

รายงานผู้ป่วย : กรณีศึกษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะแพ้ชนิดรุนแรง (Anaphylaxis)
หลังรับวัคซีนบาดทะยัก วัคซีนและอิมมูโนโกลบูลินโรคพิษสุนัขบ้า : ความยากในการประเมิน
อาการไม่พึงประสงค์จากยาและการจัดการกรณีไม่มีวัคซีนทางเลือก

สุทธิเกียรติ สำเภา¹ คณิศร คชรัตน์²

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพรตนาธาธานี เขตคันนายาว กรุงเทพมหานคร

²นักศึกษาเภสัชศาสตร์ชั้นปีที่ 6 สาขาวิชาการบริหารเภสัชกรรม มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

Received: February 19, 2021

Revised: May 12, 2021

Accepted: June 18, 2021

บทคัดย่อ

โรคพิษสุนัขบ้า เป็นโรคที่มีอัตราการเสียชีวิตสูง การรับวัคซีนหรืออิมมูโนโกลบูลินเพื่อป้องกันหรือรักษา หลังสัมผัสโรคมีความจำเป็น ซึ่งชีวิตตึงเครียดกว่ามีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงน้อย บทความนี้กล่าวถึง รายงานกรณีศึกษาผู้ป่วยรายหนึ่งได้รับบาดเจ็บจากการถูกกัด แล้วเกิดภาวะแพ้ชนิดรุนแรง (Anaphylaxis) หลังได้รับการฉีดวัคซีนบาดทะยัก วัคซีนและอิมมูโนโกลบูลินโรคพิษสุนัขบ้า ตามแนวปฏิบัติทั่วไปเภสัชกร ไม่สามารถประเมินอาการไม่พึงประสงค์ได้ว่าสาเหตุเกิดจากผลิตภัณฑ์ใด หากผู้ป่วยไม่ได้รับการทดสอบการแพ้เพิ่มเติมจากแพทย์เฉพาะทางโรคภูมิแพ้และอิมมูโนวิทยา การแนะนำให้ผู้ป่วยรับวัคซีนบาดทะยักและวัคซีนพิษสุนัขบ้าต่างชนิดจากโรงพยาบาลอื่น น่าจะเป็นทางเลือกที่ปฏิบัติง่ายที่สุดสำหรับแพทย์หรือเภสัชกร แต่อาจเพิ่มความยากลำบากของผู้ป่วยบางรายเช่นเดียวกับผู้ป่วยในกรณีศึกษา นี้ เพราะการเปลี่ยนโรงพยาบาลจะต้องเปลี่ยนสิทธิการรักษาและเพิ่มค่าใช้จ่ายสำหรับการเข้าถึงบริการฉีดวัคซีน ทางออกของการดูแลผู้ป่วยภายใต้ข้อจำกัดข้างต้น คือ ผู้ป่วยควรได้รับการอธิบายเกี่ยวกับการรับวัคซีนครบตามระยะเวลาที่กำหนดว่าประโยชน์อยู่เหนือโทษในแง่ของการป้องกันการเสียชีวิตจากโรคพิษสุนัขบ้า ร่วมตัดสินใจพร้อมกับแสดงความยินยอมรับวัคซีนชนิดเดิมแบบเป็นลายลักษณ์อักษร และได้รับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิดมากกว่ากรณีฉีดวัคซีนตามปกติ ดังนั้น บุคลากรทางการแพทย์ที่ให้บริการ จึงมีหน้าที่สร้างความรู้ความเข้าใจเรื่องการส่งเสริมป้องกันโรคด้วยวัคซีนและอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นแก่ผู้รับบริการทุกรายและคอยประสานงานกับทีมสหสาขาวิชาชีพเพื่อเตรียมความพร้อมป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการรับวัคซีนเข็มกระตุ้นสำหรับผู้ที่เคยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากวัคซีนอย่างเหมาะสม

คำสำคัญ: ภาวะแพ้ชนิดรุนแรง วัคซีน อิมมูโนโกลบูลิน โรคพิษสุนัขบ้า

ผู้นิพนธ์ประสานงาน:

สุทธิเกียรติ สำเภา

โรงพยาบาลพรตนาธาธานี

679 รามอินทรา กม.13 แขวงคันนายาว เขตคันนายาว กรุงเทพมหานคร 10230

อีเมล: adr.dis.npr@gmail.com

Case report: a patient who developed anaphylaxis after receiving Tetanus toxoid, Rabies vaccine, and Immunoglobulin: Difficulties in assessing and managing adverse drug reactions in the absence of alternative vaccines

Suttikiet Sampao¹, Kanisorn Kotcharat²

¹Department of Pharmacy, Nopparat Rajathanee Hospital, Khannayao District, Bangkok

²Undergraduate Pharmacy Student, Huachiew Chalermprakiet University

Abstract

Rabies is a disease with a high mortality rate. Rabies vaccines or Immunoglobulins are necessary for post-exposure prophylaxis, and severe adverse reactions are uncommon. This case report presents a patient who developed anaphylaxis after receiving tetanus, rabies, and immunoglobulin after being bitten by a monkey. In general, a pharmacist cannot determine which products triggered the reaction until the patient has undergone additional allergic testing by a doctor specializing in allergies and immunology. The most convenient option for a doctor or a pharmacist is to recommend that the patient receives a different type of tetanus and rabies vaccine from another hospital. However, as this case study shows, it can cause more problems for some patients. Since switching hospitals may affect the health insurance of the patients and increased the costs of vaccination services. With regard to these limitations, patients should be informed about the benefits of receiving a full course of vaccination in terms of preventing death from rabies. The patient provided written informed consent to receive the same type of vaccine and monitored for adverse effects to the vaccine more closely than in a typical vaccination event. Therefore, health care providers are responsible for providing information and increasing the understanding of disease prevention through vaccination and adverse reactions that occurred among the patients, as well as coordinating multidisciplinary teams to plan for adverse reaction prevention using booster vaccines in patients that have previously experienced an adverse reaction to a vaccine.

Keywords: anaphylaxis, vaccines, Immunoglobulin, Rabies

Corresponding Author:

Suttikiet Sampao

Nopparatrajathanee Hospital

679 Ram Intra Rd., Khanna Yao, Bangkok 10230, Thailand

E-mail: adr.dis.npr@gmail.com

บทนำ

โรคพิษสุนัขบ้า (Rabies) เป็นโรคติดเชื้อไวรัสจากสัตว์สู่คน (zoonotic disease) ซึ่งหากให้การรักษาล่าช้าจะนำไปสู่การเสียชีวิต ทั่วโลกพบผู้ป่วยเสียชีวิตประมาณ 59,000 รายต่อปี การติดเชื้อส่วนใหญ่ (ร้อยละ 80) พบในประชากรที่อาศัยในชนบท แต่ก็สามารถพบในเขตเมืองได้เช่นกัน ผลกระทบทางเศรษฐกิจจากการติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้าของประชากรโลกอยู่ที่ประมาณ 8,600 ล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี ภูมิภาคที่มีการกระจายของโรคพิษสุนัขบ้าสูงสุด ได้แก่ ทวีปแอฟริกา และเอเชีย โรคพิษสุนัขบ้ายังจัดเป็นโรคประจำถิ่นในประเทศไทย (endemic area)¹ ในปี พ.ศ. 2553-2558 มีรายงานผู้ป่วยเสียชีวิตจากการติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้า จำนวน 46 ราย² การได้รับวัคซีนและอิมมูโนโกลบูลินโรคพิษสุนัขบ้าโดยเร็วและครบถ้วนจึงเป็นปัจจัยหลักในการช่วยลดอัตราการเสียชีวิต อาการไม่พึงประสงค์จากวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า มักไม่ร้ายแรง ได้แก่ ปฏิกิริยาเฉพาะบริเวณที่ฉีดวัคซีน เช่น ปวดแดง ร้อน คัน อาจมีไข้ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย ซึ่งมักจะหายเองหรือดีขึ้นเมื่อรักษาตามอาการ ส่วนผู้ที่ได้รับอิมมูโนโกลบูลินโรคพิษสุนัขบ้า มักเกิดภาวะ serum sickness ในระยะ 7-14 วันหลังฉีด สำหรับภาวะแพ้ชนิดรุนแรง (anaphylaxis) นั้นพบได้น้อยมาก เพียงร้อยละ 0.03³

