพ้ยาเทียมทั้งหมด) **สรุป:** อัตราการเกิดการแพ้ยาเทียมพบประมาณร้อยละ 10 ของการใช้ยากลุ่ม NSAIDs ดังนั้นเพื่อลดโอกาสเสี่ยงของการแพ้ยาเทียม จึงควรมีการซักประวัติอย่างละเอียดและติดตามการแพ้ยาอย่างใกล้ชิดในผู้ที่ใช้ยา NSAIDs กลุ่มต่าง ๆ

คำสำคัญ: ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ การแพ้ยาซ้ำ การแพ้ยาเทียม อาการไม่พึงประสงค์

รับต้นฉบับ: 24 มิ.ย. 2562, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 15 ส.ค. 2562, รับลงตีพิมพ์: 5 ก.ย. 2562

ผู้ประสานงานบทความ: นายพงศ์พันธุ์ สุริยงค์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา 169 ถนนลงหาดบางแสน ตำบลแสนสุข อำเภอเมือง จังหวัดชลบุรี 20131 **E-mail:** pp_suriyong1@hotmail.com

Risk of Repeated Pseudo-Allergic Reactions Related to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Chonburi Hospital

Pongpan Suriyong¹, Suluck Soontharos²

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Burapha University

²Pharmacy Department, Chonburi Hospital

Abstract

Objective: To identify risk of repeated pseudo-allergic reactions (PAR) related to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). **Method:** The research design was a cross-sectional study retrospectively collecting adverse drug reaction (ADR) reports related to NSAIDs in Chonburi hospital during January 1, 2011 to December 31, 2016. The study identified associations between NSAID groups and ADRs. **Results:** The study identified 493 reports of ADRs related to NSAIDs from the total of 18,674 reports (2.64%). There were 281 reports on angioedema and anaphylaxis symptoms (57% of the total ADR reports related to NSAIDs). Arilpropionic acids and hetero acetic acids were the top suspected drug in 272 and 104 reports (55.2% and 23.1% of the total ADR reports related to NSAIDs, respectively). NSAID structures were associated with cutaneous ADR ($P < 0.05$). There were 49 reports of pseudo drug allergy (9.34% of the total ADR reports related to NSAIDs). First occurrence of allergy was most prevalent in hetero acetic acids with 10 reports (43.5% of the first occurrence of allergy), especially diclofenac. Second hypersensitivity following the first one was related most to arilpropionic acids (ibuprofen and naproxen) (53.8%). There were 28 reports on cutaneous ADR for Cox II inhibitor group (celecoxib and etoricoxib) and 4 of these were PAR (8.16% of total reported PAR). **Conclusion:** Rate of PAR was about 10% of NSAIDs allergy. To decrease the risk of PAR, health care provider should thoroughly review history of ADR and intensively monitor ADRs in patients receiving NSAIDs.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, repeated drug allergy, pseudo-allergy reaction, adverse drug reaction

บทนำ

ความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญประการหนึ่ง ซึ่งว่าด้วยการบาดเจ็บของผู้ป่วยระหว่างรับบริการทางการแพทย์ อันทำให้ต้องใช้เวลาในการรักษาพยาบาลที่นานขึ้นหรืออันตรายจนเสียชีวิตได้ (1) การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction, ADR) เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ด้วยอัตราร้อยละ 5.3 (2) โดยเฉพาะการแพ้ยา ด้วยอาการแพ้ชนิดรุนแรง (anaphylactic) นั้น มีประมาณร้อยละ 40 – 60 ที่มีอาการรุนแรงจนเป็นสาเหตุให้เข้าโรงพยาบาลด้วยภาวะฉุกเฉิน (3) อุบัติการณ์ของการเกิดอาการ anaphylactic หรือ anaphylaxis คือ ประมาณร้อยละ 3 – 50 ต่อ 100,000 ปีบุคคล (person-years) (4) ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยต้องเสียชีวิตด้วยอัตราการตายประมาณร้อยละ 1 ต่อปี (5) และพบว่าร้อยละ 13.2 ของ ADR ที่เกิดขึ้นเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถป้องกันได้ (6) ดังนั้นการลดอุบัติการณ์การเกิด ADR จึงเป็นการสร้างความปลอดภัยแก่ผู้ป่วย และจัดการความเสี่ยงของผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลโดยไม่จำเป็น อีกวิธีการหนึ่ง

ADR ที่พบมากที่สุด คือ การแพ้ยา (ร้อยละ 30) (7) โดยเฉพาะการแพ้ยาเทียม (pseudo-allergy reaction, PAR) ที่เกิดขึ้นผ่านกลไก pseudo-allergic pathway ซึ่งหมายถึง กลไกของปฏิกิริยาการแพ้ชนิดรุนแรง (anaphylactic) ที่ไม่ผ่านระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งแตกต่างจากการแพ้ที่แท้จริง (true allergic pathway) ที่ผ่านกระบวนการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อสิ่งแปลกปลอม (antigen-specific immune responses) โดยมีอาการเหมือนการแพ้ทั่วไป แต่ปฏิกิริยาการแพ้นั้นอาจเกิดขึ้นตั้งแต่ครั้งแรกที่ได้รับยา โดยไม่ขึ้นกับขนาดยา (8) ดังเช่นการแพ้เนื่องจากยา NSAIDs ที่ไปยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase-1 (COX-1) เป็นการกระตุ้น mast cell โดยตรง ทำให้หลั่งสารแพ้ leukotrienes (LTC) เพิ่มขึ้น (9) ซึ่งเป็นสารแพ้ที่รุนแรงกว่าการกระตุ้นสาร histamine เป็น 100 เท่า โดยพบการแพ้ยาแบบ PAR จากยาในกลุ่ม NSAIDs, กลุ่ม opioid drug, liposomes และ radiocontrast media เป็นต้น (9) ซึ่งมีอันตรายมากกว่าการแพ้ยาทั่วไปอื่น ๆ

