



TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

การวัดผลการปฏิบัติงานของเจ้าหน้าที่ผู้ช่วยในงานบริการจ่ายยาผู้ป่วยใน

Measuring The Performance of Assistant Personnel of The Inpatient Pharmacy Service 85

สุภาวดี ศรีสุขศิริพันธ์

Medication Safety

Drug-induced Hypersensitivity Syndrome จากยากันชัก 92

ภัทราภา ขุนศักดิ์โยดม

พิษวิทยา (Toxicology)

พิษวิทยาของสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ 105

ธนพล นิ่มสมบุญ



วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

วัตถุประสงค์

: เพื่อส่งเสริมผลงานวิชาการวิชาชีพ และนวัตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล รวมทั้งการให้บริการการศึกษาต่อเนื่องแก่สมาชิก

บรรณาธิการที่ปรึกษา
(Editorial Consultants)

: ญ.ผศ.มณฑนา ภาณุมาภรณ์, ญ.รศ.ธิดา นิงสานนท์, ญ.ทัศน์ีย์ เขียวขจี ญ.ปรานี ญ.ญิววัฒนาการ

บรรณาธิการ
(Editor)

: ญ.รศ.ดร.บุษบา จินดาวิจักขณ์

รองบรรณาธิการ
(Vice-editor)

: ญ.รศ.ดร.สุวัฒนา จุฬาววัฒนกุล, ญ.รศ.ดร.นลินี พูลทรัพย์

กองบรรณาธิการ
(Editorial Board &
Peer Reviewers)

: ญ.วิมล อนันต์สกุลวัฒน์, ญ.อ.ดร.กฤตติกา ตัญญาแสนสุข
ภก.ผศ.ดร.ปรีชา มณฑาทิคุล, ภก.รศ.ดร.ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ
ภก.รศ.ดร.เนติ สุขสมบูรณ์, ภก.อ.ดร.ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์,
ญ.รศ.ดร.เพชรรัตน์ พงษ์เจริญสุข, ภก.อ.ดร.ศรัณย์ กอสนาน,
ภก.ผศ.ดร.แสง วัชรธนกิจ

ผู้จัดการวารสาร
(TJHP Manager)

: ญ.จันทรกานต์ เทียนเงิน

ผู้ช่วยผู้จัดการวารสาร
(TJHP Assistant Manager)

: ญ.มยุรี องค์กรเจริญ

ฝ่ายศิลป์
(Graphic & Design)

: บริษัท ประชาชน จำกัด

สำนักพิมพ์
(Publisher)

: บริษัท ประชาชน จำกัด

เจ้าของ
(Owner)

: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

Website ของสมาคม

: <http://www.thaihp.org>

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ISSN 085-2939) เป็นวารสารอิเล็กทรอนิกส์ที่จัดทำโดย สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) เลขที่ 3850/2 ถนนพระราม 4 แขวงพระโขนง เขตคลองเตย กรุงเทพมหานคร 10110 โทรศัพท์ 02-2499333 โทรสาร 02-2499331 e-mail: hp@thaihp.org ปีละ 3 ฉบับ เผยแพร่สำหรับสมาชิกสมาคมฯ บนเว็บไซต์ www.thaihp.org

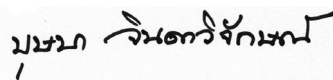
ลิขสิทธิ์ : บทความในวารสาร เป็นกรรมสิทธิ์ของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ห้ามนำบทความทั้งหมดหรือบางส่วนไปใช้ประโยชน์ เช่น พิมพ์ซ้ำ ถ่ายทอดหรือเก็บไว้เป็นข้อมูลในรูปแบบใดรูปแบบหนึ่งไม่ว่าโดยทางกายภาพทางอิเล็กทรอนิกส์ หรือถ่ายสำเนา เว้นเสียแต่จะได้รับอนุญาตจากสมาคมฯ เป็นลายลักษณ์อักษร

คำชี้แจงจากบรรณาธิการ

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับสุดท้ายของปี พ.ศ. 2558 มีบทความนิพนธ์ต้นฉบับเรื่อง การวัดผลการปฏิบัติงานของเจ้าหน้าที่ผู้ช่วยในงานบริการจ่ายยาผู้ป่วยใน เป็นบทความที่วิเคราะห์หาสาเหตุที่ก่อให้เกิดความคลาดเคลื่อนขึ้นก่อนที่จะส่งมอบยาให้แก่ผู้ป่วยใน จากสาเหตุที่พบจะช่วยทำให้เกิดการแก้ไขและนำไปสู่การป้องกันปัญหาความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยาให้เกิดขึ้น

บทความอีก 2 เรื่อง ในฉบับนี้ เป็นบทความ Medication Safety เรื่อง Drug-induced hypersensitivity syndrome จากยากันชัก และ บทความพิษวิทยา เรื่อง พิษวิทยาของสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ น่าสนใจทั้งสองบทความ และเกสัชกรควรอ่าน

ฉบับหน้า เริ่มในปี พ.ศ. 2559 เตรียมพบกับบทความการศึกษาต่อเนื่อง ที่เกสัชกรสามารถอ่านและตอบคำถามท้ายบทเพื่อเก็บสะสมคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง



(ภญ.รศ.ดร.บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์)

บรรณาธิการ

คำชี้แจงการส่งเรื่องพิมพ์

บทความที่ได้รับการพิจารณาให้ตีพิมพ์ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล ประกอบด้วย บทนิพนธ์ต้นฉบับ (original research articles), บทความโรคและยาใหม่, บทความการวินิจฉัยทางเภสัชกรรม (pharmaceutical diagnosis), และบทความการศึกษาต่อเนื่อง (continuing pharmaceutical education;CPE) พิมพ์ด้วย Microsoft Word for Window ใช้ font Cordia New ขนาด 14 บนกระดาษ A4 หน้าเดียว