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 51 ปี สิทธิการรักษา ประกันสังคม มารับการรักษา ณ แผนกฉุกเฉิน โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี หลังจากถูกกัดมา 1 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวคือ หอบหืด (Asthma) ข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) ปฏิเสธการแพ้ยา แพ้อาหาร หรือสารเคมี สัญญาณชีพแปรปรวนของผู้ป่วยปกติ อุณหภูมิร่างกาย 37 องศาเซลเซียส ความดันโลหิต 139/67 ม.ม.ปรอท อัตราการเต้นของหัวใจ 80 ครั้งต่อนาที อัตราการ

หายใจ 20 ครั้งต่อนาที ระดับความรู้สึกตัวปกติ ($E_4V_5M_6$) ได้รับการตรวจร่างกายจากแพทย์พบมีแผลบริเวณหัวไหล่ซ้าย เป็นรอยถลอกเล็กน้อย มีเลือดออกเล็กน้อยแต่ไม่มีแผลลึกถึงชั้นใต้ผิวหนัง โดยผู้ป่วยแจ้งเพิ่มเติมว่าสวมเสื้อยีนส์ แผลที่ลึงกัดจึงไม่ลึกลงไป ในชั้นผิวหนังเป็นเพียงแผลถลอก และไม่มีประวัติการรับวัคซีนบาดทะยักและวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้ามาก่อน ในช่วง 10 ปี ที่ผ่านมา แพทย์จึงมีคำสั่งล้างทำความสะอาดแผลและให้การรักษาด้วย 1) วัคซีนคอตีบ-บาดทะยัก (diphtheria-Tetanus vaccine, dT) โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular injection, IM) 1 เข็ม 2) อิมมูโนโกลบูลินโรคพิษสุนัขบ้าที่ผลิตจากซีรัมม้า (Equine rabies immunoglobulin, ERIG) ฉีดบริเวณแผล 3) วัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า ฉีดใต้ผิวหนัง (Intradermal injection, ID) 2 ตำแหน่ง

เวลา 13:50 น. ผู้ป่วยได้รับการฉีดชีววัตถุ ทั้งสามชนิด เริ่มจาก dT 0.5 mL IM บริเวณหัวไหล่ จากนั้น 5 นาที ฉีดวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า (SpeedaTM) 0.1 mL ID บริเวณต้นแขนทั้งสองข้างอย่างละ 1 ตำแหน่ง จากนั้น 5 นาที ผู้ป่วยได้รับการทดสอบการแพ้ ERIG (VinrabTM) ที่ผิวหนัง (intradermal skin test) บริเวณ volar forearm ข้างหนึ่งทดสอบด้วย diluted VinrabTM อีกข้างหนึ่งทดสอบด้วย normal saline สังเกตปฏิกิริยาการแพ้ 15 นาที หลังทดสอบพบว่าไม่เกิดปฏิกิริยา (negative) จึงฉีด VinrabTM 1,000 IU บริเวณบาดแผล

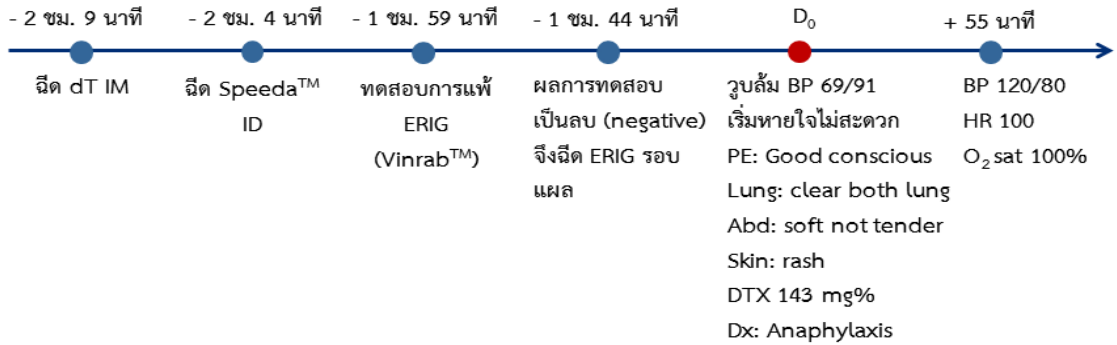
เวลา 15:50 น. ผู้ป่วยรู้สึกหน้าท้องจุกแน่น แม้ว่ายังรู้สึกตัว แต่มีอาการหายใจไม่สะดวก หัวใจเต้นแรง คั่นริมฝีปาก คั่นตามตัว มีผื่นแดงตามตัว ความดันโลหิต 69/91 ม.ม.ปรอท อัตราการเต้นของหัวใจ 96 ครั้งต่อนาที อัตราการหายใจ 22 ครั้งต่อนาที เจาะระดับน้ำตาลในเลือดจากปลายนิ้วปกติ (DTX 143 mg/dL) แพทย์วินิจฉัยภาวะแพ้ชนิดรุนแรง (Anaphylaxis) จึงให้การรักษาด้วย Adrenaline (1 mg/mL) ขนาด 0.01 mg/kg (ผู้ป่วยน้ำหนัก

ประมาณ 50 kg) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 0.5 mg, Dexamethasone (4 mg/mL) ขนาด 0.6 mg/kg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 4 mg, Chlorpheniramine (10 mg/mL) ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ 10 mg, 0.9% Normal saline 1,000 mL หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ อัตรา 80 mL/hr ร่วมกับพญา salbutamol ผ่านเครื่อง nebulizer จากนั้น 1 ชั่วโมง ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น สัญญาณชีพกลับมาเป็นปกติ ความดันโลหิต 120/72 มม.ปรอท อัตราการเต้นของหัวใจ 90 ครั้งต่อนาที อัตราการหายใจ 20 ครั้งต่อนาที (รูปที่ 1) แพทย์ไม่คำสั่งตรวจค่า serum tryptase เนื่องจากเป็นผลทางห้องปฏิบัติการที่ไม่สามารถตรวจวิเคราะห์ได้ภายในโรงพยาบาลและผู้ป่วยต้องเสียค่าใช้จ่ายเอง

ต่อมาแพทย์แผนกฉุกเฉินปรึกษาเภสัชกรเพื่อประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยา เภสัชกรไม่พบสาเหตุของอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ นอกเหนือจากการใช้ยาทั้งสามชนิด และเนื่องจากระยะเวลาการได้รับยาใกล้เคียงกันมาก ทำให้ไม่สามารถยืนยันได้ว่าผู้ป่วยแพ้ยาชนิดใด เภสัชกรจึงประเมินการแพ้วัคซีนบาดทะยัก อิมมูโนโกลบูลินและวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า และแนะนำให้หลีกเลี่ยงการฉีดวัคซีนคอตีบ-บาดทะยัก ใช้วัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าชนิด Purified chicken embryo cell (PCEC) และใช้อิมมูโนโกลบูลินโรคพิษสุนัขบ้าที่ผลิตจากซีรัมมนุษย์ (human rabies immunoglobulin; HRIG) แทนชนิดที่แพ้