จากงานวิจัยเพื่อวินิจฉัยการแพ้ยาจากสาร histamine พบว่า 2 ใน 3 ของผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบ

immediate reaction เป็นการแพ้ยาแบบ PAR (10) การแพ้ยา NSAIDs แบบ PAR มีมากถึงร้อยละ 20-25 ของการแพ้ยา NSAIDs ทั้งหมด (11) เนื่องจากผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่ม NSAIDs มีโอกาสแพ้ยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ COX-1 โดยพบอาการหลอดลมหดเกร็งเฉียบพลัน อาการบวมใต้ชั้นผิวหนัง ผื่นลมพิษ และอาการแพ้ชนิดรุนแรง (anaphylaxis/ anaphylactoid) ดังนั้นจึงเห็นได้ว่าผู้ป่วยที่เคยแพ้ยาในกลุ่ม NSAIDs มีโอกาสแพ้ซ้ำอีกครั้งแบบ type I hyper-sensitivity ด้วยอาการที่รุนแรงขึ้น (12)

จากรายงาน ADR แบบสมัครใจปี พ.ศ. 2561 ของประเทศไทย พบรายงาน ADR จากยา NSAIDs ในปี พ.ศ. 2556 – 2560 เท่ากับร้อยละ 7.39, 7.80, 7.70, 7.67 และ 7.86 ของจำนวนรายงาน ADR ทั้งหมด ตามลำดับ (13) แต่มีการรายงาน ADR จากยาในกลุ่ม NSAIDs แบบ PAR น้อยมาก ซึ่งส่วนมากรายงานถึง ADR ผ่านทางผิวหนัง (14)

NSAIDs เป็นยาที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทย ความชุกของการใช้ยาแก้ปวด NSAIDs ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2560 ที่ร้อยละ 31.1 ของกลุ่มสำรวจ และมีผู้ป่วยที่ใช้ยา NSAIDs เป็นประจำร้อยละ 7.4 (15) เนื่องจากผู้ป่วยส่วนมากพึงพอใจประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการปวดของยา NSAIDs จึงทำให้มีการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง (16) การวิจัยนี้เป็นการศึกษาทางระบาดวิทยาของการแพ้ยา และโอกาสเสี่ยงของการแพ้ซ้ำในผู้ที่ได้ยาในกลุ่ม NSAIDs ที่ผ่านกลไก pseudo-allergy pathway โรงพยาบาลชลบุรี จังหวัดชลบุรี เพื่อวิเคราะห์ 1) สัดส่วนของการแพ้ยาในกลุ่ม NSAIDs 2) หาความสัมพันธ์ระหว่างยา NSAIDs กับ ADRs ที่เกิดขึ้น และ 3) สัดส่วนของการแพ้กลุ่มยา NSAID ซ้ำด้วยปฏิกิริยาแพ้ยาเทียมจากกลุ่มโครงสร้างยา NSAIDs ที่แตกต่างกัน ซึ่งข้อมูลที่ได้สามารถนำไปสร้างความตระหนักและระมัดระวังในการเลือกใช้อย่างปลอดภัยอย่างสมเหตุสมผลมากขึ้น และทำให้ทราบถึงความเสี่ยงในการได้รับยาซ้ำของผู้ป่วยที่แพ้ยา NSAIDs ผ่านปฏิกิริยาแพ้ยาเทียม เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงปริมาณแบบภาคตัดขวาง และงานวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา เลขที่ 658/2558 และโรงพยาบาลชลบุรี

การรวบรวมข้อมูล

การศึกษารวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากรายงาน ADR ของผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา NSAIDs ของโรงพยาบาลชลบุรี จังหวัดชลบุรี จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ในโรงพยาบาลตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 ข้อมูลดังกล่าวได้รับการประเมินการแพ้ยาและถูกบันทึกไว้โดยเภสัชกร ด้วยแบบประเมินความน่าจะเป็นและความสัมพันธ์ระหว่าง ADR กับยาที่สงสัยด้วย Naranjo's algorithm

การรวบรวมข้อมูลใช้แบบเก็บข้อมูลที่ผู้วิจัยพัฒนาขึ้นจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ประกอบด้วย ข้อมูล ได้แก่ รหัสอ้างอิงของชุดข้อมูล วันที่บันทึก เพศ อายุ รายการยา NSAIDs ที่สงสัยว่าก่อให้เกิดอาการแพ้ รายการยาที่ใช้ร่วม ประวัติเคยรับกลุ่มยาที่แพ้ในอดีต ADRs ที่เกิดขึ้น และผลการประเมินด้วย Naranjo's algorithm ผู้วิจัยเก็บข้อมูลของตัวอย่างไว้ในคอมพิวเตอร์ด้วยรหัสลับ และใช้รหัสแทนข้อมูลผู้ป่วย ซึ่งไม่สามารถเชื่อมโยงและระบุตัวผู้ป่วยย้อนกลับได้ ซึ่งมีเพียงผู้ร่วมวิจัยเท่านั้นที่สามารถเข้าถึงข้อมูลได้ และเมื่อสิ้นสุดการวิจัยเป็นระยะเวลา 1 ปี ผู้วิจัยได้ทำลายและลบข้อมูลนั้นทิ้งจากระบบคอมพิวเตอร์