1. ชนิดของบทความ

- 1.1 **นิพนธ์ต้นฉบับ** : ประกอบด้วย บทนำ วัตถุประสงค์ วิธีวิจัย ผลการวิจัย/ทดลอง วิเคราะห์ผล/อภิปรายผล สรุปผล ข้อเสนอแนะ กิตติกรรมประกาศ และเอกสารอ้างอิง รวมทั้งบทคัดย่อภาษาไทยและอังกฤษ พร้อมทั้งคำสำคัญและ key words ความยาวทั้งบทความประมาณ 12 หน้าพิมพ์กระดาษ A4
- 1.2 **บทพิษวิทยา** : เป็นข้อมูลการดำเนินงานด้านพิษวิทยา รวมทั้งกรณีศึกษา แนวทางการจัดการ และการรักษา พร้อมเอกสารอ้างอิง
- 1.3 **บทความ Medication Safety** : ประกอบด้วย บทความจากประสบการณ์และความรู้ที่เกี่ยวข้องกับ Medication Safety มี บทนำ เนื้อเรื่อง และบทสรุป พร้อมเอกสารอ้างอิง
- 1.4 **บทความการศึกษาต่อเนื่อง** : ประกอบด้วยบทคัดย่อ วัตถุประสงค์ เนื้อเรื่อง บทสรุป และเอกสารอ้างอิง พร้อม แบบทดสอบ 5 ตัวเลือกจำนวน 10 - 15 ข้อเพื่อเก็บคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

2. **ชื่อบทความ** ไม่ว่าจะเป็นบทความชนิดใด ควรมีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ไม่ใส่ชื่อสถานที่ทำการวิจัย เช่น ชื่อโรงพยาบาล/จังหวัด ไว้ในชื่อเรื่องวิจัย

3. **ชื่อผู้พิมพ์** มีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมทั้งวุฒิการศึกษา และสถาบัน/ที่ทำงาน

4. **วิธีอ้างอิงในเนื้อเรื่อง** อ้างอิงด้วยตัวเลขยกขึ้น ตามลำดับเลขที่เอกสารอ้างอิง

5. เอกสารอ้างอิง (References)/บรรณานุกรม (Bibliography)

5.1 วารสาร เรียงตามลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้พิมพ์ (ถ้ามีมากกว่า 3 ชื่อ ใส่ 3 ชื่อแรก ก่อนเดิม et al.) ชื่อบทความ ชื่อวารสาร (ใช้ชื่อย่อ) ปีที่พิมพ์ (year) ปีที่ (volume) และหน้า ดังตัวอย่าง

- ชื่อสกุล ชื่อตัว ชื่อกลาง(ย่อ)
1. Chancellor JV, Hill AM, Sabin CA, Simpson KN, et al. Modeling the cost effectiveness of lamivudine/Zidovudine combination therapy in HIV infection. Pharmacoeconomics 1997 ; 12 : 54-6

- ชื่อตัว ชื่อสกุล
2. ประทุม พฤกษ์รักษ์, ไพโรจน์. วารสารสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) 2536 ; 3 : 71.

5.2 หนังสือตำรา เรียงตามลำดับดังนี้

ผู้พิมพ์ ถ้าเป็นบรรณาธิการให้ใส่คำว่าบรรณาธิการไว้ในวงเล็บ ชื่อหนังสือ ครั้งที่พิมพ์ (edition) เมือง/จังหวัดที่พิมพ์ สำนักพิมพ์ ปีที่พิมพ์ และหน้า ดังตัวอย่าง

- ชื่อสกุล ชื่อตัว(ย่อ)ของผู้พิมพ์ ชื่อเรื่อง ชื่อหนังสือ เมือง
1. Maldon M, Hurley RW. Physical examination, In:Bohs(ed) Clinical Clerkship Manual. Vancouver: Applied Therapeutics Inc, 1992: 4-24
- ↓
สำนักพิมพ์

2. สุวัฒนา จุฬารัตนพัฒน์, การติดตามวัดระดับยาในเลือด, ใน:บุษบา จินดาวิจักษณ์,เนติ สุขสมบุญรณ์ (บรรณาธิการ).
เภสัชกรรมบำบัดในโรงพยาบาล, กรุงเทพมหานคร: ไทยมิตรการพิมพ์, 2539: 111-22

5.3 เว็บไซต์ เรียงตามลำดับดังนี้

หน่วยงาน (ชื่อผู้พิมพ์) ชื่อบทความ ชื่อเว็บไซต์ที่สืบค้น และวันที่เข้าไปสืบค้น ดังตัวอย่าง

1. Joint Commission on Accreditation of Health Organization. Revision to joint commission standards in support to patient safety and medical/health care error reduction. July 2001. Available at : www.JCAHO.org
Accessed August 17, 2001.

2. ปฏิกริยาต่อกันของยา micronazole oral gel และ warfarin. สืบค้นจาก : <http://www.fda.moph.go.th/fda-net/html/product/apr/about/Drug Bulletin 6-3 pdf>. วันที่เข้าไปสืบค้น 8 มิถุนายน 2547.

5.4 วิทยานิพนธ์ เรียงตามลำดับดังนี้

ชื่อผู้ทำวิทยานิพนธ์ ชื่อวิทยานิพนธ์ ระดับปริญญา จังหวัด สถาบันการศึกษา ปีที่จัดพิมพ์ ดังตัวอย่าง

1. มังกร ประพันธ์วัฒนะ. การพัฒนาระบบความปลอดภัยด้านยาโดยการจัดการองค์ความรู้ : กรณีศึกษาโรงพยาบาลเอกชน
แห่งหนึ่ง. สาธารณสุขศาสตร์ ดุษฎีบัณฑิต. กรุงเทพมหานคร.บัณฑิตมหาวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล, 2547.

5.5 รายงาน เรียงตามลำดับดังนี้

ชื่อหน่วยงาน ชื่อรายงาน เดือน ปีที่รายงาน ดังตัวอย่าง

1. สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย). รายงานกิจกรรมประจำปี 2546. พฤษภาคม 2547.

6. บทคัดย่อ

- 6.1 ภาษาไทย (ไม่ต้องมีข้อความนำ และไม่ต้องมีหัวข้อย่อ) เริ่มต้นด้วย วัตถุประสงค์ วิธีวิจัยและสถิติที่ใช้ ผลการวิจัย สรุป
และข้อเสนอแนะ รวมทั้งคำสำคัญได้บทคัดย่อ

- 6.2 ภาษาอังกฤษ เช่นเดียวกับบทคัดย่อภาษาไทย และแปลให้เนื้อเรื่องตรงกัน รวมทั้ง keywords

7. วิธีการส่งบทความ เลือกส่งได้ 2 ช่องทางคือ

- 7.1 ส่งทางไปรษณีย์ ส่งบทความที่พิมพ์ตามแบบที่กำหนดพร้อมเลขหน้ากำกับ 1 ชุด และแผ่น CD บันทึก ไฟล์บทความ
รวมทั้งแบบฟอร์มส่งบทความที่มีรายละเอียดครบถ้วน วงเล็บมุมซองว่า “บทความวารสาร” ถึง ผู้จัดการวารสารเภสัชกรรม
โรงพยาบาล สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) 3850/2 ชั้น 16 โรงพยาบาลเทพธารินทร์ ถนนพระราม 4
เขตคลองเตย กทม.10110

- 7.2 ส่งทาง e-mail ส่งไฟล์บทความ (Microsoft Word) พร้อมแบบฟอร์มส่งบทความมาที่ TJHP@thaihp.org โดยใช้
ชื่อ subject ว่า send article

แบบฟอร์มส่งบทความเพื่อพิจารณาลงวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ข้าพเจ้า (นาย/นาง/นางสาว).....