4 วันต่อมา ณ แผนกห้องตรวจประกันสังคม ผู้ป่วยมีนัดมาฉีดวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าเข็มที่ 2 (Day 3) แต่พบว่าวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าชนิด PCEC ที่สำรองไว้ถูกใช้ไปจนหมดแล้ว เมื่อโทรศัพท์สอบถามโรงพยาบาลใกล้เคียง พบว่าไม่มีโรงพยาบาลใดสำรองวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าชนิด PCEC ดังนั้น เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับวัคซีนตามตารางการฉีดวัคซีนอย่างเหมาะสม จึง

ปรึกษาแพทย์เฉพาะทางด้านโรคติดเชื้อเพื่อขอคำแนะนำการรักษาผู้ป่วยรายนี้ต่อไป ซึ่งแพทย์ได้ให้ความเห็นว่าอาการแพ้ อาจเกิดจากอิมมูโนโกลบูลินโรคพิษสุนัขบ้าที่ผลิตจากซีรัมม้ามากกว่าวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าและมีความจำเป็นที่ผู้ป่วยควรได้รับวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าต่อ เนื่องจากโรคติดเชื้อพิษสุนัขบ้ามีอัตราการเสียชีวิตสูง เกสัชกรประจำห้องจ่ายยาจึงอธิบายเหตุผลความจำเป็นของการรับวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเดิมต่อ และความเสี่ยงที่อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ซ้ำ ซึ่งผู้ป่วยและญาติก็เข้าใจสถานการณ์โดยรวมดีและยินยอมที่จะได้รับวัคซีนต่อ โดยไม่ต้องการไปฉีดวัคซีนที่โรงพยาบาลอื่น เพราะมีสิทธิประกันสังคมอยู่ที่โรงพยาบาลแห่งนี้ เมื่อแพทย์ประจำห้องตรวจประกันสังคมมีคำสั่งใช้วัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าได้ผิวหนังผู้ป่วยจึงได้รับการฉีด Speeda™ เข็มที่ 2 ด้วยขนาดปกติ ณ ห้องฉีดยา พยาบาลให้การติดตามสัญญาณชีพอย่างใกล้ชิด 1 ชั่วโมง จากนั้นอีก 1 ชม. ถัดมา เภสัชกรงานติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้โทรศัพท์สอบถามอาการของผู้ป่วยเพิ่มเติมหลังกลับบ้านและพบว่าไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใดๆ ซ้ำอีก จากนั้นผู้ป่วยได้กลับมารับวัคซีน dT และ Speeda™ ตามนัด โดยไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์อีกเลย เภสัชกรงานติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา ประเมินอาการไม่พึงประสงค์และออกบัตรแพ้ ERIG ตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก (WHO-UMC Causality Assessment) ระดับน่าจะใช่ (probable) โดยไม่สงสัยการแพ้ยาหรือสาเหตุอื่น เนื่องจากก่อนหน้านี้ไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงผลิตภัณฑ์สุขภาพใดๆ ที่ใช้อยู่ ยังคงใช้ยารักษาโรคประจำตัวหอบหืดและข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นประจำ และรายงานข้อมูลไปยังศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Thai HPVC)



รูปที่ 1 เวลาที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยชีววัตถุชนิดต่างๆ และเวลาที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (D₀)

วิจารณ์

การรักษาบาดแผลหรือการบาดเจ็บจากสัตว์จะต้องประเมินระดับการสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก (WHO category) ดังต่อไปนี้

1. สัมผัสโรคระดับ 1 (WHO category I) หมายถึง สัมผัสสัตว์โดยผิวหนังปกติ ไม่มีบาดแผล ให้การรักษาด้วยการล้างแผลให้สะอาด

2. สัมผัสโรคระดับ 2 (WHO category II) หมายถึง สัตว์กัดหรือข่วนเป็นรอยขีด เป็นแผลถลอก สัตว์เลียบาดแผล บริเวณผลิตภันท์จากสัตว์ที่สงสัยว่าเป็นโรคพิษสุนัขบ้าโดยไม่ทำให้สุก ให้การรักษาด้วยวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า (ใช้สูตร ESSEN, modified TRC-ID)

3. สัมผัสโรคระดับ 3 (WHO category III) หมายถึง สัตว์กัดหรือข่วนทะลุผ่านผิวหนัง มีเลือดออกชัดเจน น้ำลายสัตว์ถูกเยื่อหูหรือบาดแผลเปิด รวมทั้ง ค้างคาวกัดหรือข่วน ให้การรักษาด้วยวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า (ใช้สูตร ESSEN, modified TRC-ID) ร่วมกับการให้ภูมิโกลบูลินโรคพิษสุนัขบ้าที่ผลิตจากซีรัมม้าหรือมนุษย์

สำหรับรายการยาชีววัตถุที่ใช้ในการป้องกันหรือรักษาโรคพิษสุนัขบ้า³ ได้แก่

1. วัคซีนที่ใช้ในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในปัจจุบัน ดังนี้

- 1.1 Purified Chicken Embryo Cell Rabies Vaccine (PCECV) ชื่อการค้า Rabipur™
- 1.2 Purified Vero Cell Rabies Vaccine (PVRV) ชื่อการค้า Verorab™
- 1.3 Purified Vero Cell Rabies Vaccine (PVRV) ชื่อการค้า Abhayrab™
- 1.4 Chromatographically Purified Vero Cell Rabies Vaccine (CPRV) ชื่อการค้า Speeda™

2. ภูมิโกลบูลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า (Rabies immunoglobulin or rabies antiserum) ในปัจจุบัน ดังนี้

- 2.1 ชนิดผลิตจากซีรัมม้า (Equine Rabies Immunoglobulin, ERIG)
- 2.2 ชนิดผลิตจากซีรัมคน (Human Rabies Immunoglobulin, HRIG)

ผู้ป่วยรายนี้มีบาดแผลบริเวณหัวไหล่ซ้าย เป็นแผลถลอก มีเลือดออกเล็กน้อยแต่ไม่มีแผลลึกถึงชั้นใต้ผิวหนัง จึงจัดอยู่ในระดับการสัมผัสโรคระดับ 2 โดยผู้ป่วยให้ประวัติว่าไม่เคยได้รับวัคซีนคอตีบบาดทะยัก และวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้ามาก่อนในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา จึงควรได้รับการรักษาด้วยวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าร่วมกับ อิมมูโนโกลบูลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ซึ่งหลังได้รับการรักษาด้วย dT, Speeda™, Vinrab™ ตามลำดับ ประมาณ 2 ชั่วโมงต่อมา ผู้ป่วยเกิดอาการรบกวนหายใจไม่สะดวก หัวใจเต้นแรง คันริมฝีปาก คันตามตุมีสีแดงตามตัว ความดันโลหิต 69/91 มม.ปรอท อัตราการเต้นของหัวใจ 96 ครั้งต่อนาที อัตราการหายใจ 22 ครั้งต่อนาที แพทย์วินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse drug reaction; ADR) แบบ Anaphylaxis ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของคณะทำงานเพื่อการรักษาและป้องกันการแพ้ชนิดรุนแรงแห่งประเทศไทย⁴ กล่าวคือ มีอาการเกิดขึ้นเฉียบพลัน (เป็นนาทีหรือไม่กี่ชั่วโมง) ตามระบบ 2 ข้อ ดังต่อไปนี้ หลังสัมผัสกับ สารที่น่าจะเป็นสารก่อภูมิแพ้ 1) อาการทางระบบผิวหนังหรือเยื่อ เช่น ลมพิษทั่วตัว ผื่นแดง คัน อาการบวมของปากลิ้นและเพดานอ่อน เป็นต้น 2) มีอาการของระบบทางเดินหายใจ เช่น คัดจมูก น้ำมูกไหล เสียงแหบ หอบเหนื่อย หายใจมีเสียงหวีด stridor PEF ลดลง หรือระดับออกซิเจนในเลือดลดลง เป็นต้น 3) ความดันโลหิตลดลง หรือมีการทำงานของระบบต่างๆ ล้มเหลว เช่น กล้ามเนื้อ อ่อนแรง เป็นลม อุดจาระหรือปัสสาวะราด เป็นต้น 4) มีอาการของระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน เป็นต้น แนวทางการวินิจฉัยข้างต้น สอดคล้องกับฉันทามติ (consensus) ของแพทย์เฉพาะทางด้านภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันวิทยาจากสหรัฐอเมริกาและยุโรป ซึ่งยึดคำจำกัดความของ Anaphylaxis ที่บัญญัติไว้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549⁵