ตัวอย่าง

ตัวอย่างถูกคัดเลือกแบบเจาะจงตามเกณฑ์คัดเข้า ดังนี้ 1) เป็นรายงาน ADR ทางผิวหนัง ได้แก่ angioedema, urticaria, anaphylaxis, maculopapular rash, erythematous multiforme, DRESS syndrome, Stevens–Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), fixed drug eruption, eczema rash, acneiform drug eruption, exfoliative dermatitis และ bullous/oral ulcer 2) รายงาน ADRs จากยา NSAIDs 6 กลุ่ม คือ salicylic acids, indol and indene acetic acids, hetero acetic acids, arilpropionic acids, fenamates, oxicams และ Cox II inhibitor 2) เป็นรายงานที่มีการประเมินความน่าจะเป็นของความสัมพันธ์ระหว่าง ADRs กับยาที่สงสัยโดยใช้ Naranjo's algorithm คะแนน ≥ 9 , 5-8 และ 1-4 บอกระดับความสัมพันธ์ในระดับ ใช้นั้น (definite) ใช้นั้น (probable) และ อาจจะใช้นั้น (possible) ตามลำดับ

เกณฑ์คัดออก คือ 1) รายงานการแพ้ยา NSAIDs ที่เป็นประวัติแพ้ยาเดิม ที่ไม่ได้รับการประเมินแพ้ยาโดยเภสัชกร 2) รายงานการแพ้ยาจากยาที่สงสัยมากกว่า 1 รายการร่วมกับกลุ่มยา NSAIDs ที่ไม่สามารถจำแนกและ

ระบุยาที่สงสัยได้ และ 3) ผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินความน่าจะเป็นของความสัมพันธ์ระหว่าง ADRs กับยาที่สงสัย โดย Naranjo's algorithm ที่มีคะแนนเท่ากับ 0 คืออยู่ในระดับน่าสงสัย (doubtful)

การวิเคราะห์ข้อมูล

งานวิจัยนี้สรุปอัตราการเกิด ADR ทางผิวหนัง และ PAR จากการใช้ยา NSAIDs ที่มีโครงสร้างต่าง ๆ กันด้วยสถิติเชิงพรรณนา การหาความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มโครงสร้างยา NSAIDs กับ ADR ทางผิวหนังใช้ สถิติ chi-square โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

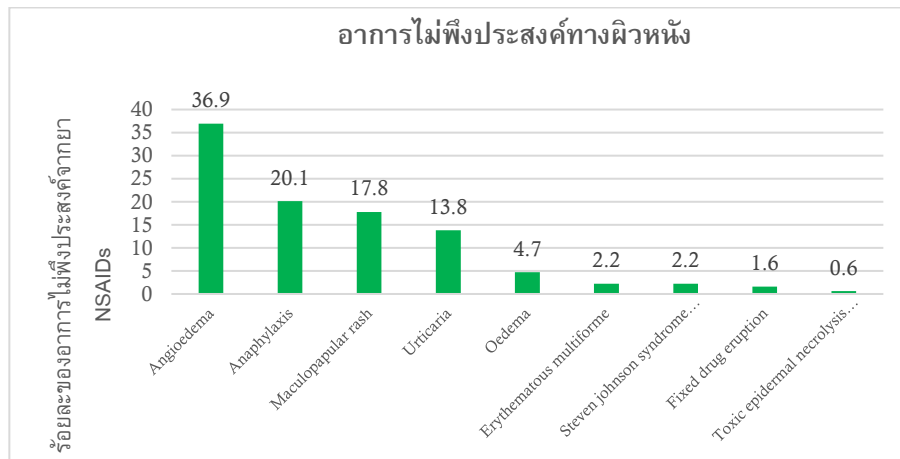
ผลการวิจัย

ADR ทางผิวหนังจาก NSAIDs

ในช่วงปี พ.ศ. 2554–2559 มีการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทางผิวหนัง (cutaneous adverse drug reaction: CADR) จากการใช้ยา NSAIDs จำนวน 493 ครั้ง พบว่า เกิดอาการ angioedema บ่อยที่สุด จำนวน 182 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 36.9 ของ CADR รองลงมา เกิดอาการ anaphylaxis จำนวน 99 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 20.1 และ maculopapular rash, urticaria, edema, erythematous multiforme, Steven-Johnson syndrome, fixed drug eruption และ toxic epidermal necrolysis จำนวน 88 ครั้ง (ร้อยละ 17.8), 68 ครั้ง (ร้อยละ 13.8), 23 ครั้ง (ร้อยละ 4.7), 11 ครั้ง (ร้อยละ 2.2), 11 ครั้ง (ร้อยละ 2.2), 8 ครั้ง (ร้อยละ 1.6) และ 3 ครั้ง (ร้อยละ 0.6) ตามลำดับ (รูปที่ 1)