ขอส่งบทความประเภท () นิพนธ์ต้นฉบับ () บทความการศึกษาต่อเนื่อง

ชื่อเรื่อง (ไทย)

(อังกฤษ)

คำสำคัญ (Key words).....

ผู้นิพนธ์ (ไทย)

(อังกฤษ)

สถานภาพสมาชิกของผู้นิพนธ์ชื่อแรก () เป็น () ไม่เป็น

ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้สะดวก.....

โทรศัพท์.....โทรสาร.....

e-mail address

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า บทความนี้ () เป็นผลงานของข้าพเจ้าแต่เพียงผู้เดียว

() เป็นผลงานของข้าพเจ้าและผู้ร่วมงานตามชื่อที่ระบุในบทความจริง

โดยบทความนี้ไม่เคยลงตีพิมพ์ในวารสารใดมาก่อน และจะไม่นำส่งไปเพื่อพิจารณาลงตีพิมพ์ในวารสาร
อื่นภายใน 60 วันนับจากวันที่ข้าพเจ้าได้ส่งบทความฉบับนี้ และได้จัดส่งต้นฉบับบทความที่มีรูปแบบการเขียน
ตามข้อกำหนดที่ชี้แจงไว้ในวารสารมาพร้อมกันนี้

ลงนาม

()

วัน/เดือน/ปี

บทความที่มีรูปแบบและคุณสมบัติครบถ้วนตามข้อกำหนด จะได้รับการตอบรับขั้นต้นภายใน 14 วัน





ใบสมัคร สมาชิก สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ข้าพเจ้า ภก./ภญ. (ยศ).....นามสกุล.....

หมายเลขบัตรประชาชน.....

เกิดวันที่.....เดือน.....ปี พ.ศ..... อายุ.....ปี

จบการศึกษาเภสัชศาสตรบัณฑิต พ.ศ.จากมหาวิทยาลัย.....

ประเทศ.....เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์.....

ที่อยู่ปัจจุบันเลขที่.....ตรอก/ซอย..... ถนน.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต..... จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์..... โทรศัพท์มือถือ.....

ที่ทำงาน/สังกัด.....

เลขที่.....ตรอก/ซอย..... ถนน.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต..... จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์..... โทรศัพท์..... โทรสาร.....

E-mail address.....

ตำแหน่งปัจจุบัน.....งานวิชาชีพที่สนใจ/ถนัด.....

ต้องการให้ส่งเอกสารที่ ☐ บ้าน ☐ ที่ทำงาน

ขอสมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ตั้งแต่วันที่.....

(สมาชิกตลอดชีพเสียค่าบำรุงครั้งเดียว 1,000.- บาท หนึ่งพันบาทถ้วน)

พร้อมกันนี้ได้ชำระค่าบำรุงสมาชิกเป็น ☐ เงินสด

☐ โอนเงิน เข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารกรุงไทย สาขาสุขุมวิท 57

เลขที่ 046-2-73779-3 ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”

☐ โอนเงิน เข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารกรุงเทพ สาขาลุมพินี

เลขที่ 124-4-32953-6 ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า จะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมฯ ที่มีอยู่แล้วหรือที่จะมีต่อไป และจะปฏิบัติเพื่อประโยชน์ส่วนรวมแห่งความเจริญก้าวหน้าของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ทุกประการ

ลงชื่อ..... ผู้สมัคร

(.....) ตัวบรรจง

วันที่.....

หมายเหตุ : ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงชื่อ/ที่อยู่ของสมาชิก โปรดแจ้งสมาคมฯ โทร. 0-2249-9333 Fax. 0-2249-9331



การวัดผลการปฏิบัติงานของเจ้าหน้าที่ผู้ช่วยในงานบริการจ่ายยาผู้ป่วยใน Measuring The Performance of Assistant Personnel of The Inpatient Pharmacy Service

สุภาวดี ศรีสุขศิริพันธ์, ภ.บ., กศ.ม.*

การวัดผลการปฏิบัติงานของเจ้าหน้าที่ผู้ช่วยในงานบริการจ่ายยาผู้ป่วยใน. วารสารเภสัชกรรม
โรงพยาบาล 2558; 25(3): 85-91.

การให้บริการจ่ายยาผู้ป่วยต้องตระหนักถึงความถูกต้องในการปฏิบัติงานของบุคลากร การศึกษา
เป็นงานวิจัยแบบย้อนหลัง มีวัตถุประสงค์เพื่อวัดผลการปฏิบัติงานของเจ้าหน้าที่ผู้ช่วยในงานบริการจ่ายยา
ผู้ป่วยใน กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีสังวรสุโขทัย จำนวน 8 คน โดยเก็บข้อมูลความคลาดเคลื่อน
ก่อนจ่ายยาในขั้นตอนการรับคำสั่งการใช้ยา (คีย์) และการจัดยา นำมาเปรียบเทียบกับปริมาณงานการ
รับคำสั่งการใช้ยา และปริมาณงานการจัดยาของเจ้าหน้าที่ผู้ช่วยในงานบริการจ่ายยาผู้ป่วยใน ที่ได้ข้อมูล
จากรายงานความคลาดเคลื่อนก่อนจ่ายยา รายงานการจ่ายคำตอบตามผลการปฏิบัติงาน การรับ
คำสั่งการใช้ยา และ รายงานสรุปปริมาณงานหลักของแต่ละบุคคล ในระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2556 ถึง 30
กันยายน 2557 วิเคราะห์ผลด้วยสถิติเชิงพรรณนา ผลการศึกษา พบว่า ในขั้นตอนการคีย์รับคำสั่งการใช้ยา
เจ้าหน้าที่คนที่ 4 มีความคลาดเคลื่อนน้อยที่สุด (ร้อยละ 1.62) ถัดไปเป็น เจ้าหน้าที่คนที่ 3 (ร้อยละ 1.65),
คนที่ 5 (ร้อยละ 1.72), คนที่ 6 (ร้อยละ 1.81), และเจ้าหน้าที่ คนที่ 1 มีความคลาดเคลื่อนมากที่สุด
(ร้อยละ 7.16) ส่วนขั้นตอนการจัดยา พบว่าเจ้าหน้าที่คนที่ 7 มีความคลาดเคลื่อนน้อยที่สุด (ร้อยละ 0.26)
ถัดไปเป็น เจ้าหน้าที่คนที่ 4 (ร้อยละ 0.29), คนที่ 3 (ร้อยละ 0.35), คนที่ 2 (ร้อยละ 0.38) และเจ้าหน้าที่
คนที่ 1 มีความคลาดเคลื่อนมากที่สุด (ร้อยละ 0.83) โดยภาพรวม เจ้าหน้าที่คนที่ 4 มีประสิทธิภาพมาก
ที่สุด (มีความคลาดเคลื่อนร้อยละ 0.48) แต่เจ้าหน้าที่คนที่ 1 มีประสิทธิภาพน้อยที่สุด (มีความคลาดเคลื่อน
ร้อยละ 1.41) ในระหว่างการศึกษานี้ ได้นำข้อมูลย้อนกลับให้เจ้าตัวและทีมรับทราบ ทำให้เกิดการทบทวน
ปัญหาและสร้างกระบวนการเรียนรู้ร่วมกัน เกิดแรงกระตุ้นในทางบวกต่อการปฏิบัติงาน และช่วยให้เกิดการ
ช่วยเหลือเกื้อกูลกันในลักษณะผู้ที่ชำนาญกว่าช่วยเหลือผู้ที่ชำนาญน้อยกว่า ผลที่เกิดขึ้นมาจะช่วยให้การ
ตรวจสอบยาโดยเภสัชกร มีข้อผิดพลาดน้อยลง และผู้ป่วยได้รับยาที่ถูกต้องเหมาะสม และมีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ: การวัดผลการปฏิบัติงาน เจ้าหน้าที่ผู้ช่วย งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยใน

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีสังวรสุโขทัย

Measuring The Performance of Assistant Personnel of The Inpatient Pharmacy Service. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2015; 25(3): 85-91.

Medication dispensing service must involve the right performance of personnel. This study was conducted retrospectively to determine the performance of assistant personnel ($n = 8$) at The Inpatient Pharmacy Service, Srisangwornasukhothai Hospital. Data of pre-dispensing errors occurred during October 1, 2013 to September 30, 2014 were collected. The pre-dispensing errors occurred in the processes of keying doctor's order and preparing medication were collected and compared to the number of prescriptions and the preparation workload of each assistant personnel. All data came from the reports of pre-dispensing errors, pay for performance (P4P) of work with prescriptions, and workload of each assistant personnel. Data were analysed by descriptive statistics. The result showed that in the key order processing, personnel No.4 performed error with the lowest frequency (1.62%), followed in a higher frequency by personnel No.3 (1.65%), No. 5 (1.72%), No.6 (1.81%), and No.1 had the highest frequency (7.16%). In the preparing medication process, personnel No.7 performed error with the lowest frequency (0.26%), followed in a higher frequency by personnel No.4 (0.29%), No. 3 (0.35%), No.2 (0.38%), and No.1 had the highest frequency (error rate at 0.83%). Overall, personnel No.4 had the highest performance (error rate at 0.48%) while personnel No.1 had the lowest performance (1.41%). During the study, the result was feedback to each personnel and team. The error was re-assessed and all personnel had knowledge sharing. This resulted in positive attitude for performance and there was an atmosphere of helping from the more experienced personnel to less experienced one. The checking process performed by pharmacist will then be conducted with less error, and finally patients will receive right, appropriate, and effective medications.

Keyword: Performance measuring, assistant personnel, inpatient pharmacy service

บทนำ

งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยใน โรงพยาบาล ศิริสังวรสุโขทัย มีระบบการกระจายยาแบบ One Day Dose คือระบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วย โดยมีขนาดการจ่ายยาค้างละหนึ่งวัน โดยบรรจุในซองยาที่มีฉลากกำกับยาที่แจกแจงรายละเอียดการใช้ยารายวันต่อผู้ป่วยแต่ละรายอย่างชัดเจน โดยใช้โปรแกรม

Hos-Xp ช่วยในการปฏิบัติงาน ทั้งนี้ระบบการทำงานประกอบด้วย 4 ขั้นตอน ดังนี้

1. การรับคำสั่งการใช้ยา นำสำเนาใบคำสั่งแพทย์ (copy doctor order sheet) มาประกอบคู่กับเอกสารการใช้ยาของผู้ป่วยแต่ละราย (patient drug profile) ลงบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์
2. ติดตามลากยา โดยจับคู่ใบสั่งยา ใบบันทึก

การให้ยา (MAR: Medication Administration Record) และติดตามยาตามขนาดของที่เหมาะสม

3. การจัดยา บรรจุใส่ซองหรือภาชนะตามแนวปฏิบัติในการจัดยา

4. การตรวจสอบความถูกต้อง เกสซ์กรตรวจ สอบความถูกต้องก่อนส่งมอบให้ผู้รับบริการพบว่ กิจกรรมหลักของเจ้าหน้าที่ห้องยาตั้งแต่การรับคำสั่ง แพทย์และการจัดยา มีโอกาสเกิดความคลาดเคลื่อน ก่อนจ่ายยาได้ตามปริมาณงานที่ทำและประสิทธิภาพ ของเจ้าหน้าที่แต่ละบุคคล

กลุ่มงานเภสัชกรรมได้ปฏิบัติงานตามนโยบาย การคำนวณภาระงานตามแนวทางการจ่ายค่าตอบแทนตามผลการปฏิบัติงาน (Pay for Performance:P4P) ตั้งแต่ เมษายน 2556 งานบริการจ่าย ยาผู้ป่วยใน ได้เริ่มการคำนวณภาระงานของเจ้าหน้าที่ โดยจัดทำแฟ้มกิจกรรมงานแต่ละบุคคล ตามหน้าที่รับผิดชอบ (job description) ทดลองการปฏิบัติงาน เพื่อให้ได้เวลามาตรฐานของกิจกรรมนั้นๆ และเก็บ ผลงานของแต่ละคน ซึ่งการทำงานที่มีประสิทธิภาพ นั้นควรได้ปริมาณที่มากและมีคุณภาพ ดังนั้น จึงมี แนวคิดที่ว่าถ้าความคลาดเคลื่อนก่อนจ่ายยาของ เจ้าหน้าที่ผู้ช่วยแต่ละคน มาเปรียบเทียบกับปริมาณ งานหลักที่แต่ละบุคคลทำได้ แล้วนำมาวิเคราะห์หา ประสิทธิภาพในการทำงานของเจ้าหน้าที่ผู้ช่วย เพื่อให้เกิดความสำเร็จในงานบริการจ่ายยาผู้ป่วยใน ได้ผล งานที่มีคุณภาพ ผู้รับบริการ ได้รับยาที่มีประสิทธิภาพ ปลอดภัย ถูกต้อง รวดเร็ว ตามมาตรฐานวิชาชีพ เภสัชกรรมและนโยบายโรงพยาบาล