Anaphylaxis จัดเป็นปฏิกิริยาชนิดที่ 1 (type 1) ตามการแบ่งประเภทของ Gell&Coombs

หรือปฏิกิริยาภูมิไวเกินที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นของ Immunoglobulin E (IgE-mediated hypersensitivity) ปฏิกิริยาประเภทนี้จะเกิดขึ้น 2 ระยะ กล่าวคือ ระยะกระตุ้น (sensitization stage) เมื่อร่างกายได้รับยา (Haptens) ซึ่งเปรียบเสมือนสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกายหรือแอนติเจน ร่างกายจะสร้างแอนติบอดีขึ้นมาต่อต้านเรียกว่า “Drug-specific IgE” แอนติบอดีเหล่านี้จะไปเกาะอยู่บน receptors บนผิวของ mast cells และ basophils โดยในช่วงแรกที่รับยาผู้ป่วยอาจเกิดอาการผิปกดหรือไม่ก็ได้ และระยะตอบสนอง (effector stage) คือเมื่อได้รับยาครั้งถัดๆ มา โมเลกุลยาหรือ metabolites จะไปจับกับโปรตีนในร่างกายเกิดเป็นสารประกอบที่เรียกว่า “Drug-protein complex” แล้วไปจับกับ IgE ที่อยู่บนผิว mast cells และ basophils ทำให้เกิดการ crosslink กัน ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นเซลล์นำไปสู่การปลดปล่อยสารก่อการอักเสบ สารก่อภูมิแพ้ เช่น histamines แล้วทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ตามมา IgE-mediated hypersensitivity เป็นปฏิกิริยาที่ไม่ขึ้นกับขนาดยา (dose independent) ส่วนใหญ่เกิดขึ้นหลังได้รับแอนติเจนหรือสารก่อการแพ้ภายในไม่กี่นาทีถึงชั่วโมง⁶ ซึ่งการแพ้วัคซีนส่วนใหญ่เกิดขึ้นภายใน 4 ชม. หลังได้วัคซีน⁷

การจัดการภาวะแพ้รุนแรง (Anaphylaxis) ในกรณีปฏิกิริยาที่ไม่รุนแรง เช่น อาการคัน ผื่นแดง ลมพิษ และ Angioedema ควรรักษาโดยการฉีด Adrenaline 1:1,000 (1 mg/mL) ขนาด 0.01 mg/kg ขนาดสูงสุด คือ 0.5 mg ในผู้ใหญ่ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อในส่วน anterolateral ของต้นขา ร่วมกับการให้ Antihistamine ในรูปรับประทานหรือฉีด หากยังมีอาการอยู่หรือกลับเป็นซ้ำสามารถฉีด adrenaline เข้าได้ทุก 5-15 นาที จนถึง 3 โดส หากอาการดีขึ้นให้รักษาด้วย antihistamine แบบรับประทานต่ออีก 24-48 ชั่วโมง ในกรณีที่มีปฏิกิริยารุนแรงจนถึงขั้นอาจเป็นอันตรายแก่ชีวิต เช่น หลอดลมตีบ กล้องเสียงบวม

การทำงานของหัวใจและหลอดเลือดล้มเหลว หรือภาวะช็อก จะต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติมโดยการประคับประคองทางเดินหายใจ และให้ออกซิเจนทันที และหากไม่ตอบสนองต่อการให้ Adrenaline เข้ากล้ามเนื้อ สามารถให้ Adrenaline เข้าหลอดเลือดดำแทนได้ โดย Adrenaline (1:1,000 หรือ 1 mg/mL) ปริมาตร 1 mL เจือจางใน 5%D/W หรือ 0.9%NSS 250 mL จะได้สารละลาย adrenaline 4 µg/mL บริหารในอัตรา 15-60 mL/hr จะได้ยาเท่ากับ 1-4 µg/min ปรับขนาดขึ้นลงตามระดับความดันโลหิตของผู้ป่วย ร่วมกับให้สารน้ำ Normal saline, Lactated ringer's solution หรือ สารละลาย isotonic ชนิดอื่นหยุดเข้าหลอดเลือดโดยเร็ว หากมีภาวะหลอดลมตีบให้พ่นด้วยยาขยายหลอดลมและให้ออกซิเจน⁸

Anaphylaxis ไม่เพียงเกิดผ่านกลไก IgE เท่านั้น ยังสามารถเกิดผ่าน mediators อื่นๆ (non-IgE mediated anaphylaxis) เช่น IgG, complement, kinins เป็นต้น ตัวอย่างการเกิดปฏิกิริยาแบบ immunologic non-IgE เช่น การแพ้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) กลุ่มย่อยๆ ที่มีโครงสร้างทางเคมีต่างกันหลายกลุ่มย่อย ซึ่งอาจเกิดจากการผลิต Leukotriene การแพ้สารทึบรังสี (Radiocontrast media) ซึ่งเกิดการกระตุ้นระบบ Complement การแพ้ยาชีววัตถุ (Biologic drugs) ซึ่งมักทำให้แพ้ผ่านการปลดปล่อย cytokines เป็นต้น และ anaphylaxis ที่ไม่เกิดผ่านกลไกภูมิคุ้มกัน (Nonimmunologic anaphylaxis) เช่น ปฏิกิริยาที่เกิดจากการบริหารยาฉีด Vancomycin หรือยาฉีดกลุ่ม Opioids ด้วยความเข้มข้นหรืออัตราที่ไม่เหมาะสม⁶ รวมถึงอาการรูบหลังฉีดวัคซีนที่เรียกว่า Vasovagal reaction จากรายงานของสหรัฐอเมริกา พบอาการรูบหลังได้วัคซีน ส่วนใหญ่เกิดในกลุ่มวัยรุ่นเพศหญิง อายุในช่วง 11-18 ปี ส่วนน้อยพบในกลุ่มอายุ 25-44 ปี และอายุตั้งแต่ 60 ปี ขึ้นไป ผู้ป่วยร้อยละ 71.7 เกิดอาการภายใน 30 นาทีหลังฉีดวัคซีน วัคซีนที่มักได้รับรายงาน