CADR จำแนกตามโครงสร้างยา

จากรายงาน CADR ช่วงปี พ.ศ. 2554-2559 จำนวน 493 ครั้ง เมื่อจำแนกตามกลุ่มโครงสร้างและรายการยา พบว่า กลุ่มโครงสร้างที่สงสัยว่าก่อให้เกิด CADR มากที่สุด คือกลุ่มยา arilpropionic acids จำนวน 272 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 55.2 ได้แก่ ยา ibuprofen 240 ครั้ง และยา naproxen 32 ครั้ง รองลงมา คือ กลุ่ม hetero acetic acids (diclofenac) 104 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 21.1 และกลุ่มยา salicylic acids (aspirin) กลุ่มยา Cox II inhibitor กลุ่มยา oxicams กลุ่มยา fenamates และกลุ่มยา indol- และ indene acetic acids จำนวน 42 ครั้ง (ร้อยละ 8.5), 28 ครั้ง (ร้อยละ 5.7), 19 ครั้ง (ร้อยละ 3.9), 17 ครั้ง (ร้อยละ 3.4) และ 11 ครั้ง (ร้อยละ 2.2) ตามลำดับ (ตารางที่ 1)



รูปที่ 1. ร้อยละของรายงานอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากการใช้ยา NSAIDs ในปี พ.ศ. 2554 – 2559

ความสัมพันธ์ของโครงสร้างยากับ CADR

กลุ่มโครงสร้างของยา NSAIDs มีความสัมพันธ์กับ CADR ที่เกิดขึ้น ($P < 0.05$) กลุ่ม arilpropionic acids ได้แก่ ibuprofen และ naproxen ก่อให้เกิดอาการ maculopapular rash มากที่สุด กลุ่มยา hetero acetic acids (ยา diclofenac)

ก่อให้เกิดอาการ anaphylaxis มากที่สุด กลุ่มยา salicylic acids (ยา aspirin) ก่อให้เกิดอาการ angioedema มากที่สุด ส่วนกลุ่มยา Cox II inhibitor ได้แก่ celecoxib, etoricoxib, parecoxib และ nimesulide ซึ่งเป็นยา NSAIDs กลุ่มใหม่ ก่อให้เกิด CADR ไม่น้อยกว่ายากกลุ่มอื่น ๆ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1. รายงาน ADR ทางผิวหนังจำแนกตามรายการยา NSAIDs ในปี พ.ศ. 2554–2559 (N = 493 ครั้ง)

รายการยา	จำนวน (รายงาน)	ร้อยละ
กลุ่มยา salicylic acids		
aspirin	42	8.5
กลุ่มยา indol - และ indene acetic acids		
indomethacin	11	2.2
กลุ่มยา hetero acetic acids		
diclofenac	104	21.1
กลุ่มยา arilpropionic acids		
ibuprofen	240	48.7
naproxen	32	6.5
กลุ่มยา fenamates		
mefenamic acid	17	3.4
กลุ่มยา oxicams		
piroxicam	18	3.7
meloxicam	1	.2
กลุ่มยา Cox ii inhibitor		
celecoxib	15	3.0
etoricoxib	9	1.8
parecoxib	2	0.4
nimesulide	2	0.4

ตารางที่ 2. ความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มโครงสร้างยา NSAIDs กับ ADR ทางผิวหนัง

กลุ่มโครงสร้างของยา	อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง (จำนวน, ร้อยละ)				รวม	P ²
	angioedema	anaphylaxis	maculopapular rash	อื่น ๆ ¹		
กลุ่มยา salicylic acids (เช่น aspirin)	21 (11.5)	8 (8.1)	9 (10.2)	4 (3.2)	42 (8.5)	0.041
กลุ่มยา hetero acetic acids (เช่น diclofenac)	38 (20.9)	27 (27.3)	18 (20.5)	21 (16.9)	104 (21.1)	
กลุ่มยา arilpropionic acids (เช่น ibuprofen, naproxen)	101 (55.5)	53 (53.5)	50 (56.8)	68 (54.8)	272 (55.2)	
กลุ่มยา Cox ii inhibitor (เช่น celecoxib, etoricoxib, parecoxib, nimesulide)	7 (3.8)	3 (3.0)	4 (4.5)	14 (11.3)	28 (5.7)	
กลุ่มยาโครงสร้างอื่น ๆ ³	15 (8.2)	8 (8.1)	7 (8.0)	17 (13.7)	47 (9.5)	

1: อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังอื่น ๆ ได้แก่ urticaria, oedema, erythematous multiforme, fixed drug eruption, steven johnson syndrome (SJS) และ toxic epidermal necrolysis (TEN)

2: chi-square test

3: กลุ่มยาโครงสร้างอื่น ๆ ได้แก่ กลุ่มยา indol - และ indene acetic acids (ยา indomethacin), กลุ่มยา fenamates (ยา mefenamic acid) และ กลุ่มยา oxicams (ยา piroxicam และ ยา meloxicam)

PAR จากโครงสร้างยา NSAIDs ที่ต่างกัน

จากการศึกษาพบรายงานการเกิด CADR ซ้ำ เมื่อใช้ยา NSAIDs ในกลุ่มโครงสร้างที่แตกต่างกัน จำนวน 75 ครั้ง จากทั้งหมด 493 ครั้ง ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 15.21 ในผู้ป่วย 36 ราย จากทั้งหมด 457 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.88 ความสัมพันธ์ระหว่าง ADR กับยาที่สงสัย Naranjo's Algorithm อยู่ในระดับอาจจะใช่ 32 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 42.7 ระดับน่าจะใช่ 32 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 42.7 และระดับใช่แน่นอน 11 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 14.7 ตามลำดับ