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อวัดผลการปฏิบัติงานของเจ้าหน้าที่ผู้ช่วย ในงานบริการจ่ายยาผู้ป่วยใน กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีสังวรสุโขทัย

นิยามศัพท์

1. เจ้าหน้าที่ หมายถึง เจ้าหน้าที่ผู้ช่วยที่ ปฏิบัติงานที่งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยใน ทำหน้าที่ รับคำสั่งการใช้ยา (คีย) และจัดยา

2. ความคลาดเคลื่อนก่อนจ่ายยา (pre-dispensing error) หมายถึง เหตุการณ์ หรือการปฏิบัติ ใดๆ ที่มีผลทำให้ยาหรือผลยาที่ผู้ป่วยได้รับนั้นมีความคลาดเคลื่อนไปจากคำสั่งใช้ยาของแพทย์ซึ่ง เกสซ์กรตรวจพบ และแก้ไขให้ถูกต้องก่อนจ่ายยา แบ่ง ประเภท เป็น การรับคำสั่งการใช้ยาของแพทย์ (คีย) และการจัดยา

3. การวัดผลการปฏิบัติงาน หมายถึง การวัด ค่าร้อยละของความคลาดเคลื่อนก่อนจ่ายยา เทียบกับ ปริมาณงานหลักในงานบริการจ่ายยาผู้ป่วยในของเจ้าหน้าที่แต่ละบุคคล

วิธีวิจัย

1. รูปแบบการวิจัย: การวิจัยแบบย้อนหลัง

2. ประชากรที่ทำการศึกษา: เจ้าหน้าที่ผู้ช่วยในงานบริการจ่ายยาผู้ป่วยใน กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีสังวรสุโขทัย ปฏิบัติงานในวันและเวลาราชการ 8.30 - 16.30 น. ระหว่าง วันที่ 1 ตุลาคม 2556 ถึง 30 กันยายน 2557 จำนวน 8 คน

3. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย: แบบเก็บ ข้อมูล รายงานความคลาดเคลื่อนก่อนจ่ายยาผู้ป่วยใน รายงานการจ่ายค่าตอบแทนตามผลการปฏิบัติงาน การรับคำสั่งการใช้ยา (P4P) และ รายงานสรุป ปริมาณงานหลักของแต่ละบุคคลประจำเดือน

4. วิธีดำเนินการวิจัย

นำเหตุการณ์การเกิดความคลาดเคลื่อนก่อนจ่ายยาที่บันทึกในแบบบันทึกข้อมูลความคลาดเคลื่อน ก่อนจ่ายยาผู้ป่วยในของงานบริการจ่ายยาผู้ป่วยใน โรงพยาบาลศรีสังวรสุโขทัย และปริมาณงานการรับ

คำสั่งการใช้ยา และปริมาณงานการจัดยาของเจ้าหน้าที่งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยใน ที่ได้ข้อมูลจากรายงาน P4P และปริมาณงานที่ได้จากรายงานสรุปปริมาณงานหลักของแต่ละบุคคลประจำเดือน ในเดือนตุลาคม 2556 ถึงเดือน กันยายน 2557 นำมาวิเคราะห์และแสดงผลเป็นร้อยละของความคลาดเคลื่อนก่อนจ่ายยาในขั้นตอนการรับคำสั่งการใช้ยาและการจัดยาต่อปริมาณการรับคำสั่งการใช้ยาและจัดยา เปรียบเทียบกันของเจ้าหน้าที่งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยในจำนวน 8 คน

5. การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ ผลโดยใช้โปรแกรม Microsoft Excel สถิติที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ สถิติเชิงพรรณนา รายงานผลเป็นจำนวนร้อยละ

ผลการวิจัย

1. ข้อมูลทั่วไปของเจ้าหน้าที่ผู้ช่วยในงานบริการจ่ายยาผู้ป่วยใน ปีงบประมาณ 2557 มีเจ้าหน้าที่ผู้ช่วยในงานบริการจ่ายยาผู้ป่วยใน จำนวนทั้งหมด 8 คน มีอายุระหว่าง 26 - 55 ปี จบการศึกษาระดับปริญญาตรีและสูงกว่าจำนวน 3 คน และมีประสบการณ์การใช้โปรแกรม Hos-Xp ไม่น้อย

กว่า 6 ปี ดังแสดงในตาราง 1

2. ความคลาดเคลื่อนก่อนจ่ายยาในขั้นตอนการรับคำสั่งการใช้ยา (คีย) และ จัดยา

ตาราง 2 แสดงร้อยละของความคลาดเคลื่อนก่อนจ่ายยาในขั้นตอนการรับคำสั่งการใช้ยา (คีย) เทียบกับจำนวนใบสั่งยา ซึ่งเมื่อดูทั้งปีงบประมาณ 2557 พบว่า เจ้าหน้าที่คนที่ 4 มีความคลาดเคลื่อนร้อยละ 1.62 ซึ่งน้อยที่สุดในกลุ่ม และเจ้าหน้าที่คนที่ 1 มีความคลาดเคลื่อนร้อยละ 7.16 ซึ่งมากที่สุดในกลุ่ม

ตาราง 3 แสดงร้อยละของความคลาดเคลื่อนก่อนจ่ายยาในขั้นตอนการจัดยาเทียบกับปริมาณการจัดยา (จำนวนรายการยาในใบสั่งยาทั้งหมด) ซึ่งเมื่อดูทั้งปีงบประมาณ 2557 พบว่า เจ้าหน้าที่คนที่ 7 มีความคลาดเคลื่อนร้อยละ 0.26 ซึ่งน้อยที่สุดในกลุ่ม และเจ้าหน้าที่คนที่ 1 มีความคลาดเคลื่อนร้อยละ 0.83 ซึ่งมากที่สุดในกลุ่ม