อาการรูบ เช่น Measles-Mumps-Rubella, Oral polio, Tetanus-Diphtheria, Diphtheria-Tetanus-Pertussis เป็นต้น⁹ อย่างไรก็ตาม ยังไม่สามารถระบุได้ชัดเจนว่า anaphylaxis ในผู้ป่วยรายนี้ผ่านกลไกใดหรือแพ้สารชนิดใด เพราะไม่มีผลทางห้องปฏิบัติการหรือผลการวินิจฉัยอื่นๆ ได้แก่ serum typtase, ผล skin prick test, ผล intradermal test และผลตรวจระดับ IgE ที่จำเพาะต่อสารก่อภูมิแพ้แต่ละชนิด (In-vitro assay for specific IgE)

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด Anaphylaxis หลังจากได้รับวัคซีน จาก 33 รายงานของ McNeil MM และคณะพบว่า เพศ และอายุไม่เป็นปัจจัยที่ส่งเสริมการแพ้¹⁰ ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Suwansrinon K และคณะ ในผู้ป่วยจำนวน 72,132 ราย ที่ได้รับ ERIG หรือ HRIG ก็ตาม พบว่าเพศหญิงมีความเสี่ยงที่จะแพ้สูงกว่าเพศชาย¹¹ อีกทั้งปัจจัยเสี่ยงการแพ้ อิมมูโนโกลบูลินที่ผลิตจากสัตว์ ได้แก่ ประวัติภูมิแพ้ หอบหืด และลมพิษจากการสัมผัสสัตว์ หรือมีประวัติเคยได้รับอิมมูโนโกลบูลินที่ผลิตจากสัตว์มาก่อน⁸

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยรายนี้ เข้าได้กับ Anaphylaxis เนื่องจากเกิดอาการขึ้นเฉียบพลัน (ภายในเวลาเป็นนาที หรือไม่กี่ชั่วโมง) ของระบบผิวหนังและ/หรือเยื่อปูด ร่วมกับมีอาการทางระบบทางเดินหายใจ และความดันโลหิตลดลง ซึ่งภาวะความดันโลหิตต่ำอาจนำไปสู่อาการรูบได้ และมีปัจจัยเสี่ยงเรื่องเพศ การใช้อิมมูโนโกลบูลินที่ผลิตจากสัตว์ และมีประวัติภูมิแพ้ เมื่อพิจารณาสาเหตุของภาวะดังกล่าว พบว่าอาจเกิดจากชีววัตถุทั้งสามชนิดที่ผู้ป่วยได้รับในเวลาใกล้เคียงกัน ซึ่งหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาฉีด Adrenaline 1:1,000 (1 mg/mL) ขนาด 0.5 mg ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ร่วมกับ Dexamethasone 4 mg และ Chlorpheniramine 10 mg สารน้ำ 0.9% normal saline หยุดเข้าหลอดเลือดดำ ร่วมกับพ่นยา Salbutamol แล้วอาการดีขึ้นและสัญญาณชีพกลับมาเป็นปกติใน 55 นาที

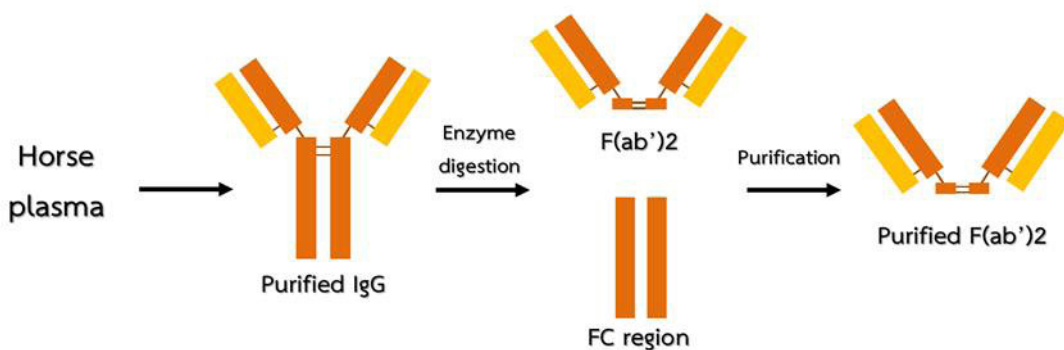
เมื่อประเมินโอกาสในการแพ้ ชีวิตวัตถุทั้ง 3 ชนิด จากรายงานของต่างประเทศและประเทศไทย พบข้อมูล ดังแสดงในตารางที่ 1 อีกทั้งสรุปรายงาน อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี พ.ศ. 2562 ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์ สุขภาพ (Thai HPVC) สำนักงานคณะกรรมการอาหาร และยาประเทศไทย รายงานอาการไม่พึงประสงค์ สะสม พ.ศ. 2527-2562 พบอาการแพ้รุนแรง (Anaphylaxis) ของผลิตภัณฑ์วัคซีนและอิมมูโนโกลบูลิน¹² ดังต่อไปนี้

1. ERIG จำนวน 107 รายงาน
2. PVRV/vero cell/Speeda™/TRCS-Verorab™ จำนวน 62 รายงาน
3. dT จำนวน 18 รายงาน

จากข้อมูลในตารางที่ 1 พบว่า ERIG มีรายงาน anaphylaxis น้อยเมื่อเทียบกับรายงาน จาก Thai HPVC ส่วนใหญ่จะมีรายงานภาวะ Serum sickness เช่นเดียวกับวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า ส่วนวัคซีน คอติบบาดทะยักพบรายงาน Anaphylaxis น้อยมาก สารปรุงแต่ง (excipients) หรือสารตกค้าง (residuals) ในตำรับชีวิตวัตถุ เช่น Dextran Thiomersal Aluminium phosphate kanamycin เป็นต้น รวมถึง Latex จากขวดบรรจุวัคซีนรูปแบบ vials มีรายงาน

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดเฉียบพลันทั้ง Anaphylaxis และ Non-anaphylaxis ได้อีกด้วย^{7,13,14} ซึ่งได้รวบรวมข้อมูลองค์ประกอบของผลิตภัณฑ์ชีวิตวัตถุ ทั้งสามชนิดที่ผู้ป่วยได้รับไว้ในตารางที่ 2

กรณีศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยเกิด anaphylaxis ทั้งที่ผลการทดสอบการแพ้ทางผิวหนังเป็นลบ จึง สันนิษฐานว่าการทดสอบการแพ้ ERIG ทางผิวหนัง เป็นลบ มิได้หมายความว่าผู้ป่วยจะไม่แพ้ ERIG เสมอไป สอดคล้องกับ WHO Rabies position paper 2018 ที่ไม่แนะนำให้ทดสอบการแพ้ทางผิวหนัง (skin test) ก่อนฉีด ERIG อีกต่อไป¹⁵ เนื่องจากอิมมูโนโกลบูลิน โรคพิษสุนัขบ้าในปัจจุบันผลิตจากซีรัมของม้าที่ได้รับ วัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า แล้วนำ IgG antibodies มาผ่านกระบวนการย่อยด้วยเอนไซม์จนได้ F(ab')₂ fragments ซึ่งมีขนาดโมเลกุลที่เล็กลงและผ่าน กระบวนการทำให้บริสุทธิ์ (purification) เพื่อกำจัด FC region (รูปที่ 2) การกำจัดโครงสร้าง FC region สามารถลดการจับที่ไม่จำเพาะกับ Fc receptors ในอวัยวะหรือเซลล์ต่างๆ ในร่างกาย (non-specific binding to the Fc receptors) ตามทฤษฎีแล้ว จะช่วยลดโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรง ได้มากกว่าการใช้แอนติซีรัมที่เป็น whole IgG¹⁶⁻¹⁷