คู่กลุ่มยาที่มีการแพ้ข้ามโครงสร้างซ้ำมากที่สุด คือ arilpropionic acids - hetero acetic acids จำนวน 10 ราย รองลงมาคือ คู่กลุ่มยา arilpropionic acids - salicylic acids และคู่กลุ่มยา arilpropionic acids – fenamates จำนวน 4 และ 3 ราย ตามลำดับ เมื่อศึกษาเฉพาะกลุ่มโครงสร้างของยา NSAIDs ที่สงสัยก่อให้เกิดอาการ anaphylaxis และ angioedema ของตัวอย่างที่มีการบันทึกมากกว่า 1 ครั้ง ซึ่งบ่งบอกว่า เป็นการแพ้ยา NSAIDs แบบแพ้ยาเทียม (pseudo-allergy) จำนวน 49 รายงาน แบ่งเป็นครั้งแรก 23 ครั้ง และครั้งต่อมา 26 ครั้ง โดยพบว่า ในการเกิด ADR ครั้งแรก จะเกิดจาก กลุ่มยา hetero acetic acids (เช่น ยา diclofenac) มากที่สุด 10 รายงาน รองลงมาเป็นกลุ่มยา

arilpropionic acids (เช่น ยา ibuprofen และ ยา naproxen) 6 รายงาน ต่อจากนั้นคือ กลุ่มยา salicylic acids (เช่น ยา aspirin) และ กลุ่มยา Cox II inhibitor (เช่น celecoxib, etoricoxib, parecoxib และ nimesulide) 3 รายงาน และการเกิด ADR ครั้งต่อมา จะเกิดจากกลุ่มยา arilpropionic acids (เช่น ยา ibuprofen และ ยา naproxen) 14 รายงาน รองลงมาเป็นกลุ่มยา hetero acetic acids (เช่น ยา diclofenac) และ กลุ่มยา fenamates (เช่น ยา mefenamic acid) 3 รายงาน ซึ่งเห็นได้ว่า ในครั้งแรกกลุ่มยา hetero acetic acids คือ ยา diclofenac ก่อให้เกิดการแพ้ยาเทียมมากที่สุด และครั้งต่อมาเมื่อเปลี่ยนมาใช้ยาโครงสร้างที่แตกต่าง คือกลุ่มยา arilpropionic acids คือ ยา ibuprofen และ ยา naproxen แต่พบว่า กลุ่มยา Cox II inhibitor เช่น ยา celecoxib, ยา etoricoxib, ยา parecoxib และ ยา nimesulide ก็ก่อให้เกิดการแพ้ยาเทียมได้เช่นกัน ทั้งที่เป็น การแพ้ครั้งแรกและครั้งต่อมา (ตารางที่ 3)

สรุปและการอภิปรายผล

การศึกษานี้พบการเกิด ADR จากยา NSAIDs จำนวน 493 ครั้ง จากรายงาน ADR ของยาทุกชนิด ที่ถูก

ตารางที่ 3. รายงานการเกิด anaphylaxis และ angioedema ช้ำ จากการใช้กลุ่มโครงสร้างยา NSAIDs ที่แตกต่างกัน

กลุ่มโครงสร้างของยา	จำนวนรายงานตามอันดับการเกิด ADR	
	ครั้งแรก (23 ครั้ง)	ครั้งถัดมา (26 ครั้ง)
กลุ่มยา salicylic acids (เช่น aspirin)	3	1
กลุ่มยา indol - และ indene acetic acids (เช่น indomethacin)	0	2
กลุ่มยา hetero acetic acids (เช่น diclofenac)	10	3
กลุ่มยา arilpropionic acids (เช่น ibuprofen และ naproxen)	6	14
กลุ่มยา fenamates (เช่น mefenamic acid)	0	3
กลุ่มยา oxicams (เช่น piroxicam และ meloxicam)	1	2
กลุ่มยา Cox II inhibitor (เช่น celecoxib, etoricoxib, parecoxib และ nimesulide)	3	1

บันทึกไว้ในฐานข้อมูลโรงพยาบาลทั้งหมด 18,674 ครั้ง (ร้อยละ 2.64) โดยเกิดอาการ angioedema บ่อยที่สุด จำนวน 182 ครั้ง (ร้อยละ 36.9) รองลงมาเกิดอาการ anaphylaxis จำนวน 99 ครั้ง (ร้อยละ 20.1)

การศึกษาพบ ADR จากกลุ่มโครงสร้างยา NSAIDs กลุ่มยา arilpropionic acids จำนวน 272 ครั้ง (ร้อยละ 55.2) ได้แก่ ยา ibuprofen จำนวน 240 ครั้ง และ ยา naproxen จำนวน 32 ครั้ง รองลงมา คือ กลุ่มยา hetero acetic acids (ยา diclofenac) จำนวน 104 ครั้ง (ร้อยละ 21.1) และ กลุ่มยา salicylic acids (ยา aspirin) จำนวน 42 ครั้ง (ร้อยละ 8.5) ตามลำดับ การศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มโครงสร้างยา NSAIDs กับ CADR ที่เกิดขึ้น กลุ่มโครงสร้างยาแก้ปวด NSAIDs ที่แตกต่างกัน ก่อให้เกิด CADR ที่แตกต่างกัน