เมื่อวิเคราะห์ความคลาดเคลื่อนก่อนจ่ายยาในภาพรวมของทั้งสองขั้นตอน พบว่า เจ้าหน้าที่คนที่ 4 มีความคลาดเคลื่อนร้อยละ 0.48 ซึ่งน้อยที่สุดในกลุ่ม และเจ้าหน้าที่คนที่ 1 มีความคลาดเคลื่อนร้อยละ 1.41 ซึ่งมากที่สุดในกลุ่ม (ตาราง 4)

ตาราง 1 ข้อมูลทั่วไปของเจ้าหน้าที่ผู้ช่วยในงานบริการจ่ายยาผู้ป่วยใน (n = 8)

เจ้าหน้าที่	ตำแหน่ง	วุฒิการศึกษา	อายุ (ปี)	ประสบการณ์การใช้โปรแกรม Hos-Xp (ปี)
คนที่ 1	พนักงานเภสัชกรรม	มัธยมศึกษาปีที่ 6	55	7
คนที่ 2	พนักงานประจำห้องยา	มัธยมศึกษาปีที่ 6	45	7
คนที่ 3	พนักงานประจำห้องยา	มัธยมศึกษาปีที่ 6	43	7
คนที่ 4	พนักงานประจำห้องยา	มัธยมศึกษาปีที่ 6	42	7
คนที่ 5	เจ้าพนักงานเภสัชกรรม	ประกาศนียบัตร เจ้าพนักงานเภสัชกรรม	38	7
คนที่ 6	เจ้าพนักงานเภสัชกรรม	ปริญญาตรี	36	7
คนที่ 7	พนักงานประจำห้องยา	ปริญญาตรี	29	7
คนที่ 8	เจ้าพนักงานเภสัชกรรม	ปริญญาโท	26	6

หมายเหตุ งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยในเริ่มใช้ โปรแกรม Hos-Xp เมื่อ เมษายน 2550

ตาราง 2 ร้อยละของความคลาดเคลื่อนก่อนจ่ายยาในขั้นตอนการรับคำสั่งการใช้ยา (คีย) เทียบกับจำนวนใบสั่งยา (n = 8)

เจ้าหน้าที่	พ.ศ.2556					พ.ศ.2557							ภาพรวม ปีงบประมาณ 2557
	ต.ค.	พ.ย.	ธ.ค.	ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.	เม.ย.	พ.ค.	มิ.ย.	ก.ค.	ส.ค.	ก.ย.	
คนที่ 1	5.78	9.29	10.31	8.76	5.66	8.72	7.73	7.90	5.07	-	2.87	6.69	7.16
คนที่ 2	5.57	3.09	1.60	2.58	2.88	2.39	2.84	1.50	3.15	-	0.56	1.57	2.52
คนที่ 3	1.99	2.23	1.75	2.95	2.52	1.76	2.25	-	0.46	0.95	0.73	0.56	1.65
คนที่ 4	1.29	2.11	2.07	2.19	2.63	1.19	1.70	0.81	0.68	2.07	-	1.12	1.62
คนที่ 5	1.27	2.15	1.34	2.32	3.10	1.61	3.08	-	1.62	1.15	0.56	0.79	1.72
คนที่ 6	1.72	1.53	1.72	3.10	3.08	1.33	2.31	0.84	0.86	2.10	-	1.40	1.81
คนที่ 7	2.09	2.79	2.41	3.14	3.19	1.24	1.35	2.31	-	1.25	1.58	1.61	2.08
คนที่ 8	3.87	2.95	4.53	3.02	2.18	2.73	3.66	2.77	-	2.76	1.28	1.83	2.87

หมายเหตุ เดือนพฤษภาคม 2557 เจ้าหน้าที่ คนที่ 3, 5 ปฏิบัติงานที่งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยนอก
เดือนมิถุนายน 2557 เจ้าหน้าที่ คนที่ 7, 8 ปฏิบัติงานที่งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยนอก
เดือนกรกฎาคม 2557 เจ้าหน้าที่ คนที่ 1, 2 ปฏิบัติงานที่งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยนอก
เดือนสิงหาคม 2557 เจ้าหน้าที่ คนที่ 4, 6 ปฏิบัติงานที่งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยนอก

ตาราง 3 ร้อยละของความคลาดเคลื่อนก่อนจ่ายยาในขั้นตอนการจัดยาเทียบกับปริมาณการจัดยา (จำนวนรายการยาในใบสั่งยาทั้งหมด) (n = 8)

เจ้าหน้าที่	พ.ศ.2556					พ.ศ.2557							ภาพรวม ปีงบประมาณ 2557
	ต.ค.	พ.ย.	ธ.ค.	ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.	เม.ย.	พ.ค.	มิ.ย.	ก.ค.	ส.ค.	ก.ย.	
คนที่ 1	1.15	1.04	1.29	1.53	1.22	0.52	0.57	0.64	0.48	-	0.37	0.40	0.83
คนที่ 2	0.50	0.44	0.64	0.42	0.52	0.42	0.28	0.37	0.15	-	0.19	0.22	0.38
คนที่ 3	0.42	0.33	0.31	0.50	0.52	0.20	0.26	-	0.30	0.31	0.28	0.44	0.35
คนที่ 4	0.18	0.45	0.19	0.39	0.27	0.20	0.36	0.43	0.30	0.16	-	0.24	0.29
คนที่ 5	0.68	0.55	0.69	0.69	0.49	0.42	0.47	-	0.40	0.17	0.35	0.33	0.47
คนที่ 6	0.88	0.87	0.78	0.76	0.76	0.47	0.38	0.16	0.26	0.18	-	0.35	0.53
คนที่ 7	0.20	0.43	0.22	0.45	0.41	0.20	0.30	0.26	-	0.12	0.14	0.08	0.26
คนที่ 8	0.66	0.49	0.66	1.00	1.24	0.65	0.29	0.39	-	0.59	0.39	0.58	0.63

หมายเหตุ เดือนพฤษภาคม 2557 เจ้าหน้าที่ คนที่ 3, 5 ปฏิบัติงานที่งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยนอก
เดือนมิถุนายน 2557 เจ้าหน้าที่ คนที่ 7, 8 ปฏิบัติงานที่งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยนอก
เดือนกรกฎาคม 2557 เจ้าหน้าที่ คนที่ 1, 2 ปฏิบัติงานที่งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยนอก
เดือนสิงหาคม 2557 เจ้าหน้าที่ คนที่ 4, 6 ปฏิบัติงานที่งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยนอก

ตาราง 4 ร้อยละของความคลาดเคลื่อนก่อนจ่ายยาในขั้นตอนการรับคำสั่งใช้ยาและการจัดยาเทียบกับจำนวนใบสั่งยาและรายการยา (n = 8)