รูปที่ 2 กระบวนการผลิต ERIG จากซีรัมของม้า

ผู้ป่วยรายนี้ยินดีรับวัคซีนต่อ และได้รับวัคซีนชนิดเต็มแบบ full dose challenge โดยที่ไม่ปรากฏอาการไม่พึงประสงค์ใดๆ แต่จากการทบทวนแนวเวชปฏิบัติของประเทศสหรัฐอเมริกาและในทวีปยุโรป¹⁸⁻¹⁹ พบว่ากรณีผู้ป่วยเคยเกิดอาการหรืออาการแสดงที่อาจเข้าได้กับ Anaphylaxis จากองค์ประกอบใดๆ ในวัคซีน/อิมมูโนโกลบูลิน แล้วมีความจำเป็นต้องได้รับซ้ำ โดยไม่สามารถเปลี่ยนชนิดของวัคซีน/อิมมูโนโกลบูลิน หรือไม่มีผลิตภัณฑ์ที่มีสารปรุงแต่งยาในสูตรตำรับต่างจากเดิมในโรงพยาบาล ควรส่งปรึกษาแพทย์เฉพาะทางโรคมะแพ้และอิมมูโนวิทยา วัตถุประสงค์เพื่อ

1. ทดสอบการแพ้วัคซีนด้วย skin prick test และ intradermal test และ
2. ทดสอบการแพ้สารปรุงแต่งยา ด้วย skin prick test หรือ In-vitro assay for specific IgE หากผลการทดสอบทั้งหมดเป็นลบ สามารถฉีดวัคซีน

ในขนาดปกติ ภายใต้การติดตามอย่างใกล้ชิดอย่างน้อย 30 นาที แต่หากเป็นบวกลักษณะน้อยหนึ่งการทดสอบต้องฉีดวัคซีนแบบ graded challenge หรือการทำ desensitization วัคซีน/อิมมูโนโกลบูลินที่แพ้ ภายใต้การติดตามอย่างใกล้ชิดและมียาและเครื่องมือพร้อมสำหรับรักษาภาวะฉุกเฉินได้ทันทั่วทั้งที่ สำหรับวิธีทำ graded challenge ของวัคซีนที่มีปริมาตร 0.5 mL เช่น วัคซีนบาดทะยัก ทำได้โดยขั้นแรกใช้ sterile water เจือจางวัคซีน 1:10 แล้วฉีดปริมาตร 0.05 mL ตามด้วยฉีดวัคซีนไม่เจือจางปริมาตร 0.05 mL, 0.1 mL, 0.15 mL และ 0.2 mL ตามลำดับ ทุกขั้นตอนห่างกันทุกๆ 15 นาที แล้วสังเกตอาการภายหลังขั้นตอนสุดท้ายอย่างน้อย 30 นาที¹⁸⁻¹⁹ แต่ปัจจุบันยังไม่พบ protocol graded challenge ของวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าชนิดฉีดได้ผิวหนัง 0.1 mL

ตารางที่ 1 อุบัติการณ์ทั่วโลกของอาการไม่พึงประสงค์จากวัคซีนและอิมมูโนโกลบูลินโรคพิษสุนัขบ้า และวัคซีนบาดทะยัก

ประเทศ/registry	จำนวนผู้ป่วย	ชนิดของชีววัตถุที่ได้รับ	รายงาน anaphylaxis	รายงานอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ
สหรัฐอเมริกา พ.ศ. 2502-2507 ²⁰	526 คน	ฉีด ERIG ชนิดเดี่ยว (ไม่ได้ฉีดวัคซีนอื่นๆ) ผู้ป่วยทุกรายมีผลทดสอบการแพ้ทางผิวหนังเป็นลบ	ไม่มีผู้ป่วยเกิด anaphylaxis	86 จาก 526 คน (ร้อยละ 16.3) เกิด serum sickness (generalized eruption มักเป็นผื่นลมพิษบริเวณต่างๆ ของร่างกาย) 1-21 วัน หลังฉีด
the Sanofi Pasteur global pharmacovigilance database พ.ศ. 2538-2557 ²¹	7,660 คน ถูกสัตว์ทำร้าย อยู่ในระดับ WHO category 3	F(ab') ₂ purified ERIG (Favirab™) ร่วมกับวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า ชนิดใดชนิดหนึ่ง	3 คน (ร้อยละ 0.04) รายแรกเกิด angioedema ลมพิษ ความดันโลหิตต่ำ ผื่นและอาการผิดปกติของทางเดินอาหาร หายใจเหนื่อย เหงื่อออกมาก โดยที่ผลทดสอบการแพ้ทางผิวหนังก่อนฉีด ERIG เป็นลบ คนที่สองเกิดลมพิษ ความดันโลหิตต่ำ หลอดลมหดตัว หายใจเร็ว ใจสั่น คนที่สามมีผื่นและการหายใจผิดปกติ โดยสองคนหลังมีโรคประจำตัว เป็นโรคหอบหืด	35 คน (ร้อยละ 0.46) เกิดปฏิกิริยาเฉพาะที่ และ 104 คน (ร้อยละ 1.36) เกิด systemic adverse reactions

ตารางที่ 1 (ต่อ)

ประเทศ/registry	จำนวนผู้ป่วย	ชนิดของชีววัตถุที่ได้รับ	รายงาน anaphylaxis	รายงานอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ
ประเทศจีน พ.ศ. 2543 ²²	171 คน ถูกสัตว์ทำร้าย อยู่ในระดับ WHO category 3	ฉีด ERIG และ PVRV (Verorab™) IM ตามลำดับ	1 คน (ร้อยละ 0.6) เกิดอาการรุนแรง ได้แก่ หายใจไม่สะดวก ร่วมกับผื่นลมพิษ และอาการบวม (anaphylaxis)	11 คน (ร้อยละ 6.4) เกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่รุนแรง เช่น ผื่น คัน บ้านหมุน
สถานเสาวภา ประเทศไทย พ.ศ. 2530 ^{3,23}	3,165 คน	ฉีด ERIG และ PVRV โดยร้อยละ 30 ของผู้ป่วยทั้งหมดได้รับวัคซีนบาดทะยักร่วมด้วย	1 คน (ร้อยละ 0.03) เกิด anaphylaxis คือ ความดันโลหิตต่ำ ผื่นแดง ปวดหลัง ภายใน 2-3 นาที หลังฉีด ERIG โดยที่มีผลทดสอบการแพ้ ERIG ทางผิวหนังเป็นลบ และไม่เคยมีประวัติการได้รับวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าหรือ RIG มาก่อน (ผู้ป่วยในการศึกษาทุกรายยังคงได้รับวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าต่อแต่ไม่เกิดอาการผิดปกติใดๆ)	51 คน (ร้อยละ 1.6) เกิด serum sickness ในช่วง 3 ถึง 12 วันนับจากวันแรกของการฉีดยา (ผู้ป่วยมีอาการหรืออาการแสดงต่อไปนี้ อย่างน้อย 1 ข้อ จะถือว่าเป็นเกิด serum sickness ได้แก่ ปฏิกริยาบริเวณตำแหน่งที่ฉีดยา ลมพิษ ผื่น ปวดเมื่อย ปวดข้อ ไข้ ต่อมน้ำเหลืองผิดปกติ)
รพ.นครปฐม ประเทศไทย พ.ศ. 2561 ²⁴	1,038 คน	ฉีด ERIG และวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า ไม่ทราบชนิด (ผู้ป่วยทั้งหมดไม่ได้รับการทดสอบการแพ้ ERIG ทางผิวหนัง)	ไม่มีผู้ป่วยเกิด anaphylaxis	ผู้ป่วย 2 คน (ร้อยละ 0.2) เกิดอาการไม่พึงประสงค์ฉับพลัน (immediate) แบบไม่รุนแรง มีผื่นคัน ขณะที่ผู้ป่วย 3 คน (ร้อยละ 0.3) มีผื่นขึ้นหลังจากได้รับ ERIG ไปแล้วหลายวัน (delayed)
สถานเสาวภา ประเทศไทย พ.ศ. 2530 ²³	10,352 คน	ฉีด PVRV อย่างเดียว (ไม่ระบุชื่อการค้า)	ไม่มีผู้ป่วยเกิด anaphylaxis	49 คน (ร้อยละ 0.47) เกิด serum sickness ในช่วง 6 ถึง 14 วันนับจากวันแรกของการฉีดยา และสามารถกลับมาเป็นซ้ำหรือแย่ลงกว่าเดิมหลังได้รับวัคซีนเข็มถัดไป
Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) สหรัฐอเมริกา พ.ศ. 2549-2559 ²⁵	604 คน	ฉีด PCEC (RabAvert™)	2 คน (ร้อยละ 0.3)	อาการไม่พึงประสงค์ที่รายงานสูงสุด 3 อันดับแรก ได้แก่ ปวดหัว 119 คน (ร้อยละ 19.7) มีไข้ 115 คน (ร้อยละ 19.0) คลื่นไส้ 111 คน (ร้อยละ 18.4)
สหรัฐอเมริกา พ.ศ. 2503-2512 ¹³	ไม่ระบุ	ฉีดวัคซีนบาดทะยัก (tetanus toxoid)	ร้อยละ 0.001%	-
ประเทศญี่ปุ่น พ.ศ. 2537-2547 ¹⁸	ไม่ระบุ	วัคซีนป้องกันโรคคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน (DTaP)	อัตราการเกิด anaphylaxis 0.95 ต่อการรับวัคซีน 1 ล้านโดส	-