เมื่อนำข้อมูลแยกเฉพาะ anaphylaxis รวมกับ angioedema ซึ่งเป็น CADR ที่สามารถเกิดการแพ้ผ่านกลไกแพ้ยาเทียมจากการใช้ยา NSAIDs พบว่า ระหว่างปี พ.ศ. 2554 – 2559 มีรายงานการเกิด CADR ช้ำ เมื่อมีการใช้ยา NSAIDs ในกลุ่มโครงสร้างที่แตกต่างกัน รวมทั้งหมด 75 ครั้ง ในผู้ป่วย 36 คน คิดเป็นร้อยละ 15.21 ของการแพ้ NSAIDs ทั้งหมด ผู้ป่วยทุกรายเกิดอาการ CADR เหมือนเดิม เมื่อเปรียบเทียบครั้งแรกและครั้งต่อมาของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่พบว่า ร้อยละ 66.7 ของผู้ป่วยที่แพ้ยา NSAIDs แบบ anaphylaxis จะเกิดอาการแพ้แบบเดิมซ้ำอีกครั้ง เมื่อได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs โครงสร้างเดิมหรือต่างกันอีกครั้ง (3)

ในการศึกษานี้ กลุ่มตัวอย่างที่มีอาการ anaphylaxis และ angioedema ทั้งหมด 23 คน ในการแพ้

49 ครั้ง แพ้ยาในครั้งแรกจากกลุ่มยา hetero acetic acids คือ ยา diclofenac และครั้งต่อมาเมื่อเปลี่ยนมาใช้ยาในกลุ่มโครงสร้างที่แตกต่างกัน คือกลุ่มยา arilpropionic acids ได้แก่ ยา ibuprofen และ ยา naproxen ที่มีความนิยมสั่งใช้ทดแทนยา diclofenac จึงทำให้พบว่า ยาทั้งสองก่อให้เกิดการแพ้ยาเทียมมากขึ้น เมื่อมีการใช้ครั้งถัดมา แต่พบว่า กลุ่มยา Cox II inhibitor เช่น ยา celecoxib, ยา etoricoxib, ยา parecoxib และ ยา nimesulide มีรายงานการเกิดแพ้ยาเทียมได้เช่นกัน ทั้งที่เป็นการแพ้ครั้งแรกและครั้งถัดมา ทั้งนี้ จะเห็นได้ว่า แพทย์ได้พยายามเลือกสั่งใช้ยา NSAIDs ในกลุ่มโครงสร้างที่แตกต่างจากยาเดิมที่ผู้ป่วยเคยแพ้ แต่เนื่องจากการแพ้ยาดังกล่าวได้ผ่านกลไกแพ้ยาเทียม จึงก่อให้เกิดการแพ้ได้ง่าย ถึงแม้ว่าได้เปลี่ยนไปเลือกใช้กลุ่มยาที่มีโครงสร้างแตกต่างแล้วก็ตาม

จากผลการวิจัยที่พบว่า NSAIDs มีรายงานการเกิด CADR ร้อยละ 2.64 ของ CADR ทั้งหมด และเกิด CADR ด้วยอาการ angioedema และ anaphylaxis บ่อยที่สุด รวมกัน ร้อยละ 57.0 ของ CADR จากยา NSAIDs ทั้งหมด เช่นเดียวกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่พบว่า ยา NSAIDs เป็นต้นเหตุก่อให้เกิดการแพ้แบบ nonallergic anaphylaxis บ่อยครั้งถึงร้อยละ 76.0 (3, 17) และเมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของอาการ CADR ระหว่างครั้งแรกและครั้งถัดมา พบว่า ผู้ป่วยที่เกิด CADR ด้วยอาการ angioedema และ anaphylaxis ในครั้งแรก จะมีอาการ CADR เดิมซ้ำในครั้งถัดมา ซึ่งบ่งบอกได้ว่า ผู้ป่วยดังกล่าวเกิดการแพ้ยาผ่านปฏิกิริยาแบบแพ้ยาเทียม ดังนั้นจึงสามารถยืนยันได้ว่า ผู้ป่วยที่เกิด CADR จากยา NSAIDs มากกว่าครึ่งหนึ่งมีโอกาสเกิดการแพ้ยาเทียม ซึ่งเป็น

ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและรุนแรง เป็นอันตรายต่อการเสียชีวิต (8)