เจ้าหน้าที่	พ.ศ.2556					พ.ศ.2557							ภาพรวม ปีงบประมาณ 2557
	ต.ค.	พ.ย.	ธ.ค.	ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.	เม.ย.	พ.ค.	มิ.ย.	ก.ค.	ส.ค.	ก.ย.	
คนที่ 1	1.55	2.23	2.34	2.24	1.58	1.07	1.06	1.32	0.85	-	0.49	0.80	1.41
คนที่ 2	1.16	0.79	0.78	0.79	0.84	0.74	0.82	0.55	0.52	-	0.24	0.45	0.69
คนที่ 3	0.72	0.64	0.52	0.95	0.88	0.42	0.59	-	0.33	0.44	0.37	0.46	0.57
คนที่ 4	0.42	0.72	0.50	0.64	0.54	0.36	0.55	0.51	0.36	0.39	-	0.33	0.48
คนที่ 5	0.99	0.89	0.82	0.98	1.01	0.68	1.10	-	0.78	0.40	0.43	0.43	0.77
คนที่ 6	1.03	1.01	0.93	1.12	1.17	0.61	0.61	0.32	0.37	0.52	-	0.48	0.74
คนที่ 7	0.41	0.73	0.48	0.79	0.79	0.28	0.40	0.65	-	0.25	0.37	0.29	0.49
คนที่ 8	1.08	0.76	1.50	1.32	1.31	1.09	0.67	0.71	-	0.97	0.63	0.88	0.99

หมายเหตุ เดือนพฤษภาคม 2557 เจ้าหน้าที่ คนที่ 3, 5 ปฏิบัติงานที่งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยนอก
 เดือนมิถุนายน 2557 เจ้าหน้าที่ คนที่ 7, 8 ปฏิบัติงานที่งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยนอก
 เดือนกรกฎาคม 2557 เจ้าหน้าที่ คนที่ 1, 2 ปฏิบัติงานที่งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยนอก
 เดือนสิงหาคม 2557 เจ้าหน้าที่ คนที่ 4, 6 ปฏิบัติงานที่งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยนอก

อภิปรายผล

การเปรียบเทียบความคลาดเคลื่อนก่อนการจ่ายยาของเจ้าหน้าที่แต่ละคนโดยคิดเป็นร้อยละความคลาดเคลื่อนเทียบกับปริมาณงานที่ทำได้ พบว่าในขั้นตอนการรับคำสั่งการใช้ยา (คีย์) เจ้าหน้าที่คนที่ 4 มีความคลาดเคลื่อนน้อยที่สุด (ร้อยละ 1.62) ถัดไปเป็นเจ้าหน้าที่คนที่ 3 (ร้อยละ 1.65), คนที่ 5 (ร้อยละ 1.72), คนที่ 6 (ร้อยละ 1.81) และเจ้าหน้าที่คนที่ 1 มีความคลาดเคลื่อนมากที่สุด (ร้อยละ 7.16) ในขั้นตอนการจัดยา พบว่าเจ้าหน้าที่ คนที่ 7 มีความคลาดเคลื่อนน้อยที่สุด (ร้อยละ 0.26) ถัดไปเป็นเจ้าหน้าที่คนที่ 4 (ร้อยละ 0.29), คนที่ 3 (ร้อยละ 0.35), คนที่ 2 (ร้อยละ 0.38) และเจ้าหน้าที่คนที่ 1 มีความคลาดเคลื่อนมากที่สุด (ร้อยละ 0.83) สรุปภาพรวมทั้งสองขั้นตอนการปฏิบัติงาน พบว่าเจ้าหน้าที่คนที่ 4 มีประสิทธิภาพมากที่สุด (มีความคลาดเคลื่อนร้อยละ 0.48) และ เจ้าหน้าที่คนที่ 1 มีประสิทธิภาพน้อยที่สุด (มีความคลาดเคลื่อนร้อยละ 1.41) โดยที่

ความคลาดเคลื่อนในขั้นตอนการคีย์รับคำสั่งการใช้ยา เกิดมากกว่าในขั้นตอนการจัดยา ซึ่งอาจเป็นเพราะการรับคำสั่งการใช้ยา ที่เป็นการคีย์ข้อมูลในโปรแกรม Hos-Xp นั้นมีความละเอียด ซับซ้อน ซึ่งแม้เจ้าหน้าที่ทุกคนจะมีประสบการณ์การใช้โปรแกรม Hos-Xp ใกล้เคียงกัน แต่การเรียนรู้อาจไม่เท่ากัน ซึ่งเจ้าหน้าที่คนที่ 1 มีอายุมากที่สุด 55 ปี อาจจะมีผลต่อประสิทธิภาพในการปฏิบัติงาน และความสามารถในการอ่านลายมือแพทย์ของเจ้าหน้าที่แต่ละคนอาจแตกต่างกัน ส่วนตำแหน่งของเจ้าหน้าที่ ซึ่งมีทั้งเจ้าพนักงานเภสัชกรรม (n = 3) พนักงานเภสัชกรรม (n = 1) และ พนักงานประจำห้องยา (n = 4) อาจจะไม่มียผลต่อประสิทธิภาพในการปฏิบัติงาน เนื่องจากการปฏิบัติงานที่คล้ายคลึงกัน จนเกิดเป็นทักษะในการปฏิบัติงานที่ใกล้เคียงกัน

นอกจากนี้ยังพบว่าการทำงานของเจ้าหน้าที่แต่ละคนตั้งแต่เดือนที่ห้าของการเก็บข้อมูลไปจนถึงเดือนสุดท้ายมีค่าความคลาดเคลื่อนน้อยกว่า

ในช่วง 4 เดือนแรก ทั้งนี้อาจเป็นเพราะในระหว่างการศึกษา ผู้วิจัยได้นำผลไปสะท้อนกลับให้แก่บุคลากรและทีมรับทราบ เกิดการทบทวนและสร้างกระบวนการเรียนรู้ร่วมกัน ทำให้เกิดการช่วยเหลือเกื้อกูลกันในลักษณะผู้ที่ชำนาญกว่าช่วยเหลือผู้ที่ชำนาญน้อยกว่า

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

ความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้นขั้นตอนการคัดรับคำสั่งการใช้ยา มากกว่าในขั้นตอนการจัดยา โดยอายุ และตำแหน่งงานไม่มีผลต่อประสิทธิภาพของเจ้าหน้าที่ และ ความคลาดเคลื่อนในการปฏิบัติงานของเจ้าหน้าที่แต่ละคนมีแนวโน้มลดลงซึ่งเริ่มเห็นเมื่อผ่าน 4 เดือนแรกไปแล้ว โดยการดำเนินการให้มีการทบทวนและสร้างกระบวนการเรียนรู้ร่วมกัน จะเกิด