ตารางที่ 2 แสดงรายละเอียดจากเอกสารกำกับยาของวัคซีนหรืออิมมูโนโกลบูลินที่ผู้ป่วยได้รับ

ชื่อการค้าและผู้ผลิต	Speeda™ (Liaoning Cheng Da Biotechnology Co., Ltd., China)	Vinrab™ (Vins bioproducts Ltd., India)	Diphtheria and tetanus vaccine adsorbed for adults and adolescents (Serum Institute of India PVT. Ltd., India)
สารออกฤทธิ์ทางยา	rabies virus พันธุ์ L-Pasteur PV-2061	equine antirabies immunoglobulin fragments (F(ab') ₂) ERIG	diphtheria toxoid และ tetanus toxoid
กระบวนการผลิต ³	เพาะเลี้ยงบน Vero cells แล้วทำให้ตาย (inactivated) ด้วย beta-propiolactone 0.025%	ฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าให้กับม้า และฉีดกระตุ้นจนมีแอนติบอดีสูงพอ จึงเจาะเลือดม้ามาแยกซีรัมผลิตเป็นอิมมูโนโกลบูลิน	เพาะเลี้ยงเชื้อที่ผลิตพิษที่ต้องการทำให้พิษนั้นมีฤทธิ์ลดลงด้วยความร้อนหรือ formaldehyde จะได้เป็น toxoids
บรรจุภัณฑ์	Glass ampoule	Vial with rubber cap	Glass ampoule
สารปรุงแต่งยา			
stabilizers	dextran 40* และ human serum albumin	glycine	-
preservatives	-	cresol	thiomersal*
osmolality adjustments	-	sodium chloride	-
adjuvants	-	-	aluminium phosphate*

*หมายเหตุ สารปรุงแต่งยาที่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์

สิ่งที่ได้เรียนรู้จากกรณีศึกษา (Lesson learn)

การบริหารชีวิตอยู่ 3 ชนิด ในช่วงเวลาใกล้เคียงกัน สามารถพบได้ทั่วไปในเวชปฏิบัติเพื่อลดความเสี่ยงการติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้าและบาดทะยัก หากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้นจะจำแนกได้ยากกว่าสาเหตุมาจากผลิตภัณฑ์ใด อีกทั้งยังอาจเกิดจากการแพ้ส่วนประกอบอื่นๆ ในผลิตภัณฑ์ก็ได้ ปฏิบัติการภูมิไวเกินเฉียบพลันโดยเฉพาะภาวะแพ้ชนิดรุนแรง (Anaphylaxis) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีระบุในเอกสารกำกับยา (label) ทั้งสามชนิด อุบัติการณ์ Anaphylaxis จากผลิตภัณฑ์ทั้งสามชนิดในการศึกษาต่างๆ พบได้น้อยมาก ทักษะและองค์ความรู้ที่บุคลากรทางการแพทย์พึงมีในการประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ คือ ควรทราบข้อมูลสารออกฤทธิ์

ทางยาและสารปรุงแต่งยาในผลิตภัณฑ์ เพื่อจะสามารถแยกได้ว่าอาการที่เกิดขึ้นมาจากปฏิกิริยาต่อสารปรุงแต่งยาหรือไม่ เช่น ประวัติแพ้ไข่ไก่ ยีสต์ เป็นต้น¹³ หากไม่ทราบส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์หรือไม่ทราบประวัติการแพ้ของผู้ป่วยที่ชัดเจน อาจชักประวัติการได้รับวัคซีนในอดีตที่ครอบคลุมทุกข้อบ่งชี้เท่าที่จะสามารถรวบรวมได้ เช่น ประวัติประสบอุบัติเหตุ ประวัติการฝากครรภ์/คลอดบุตรในโรงพยาบาล ประวัติบาดเจ็บจากสัตว์ทำร้าย เพื่อประเมินการได้รับวัคซีนบาดทะยักหรือวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าในอดีต เป็นต้น รวมถึงประเมินการแพ้ยา/ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วยซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ถูกมองข้าม (hidden culprit) แม้ว่าผู้ป่วยจะไม่มีประวัติแพ้ยาหรือไม่เคยแพ้วัคซีน/อิมมูโนโกลบูลินมาก่อน ก็ไม่สามารถ

ยืนยันได้ว่าผู้ป่วยจะไม่แพ้วัคซีน/อิมมูโนโกลบูลิน ในเหตุการณ์ปัจจุบัน รวมถึงการที่ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยง เช่น โรคหอบหืด จะแพ้วัคซีน/อิมมูโนโกลบูลินง่ายกว่า ผู้ป่วยที่ไม่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับการแพ้ (Allergic conditions)⁹ สอดคล้องกับรายงานผู้ป่วยที่เป็นโรคหอบหืดแล้วเกิด Anaphylaxis หลังจากได้รับ ERIG²¹ หรือวัคซีนชนิดต่างๆ²⁶