กลุ่มยาที่ก่อให้เกิด CADR มากที่สุด คือกลุ่มยา arilpropionic acids (ยา ibuprofen และ ยา naproxen) ร้อยละ 55.2 รองลงมา คือ กลุ่มยา hetero acetic acids (ยา diclofenac) ร้อยละ 21.1 และ กลุ่มยา salicylic acids (ยา aspirin) ร้อยละ 8.5 เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เฉพาะอาการ anaphylaxis และอาการ angioedema พบว่า ยาทั้งสามกลุ่มเป็นยาที่ก่อให้เกิดอาการแพ้ดังกล่าวมากที่สุดเช่นกัน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ประเทศเนเธอร์แลนด์ ที่พบว่า ยา diclofenac, ibuprofen และ naproxen เป็นยาที่ก่อให้เกิดการแพ้ด้วยปฏิกิริยา anaphylactic มากที่สุด (18) แต่แตกต่างกับการศึกษาที่ประเทศบราซิล ที่ยา aspirin และ dipyron เป็นยาที่ก่อให้เกิดอาการแพ้ anaphylaxis มากที่สุด เนื่องจากยาทั้งสองมีความนิยมสั่งใช้มากที่สุด (3) ดังเช่นเดียวการศึกษาในครั้งนี้ เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มยาที่ก่อให้เกิด CADR มากที่สุดระหว่างครั้งแรกและครั้งต่อมา พบว่า ครั้งแรกกลุ่มยา hetero acetic acids คือ ยา diclofenac ก่อให้เกิด CADR มากที่สุด แต่ในครั้งต่อมา กลุ่มยา arilpropionic acids ได้แก่ ยา ibuprofen และ ยา naproxen ก่อให้เกิด CADR มากที่สุด ซึ่งเป็นกลุ่มยาที่มีความนิยมสั่งใช้ทดแทนยา diclofenac จึงทำให้พบว่ายาทั้งสองก่อให้เกิดการแพ้ยาเทียมมากขึ้นเมื่อมีการใช้ครั้งถัดมา อีกทั้งยาทั้งสองกลุ่มโครงสร้างเป็นยาที่ราคาถูก อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ และมีความนิยมใช้สูง จึงมีผลให้มีการรายงาน CADR จากยาทั้งสองมากกว่ายาในกลุ่มอื่น ดังนั้นหากมีการใช้ยาทั้งสองกลุ่มที่มีการแพ้ข้ามกลุ่มได้บ่อยครั้ง และเป็นยาที่มีโอกาสส่งจ่ายยาบ่อยมากกว่ากลุ่มอื่น ควรมีการใช้อย่างระมัดระวังและติดตาม ADR ภายหลังที่ได้รับยาอย่างใกล้ชิด (12)

อัตราการเกิดการแพ้ยาด้วยปฏิกิริยาแบบแพ้ยาเทียม ที่มีการรายงาน CADR ตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป มีถึงร้อยละ 9.34 ของ CADR จากยา NSAIDs ทั้งหมด แสดงถึงว่าผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้ถูกบันทึกการรายงาน CADR แบบ true allergy มาก่อน แพทย์จึงสั่งใช้ยา NSAIDs ในกลุ่มโครงสร้างที่แตกต่างจากที่เคยแพ้ แต่ผู้ป่วยก็ยังมีการแพ้ยาเกิดขึ้นซ้ำด้วยกลไกการแพ้ยาเทียม ทั้งนี้เนื่องจากการวินิจฉัยแยกการแพ้ยาว่าเกิดการแพ้แบบ true allergy หรือ pseudo-allergy นั้นทำได้ยาก โดยจะทราบการแพ้ผ่านกลไกแพ้ยาเทียมเมื่อมีการแพ้ยา NSAIDs ที่โครงสร้าง

แตกต่างกันซ้ำอีกครั้ง ดังนั้นเพื่อป้องกันการแพ้ยา NSAIDs ซ้ำด้วยกลไกการแพ้ยาเทียม ควรมีการซักประวัติผู้ป่วยอย่างละเอียด เช่น อาการแพ้ยาแบบ anaphylactoid หรือ angioedema ประวัติการแพ้ยา NSAIDs มากกว่า 2 กลุ่มขึ้นไป และประวัติการแพ้ยา NSAIDs ของผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นหอบหืดหรือลมพิษเรื้อรัง และควรมีการติดตามการแพ้ยาซ้ำของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด (19)

ยา NSAIDs กลุ่มใหม่ Cox II inhibitor ได้แก่ ยา celecoxib และยา etoricoxib มีรายงานการเกิด CADR ร้อยละ 5.7 ซึ่งไม่ได้น้อยกว่ายาในกลุ่มอื่น ๆ อีกทั้งพบรายงานการแพ้ยาด้วยปฏิกิริยาแบบแพ้ยาเทียม จำนวน 4 ครั้ง (ร้อยละ 8.16) จากรายงานการแพ้ยาเทียมทั้งหมด ดังนั้นจึงควรมีการติดตาม CADR ของผู้ป่วยภายหลังที่ได้รับการเปลี่ยนมาใช้กลุ่มยา Cox II inhibitor เช่นเดียวกับยาในกลุ่มอื่น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่พบการเกิดการแพ้แบบ anaphylactic shock จากกลุ่มยา Cox II inhibitor (ยา celecoxib) เช่นกัน แต่เกิดขึ้นในอัตราค่อนข้างน้อย (20, 21)

เมื่อพิจารณาโอกาสเสี่ยงจากอาการ angioedema และ anaphylaxis/anaphylactoid ซึ่งเป็นอาการที่พบบ่อยของการแพ้ผ่านกลไกการแพ้ยาเทียม ผู้ป่วยที่เกิด CADR จากยา NSAIDs จำนวนมากกว่าครึ่งหนึ่ง มีโอกาสเสี่ยงของการแพ้ยา NSAIDs ในกลุ่มโครงสร้างยาที่แตกต่างกันซ้ำ ซึ่งควรซักประวัติอย่างละเอียดและเฝ้าระวังการแพ้ยาเทียมในผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าว รวมถึงผู้ป่วยมีประวัติเป็นโรคหืด หรือผื่นลมพิษเรื้อรังด้วย (22) และควรเพิ่มความตระหนักถึงอันตรายของการเกิดการแพ้ยาเทียมแบบ anaphylaxis ที่จะเกิดขึ้นจากการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ด้วยการวางแผนเพื่อป้องกัน วินิจฉัย และการรักษาอาการดังกล่าวอย่างทันทั่วทั้งที่ (3)

การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่มุ่งเน้นศึกษาข้อมูลของผู้ป่วยที่เกิดการแพ้ยา NSAIDs แบบแพ้ยาเทียมอย่างชัดเจน ด้วยอาการ anaphylaxis และ angioedema จากยาที่มีโครงสร้างแตกต่างกันซ้ำ ตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปเท่านั้น ไม่รวมผู้ป่วย pseudo-allergy ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าแพ้ยาแบบ true allergy ด้วยอาการ CADR ต่าง ๆ และได้ตัดข้อมูลแพ้ยาของผู้ป่วยที่เกิดจากการใช้ยาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป ซึ่งการแพ้ยานั้นไม่สามารถระบุได้ชัดเจนว่าเกิดจากยา NSAIDs หรือยาที่ใช้ร่วม งานวิจัยนี้ยังขาดการวิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหืดหรือผื่นลมพิษเรื้อรัง รวมถึงผู้ป่วยที่

มีการแพ้แบบแพ้ยาเทียม แต่ไม่ได้รับยา NSAIDs อีกครั้ง หรือเกิดการแพ้ยา NSAIDs ที่มีโครงสร้างที่แตกต่างกัน แต่ไม่ได้กลับเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลเดิมอีกครั้ง อีกทั้งเป็นการศึกษาจากรายงาน CADR ที่ถูกบันทึกไว้ในฐานข้อมูลโรงพยาบาลเท่านั้น ดังนั้นในการวิจัยครั้งต่อไปควรมีการศึกษาอาการแพ้ยา NSAIDs แบบแพ้ยาเทียมให้ครอบคลุมถึงผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยา NSAIDs และทุกระดับความรุนแรงของ CADR ที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยดีด้วยความอนุเคราะห์ข้อมูลจากโรงพยาบาลชลบุรี จังหวัดชลบุรี ทู่นสนับสนุนการวิจัยจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา และความช่วยเหลือ ให้คำแนะนำจาก ผศ.ดร.ภญ.เพ็ญกาญจน์ กาญจนรัตน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Patient safety: making health care safer. Geneva: World Health Organization ; 2017.
2. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008;42:1017-25.
3. Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:414-20.
4. Techapornroong M, Akrawinhawong K, Cheungpasitporn W, Ruxrungtham K. Anaphylaxis: a ten years inpatient retrospective study. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2010;28:262-9.
5. Helbling A, Hurni T, Mueller U, Pichler W. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34: 285-90.
6. Benkirane R, Pariente A, Achour S, Ouammi L, Azzouzi A, Soulaymani R. Prevalence and preventability of adverse drug events in a teaching hospital: a cross-sectional study. *East Mediterr Health J*. 2009;15:1145-55.
7. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1:305-10.
8. Zhang B, Li Q, Shi C, Zhang X. Drug-induced pseudoallergy: a review of the causes and mechanisms. *Pharmacology*. 2018;101: 104-10.
9. Wang H, Wang H, Liu Z. Agents that induce pseudo-allergic reaction. *Drug Discov Ther*. 2011;5: 211-9.
10. Demoly P, Lebel B, Messaad D, Sahla H, Rongier M, Daures J, et al. Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of drug allergy. *Allergy*. 1999;54:500-6.
11. Weberschock TB, Müller S-M, Boehncke S, Boehncke W-H. Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a systematic structured review of the literature. *Arch Dermatol Res*. 2007;299:169-75.
12. Simon RA. NSAIDs (including aspirin): Allergic and pseudoallergic reactions 2015 [online]. 2015 [cited July 12, 2019]. Available from: www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-allergic-and-pseudoallergic-reactions.
13. Health product vigilance center (HPVC). Spontaneous reports of adverse drug reactions 2017. Nonthaburi: Food and Drug Administration, Ministry of Public Health; 2018.
14. Tan V, Gerez I, Van HB. Prevalence of drug allergy in Singaporean children. *Singapore Med J*. 2009; 50: 1158-61.
15. Luanghirun P, Tanaboriboon P, Mahissarakul P, Lertvivatpong N. Prevalence and associated factors of regular nonsteroidal anti-inflammatory drugs used in a rural community, Thailand. *Glob J Health Sci*. 2017; 9: 58.
16. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and

- adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 1159-72.
17. Kowalski M, Makowska J, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)–classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA# and GA2LEN/HANNA. *Allergy*. 2011;66: 818-29.
 18. Van Puijenbroek EP, Egberts AC, Meyboom RH, Leufkens HG. Different risks for NSAID-induced anaphylaxis. *Ann Pharmacother*. 2002;36:24-9.
 19. Sylvia L, DiPiro J. Allergic and pseudoallergic drug reactions. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
 20. Fontaine C, Bousquet PJ, Demoly P. Anaphylactic shock caused by a selective allergy to celecoxib, with no allergy to rofecoxib or sulfamethoxazole. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:633-4.
 21. Habki R, Vermeulen C, Bachmeyer C, Charoud A, Mofredj A. Anaphylactic shock induced by celecoxib. *Ann Med Interne (Paris)*. 2001;152:355.