การทำตามแนวเวชปฏิบัติในการส่งตัวผู้ป่วย พบแพทย์เฉพาะทางโรคภูมิแพ้และอิมมูโนวิทยา ซึ่งส่วนใหญ่สังกัดอยู่ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย อาจไม่สะดวกกับผู้ป่วยบางราย เช่น ผู้ป่วยที่ไม่สามารถแบกรับภาระค่าเดินทางในการมารักษาในกรุงเทพมหานคร ผู้ป่วยที่รักษาโรงพยาบาลในชนบทที่ห่างไกล เป็นต้น มีแนวโน้มสูงที่ผู้ป่วยเหล่านี้จะปฏิเสธการรับวัคซีน ครั้งถัดไปโดยไม่แจ้งบุคลากรการแพทย์ ดังนั้น กรณีที่มีข้อจำกัดดังกล่าว ผู้ป่วยควรได้รับการอธิบายเกี่ยวกับการรับวัคซีนครบตามระยะเวลาที่กำหนดว่าประโยชน์ อยู่เหนือโทษในแง่ของการป้องกันการเสียชีวิตจากโรคพิษสุนัขบ้าหรือบาดทะยัก ร่วมตัดสินใจพร้อมกับ แสดงความยินยอมรับวัคซีนชนิดเดิมแบบเป็น ลายลักษณ์อักษร โดยอาจให้ premedication ด้วย oral antihistamine เช่น Cetirizine Loratadine ก่อนฉีดวัคซีน 30 นาที แล้วจึงฉีดวัคซีนให้แก่ผู้ป่วย แบบ graded challenge ภายใต้การติดตามอาการ ไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิดของสหสาขาวิชาชีพ อย่างน้อย 1 ชั่วโมง เตรียมความพร้อมยาและ เครื่องมือช่วยชีวิตสำหรับรักษาภาวะฉุกเฉิน และ ควรให้คำแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับการติดต่อบริการ ทางการแพทย์ฉุกเฉิน 1669 ก่อนกลับบ้าน

สรุปผล

การเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินชนิดภาวะแพ้รุนแรง (Anaphylaxis) จากวัคซีน/อิมมูโนโกลบูลิน พบรายงานได้น้อยมาก สาเหตุอาจเกิดได้จาก องค์ประกอบหลักและ/หรือสารปรุงแต่งยา ซึ่งเป็นไปได้ยากที่เภสัชกรจะประเมินและยืนยันสาเหตุของ

อาการแพ้ หากการทดสอบการแพ้โดยผู้เชี่ยวชาญหรือ การเปลี่ยนชนิดของผลิตภัณฑ์เป็นข้อจำกัด ผู้ป่วยควร ได้รับชีวิตวัคซีนชนิดเดิมด้วยวิธี graded challenge ภายใต้การติดตามอย่างใกล้ชิดของสหวิชาชีพและการยินยอมของผู้ป่วยหรือผู้ดูแลตามกฎหมาย เพื่อ ป้องกันความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากการติดเชื้อ

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement)

ขอขอบพระคุณ พญ.วรวรรณ สัมฤทธิ์มิตรพร อายุรแพทย์โรคติดเชื้อ ภาควิ.พรทิพย์ วรรณียพินิจ เภสัชกรประจำห้องยาผู้ป่วยนอก ภาควิ.นิตยา ภาพสมุทธร และ ภาควิ.ศศิธร มามีชัย รวมถึงแพทย์และพยาบาล แผนกห้องตรวจประกันสังคมและห้องฉีดยา

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Zero by 30: the global strategic plan to end human deaths from dog-mediated rabies by 2030 [Internet]. Geneva: WHO Press; 2018 [cited 2020 Dec 30]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272756/9789241513838-eng.pdf>.
2. Yurachai O, Hinjoy S, Wallace RM. An epidemiological study of suspected rabies exposures and adherence to rabies post-exposure prophylaxis in Eastern Thailand, 2015. PLoS Negl Trop Dis. 2020;14(2): e0007248. doi: 10.1371/journal.pntd.0007248.
3. Department of Disease Control. Rabies clinical practice guideline and frequently asked questions 2019. [internet]. 2019 [cited 2020 Dec 30]. Available from: https://drive.google.com/file/d/1gFSAAUXG-yKV0DR0axTOHggg_BVxoFgm/view.

4. The Allergy, Asthma, and Immunology Association of Thailand. Clinical Practice Guidelines for Anaphylaxis 2017 [internet]. 2017 [cited 2020 Dec 30]. Available from: http://allergy.or.th/2016/pdf/Thai_CPG_Anaphylaxis_2017_Full_version.pdf.
5. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, et al. International Consensus (ICON): Allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J*. 2016;9(1):32. doi: 10.1186/s40413-016-0120-5. Available from: <https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#Tab1>.
6. LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, et al. Anaphylaxis. *Chest*. 2018;153:528-43.
7. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):463-72. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.971.
8. Department of Disease Control. Vaccines and Immunization Textbook 2019. [internet]. 2019 [cited 2020 Dec 30]. Available from: http://dmsic.moph.go.th/upload/web_download/ddc_vaccines-n-immunesystem2562_20191102_183930.pdf.
9. Braun MM, Patriarca PA, Ellenberg SS. Syncope after immunization. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151(3):255-9. doi: 10.1001/archpedi.1997.02170400041007.
10. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):868-78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.048.
11. Suwansrinon K, Jaijareonsup W, Wilde H, et al. Sex- and age-related differences in rabies immunoglobulin hypersensitivity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(2):206-8. doi: 10.1016/j.trstmh.2006.04.009.
12. Health Product Vigilance Center. Spontaneous reports of adverse drug reactions 2019. [internet]. 2019 [cited 2020 Dec 30]. Available from: http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/News/uploads/hpvc_1_3_4_101019.pdf.
13. Stone CA Jr, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, et al. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:2694-2706.
14. Huang S, Zhu Z, Cai L, et al. Analysis on the risks of severe adverse events in rabies post-exposure prophylaxis and appropriate decision-making procedure. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15:2121-5.
15. World Health Organization. Rabies vaccines and immunoglobulins: WHO position April 2018 [Internet]. Geneva: 2018 [cited 2020 Dec 30]. Available from: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/pp_rabies_summary_2018.pdf.
16. Kittipongwarakarn S, Hawe A, Tantipolphan R, et al. New method to produce equine antirabies immunoglobulin F(ab')₂ fragments from crude plasma in high quality and yield. *Eur J Pharm Biopharm* 2011;78:189-95.

17. Squaiella-Baptistão CC, Magnoli FC, Marcelino JR, et al. Quality of horse F(ab')₂ antitoxins and anti-rabies immunoglobulins: protein content and anticomplementary activity. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2018;24:16.
18. Nilsson L, Brockow K, Alm J, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:628-40.
19. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:25-43.
20. Karliner JS, Belaval GS. Incidence of reactions following administration of antirabies serum: Study of 526 cases. *JAMA*. 1965;193(5):359-62. doi:10.1001/jama.1965.03090050035009.
21. Reveneau E, Cottin P, Rasuli A. Two decades of pharmacovigilance and clinical experience with highly purified rabies immunoglobulin F(ab')₂ fragments. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(3):273-87. doi: 10.1080/14760584.2017.1244009.
22. Wang XJ, Lang J, Tao XR, et al. Immunogenicity and safety of purified Vero-cell rabies vaccine in severely rabies-exposed patients in China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2000;31(2):287-94. PMID: 11127328.
23. Wilde H, Chomchey P, Punyaratabandhu P, et al. Purified equine rabies immune globulin: a safe and affordable alternative to human rabies immune globulin. *Bulletin of the World Health Organization*. 1989;67(6):731-736. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/47496/bulletin_1989_67%286%29_731-736.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
24. Worathititan B, Chockchalermwong S, Reongkhumklan S. Economic impact of revised rabies immunoglobulin administration protocol 2018 in the Emergency Department, Nakhon Pathom Hospital. *Dis Control J* 2019;45:293-304. (in Thai)
25. Moro PL, Lewis P, Cano M. Adverse events following purified chick embryo cell rabies vaccine in the vaccine adverse event reporting system (VAERS) in the United States, 2006-2016. *Travel Med Infect Dis* 2019;29:80-1.
26. Seitz CS, Bröcker EB, Trautmann A. Vaccination-associated anaphylaxis in adults: Diagnostic testing ruling out IgE-mediated vaccine allergy. *Vaccine* 2009;27:3885-9.