แรงกระตุ้นในทางบวกต่อการปฏิบัติงาน และจะส่งผลให้การตรวจสอบยาโดยเภสัชกร มีความคลาดเคลื่อนน้อยลง ผู้ป่วยได้รับยาที่ถูกต้องเหมาะสม และมีประสิทธิภาพ อนึ่ง หากทำการเก็บข้อมูลไปข้างหน้าและวิเคราะห์ข้อมูลเป็นรายเดือนจะเป็นประโยชน์มากขึ้นเพราะจะสามารถแก้ไขสาเหตุของความคลาดเคลื่อนที่เกิดขึ้นได้ทันที

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัย ขอขอบคุณ เภสัชกร รัตน์ บรรลุพื้นฐานอด หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม ที่สนับสนุนให้เกิดงานวิจัย เภสัชกร พัทยา สุ่มแก้ว, เภสัชกรหญิง กมลพัชร เอื้อกุลสมบุญ และเจ้าหน้าที่งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยใน กลุ่มงานเภสัชกรรมโรงพยาบาลศรีสังวร สุโขทัยในการช่วยเก็บข้อมูลและรวบรวมข้อมูลการวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. มังกร ประพันธ์วิวัฒน์. การบริหารความเสี่ยงในงานเภสัชกรรม (Risk management in Pharmacy). ใน:ธิดา นิงสานนท์, กิตติ พิทักษ์นิตินันท์, ประมินทร์ วีระอนันต์วิวัฒน์, มังกร ประพันธ์วิวัฒน์, สายันท์ ชาทะเมธีวงศ์ (บรรณาธิการ). เส้นทางสู่คุณภาพบริการเภสัชกรรม. นนทบุรี: สถาบันพัฒนาและรับรองคุณภาพโรงพยาบาล, 2543:33-47.
2. มังกร ประพันธ์วิวัฒน์. การสื่อสารรากฐานความปลอดภัยผู้ป่วย. ใน:มังกร ประพันธ์วิวัฒน์ (บรรณาธิการ). ระบบยาเพื่อความปลอดภัย. กรุงเทพมหานคร : สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย), 2553:192-204.
3. ธิดา นิงสานนท์. การให้บริการเภสัชกรรมผู้ป่วยใน. ใน:

ธิดา นิงสานนท์, กิตติ พิทักษ์นิตินันท์, มังกร ประพันธ์วิวัฒน์, วิมล อนันต์สกุลวิวัฒน์ (บรรณาธิการ). ตรงประเด็นเน้นสู่คุณภาพงานเภสัชกรรมโรงพยาบาล. กรุงเทพมหานคร : สถาบันพัฒนาและรับรองคุณภาพโรงพยาบาล, 2545:61-71.

4. เชิดชัย สุนทรภาส, รัชฎาพร สุนทรภาส, เพียงเพ็ญ ธนาเทพากร และคณะ. การวัดงานโดยใช้เทคนิคการจับเวลาในงานเภสัชกรรม. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2550;17:S17-S26.
5. รจนพรรณ อมรรุจิโรจน์. การวัดประสิทธิภาพการทำงานของพนักงาน IT สถาบันการเงินแห่งหนึ่งโดยวิธี Data envelopment analysis. สืบค้นจาก : <http://digital.library.tu.ac.th>. วันที่เข้าสืบค้น 3 ธันวาคม, 2557.

คอลัมน์นี้นำเสนอบทความจากประสบการณ์และความรู้ที่ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช นำมาแบ่งปันแก่เภสัชกรโรงพยาบาลและบุคลากรที่สนใจ เพื่อให้เกิดการขยายความรู้ด้านต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับ Medication Safety และยินดีเปิดรับบทความจากเภสัชกรโรงพยาบาลอื่นๆ ที่สนใจส่งเข้าร่วมแบ่งปันด้วย โดยมุ่งหวังที่จะส่งเสริมให้เภสัชกรมีบทบาทในการทำให้เกิดความปลอดภัยจากการใช้ยาได้กว้างขวางยิ่งขึ้น

Drug-induced Hypersensitivity Syndrome จากยากันชัก

ภัทราภา ขุนศักดิ์โยดม ภ.บ. (ปริบาลเภสัชกรรม)*

บทนำ

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) เป็นการแพ้ยาแบบเกิดช้า (delayed type hypersensitivity) ที่มีความรุนแรงและมีอันตรายถึงชีวิต มีอาการแสดงทางคลินิก ได้แก่ การเกิดผื่น มีไข้ และความผิดปกติของอวัยวะภายใน¹ ในปี ค.ศ. 1996 Bocquet และคณะได้นำคำว่า drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) มาใช้แทน DIHS² อย่างไรก็ตาม คำว่า DRESS อาจไม่ค่อยเหมาะสมนัก เนื่องจากภาวะ eosinophilia (ภาวะที่มีเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูง) ไม่ได้พบร่วมด้วยในผู้ป่วยทุกรายที่มีอาการทางผิวหนังหรืออาการทางระบบอื่นๆ³ ในบทความนี้จะใช้ DRESS และ DIHS ในความหมายเดียวกัน

อุบัติการณ์การเกิด DIHS ในผู้ที่ได้รับยากันชักอยู่ระหว่าง 1:10,000 ถึง 1:1,000 ราย⁴ บางการศึกษาพบอุบัติการณ์ ประมาณ 1:500 ราย⁵ และพบอัตราการเสียชีวิตได้ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วย⁶

ซึ่งยากันชักที่พบว่าเป็นสาเหตุได้บ่อยคือ กลุ่ม aromatic anticonvulsants เช่น carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, lamotrigine, primidone และ zonisamide⁷

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด DIHS ได้แก่ เด็กอายุน้อยกว่า 10 ปี การติดเชื้อไวรัส เชื้อชาติ ปฏิกริยาระหว่างยา และพันธุกรรม การที่ผู้ป่วยเด็กแรกเกิดจนถึงอายุ 10 ปี (ช่วง 10.4 ± 6.5 ปี) เป็นปัจจัยเสี่ยงของ DIHS ได้นั้น เนื่องจากช่วงอายุดังกล่าวพบการชักได้บ่อย⁸ ผู้ป่วยติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) ที่ได้รับยากันชัก phenytoin เกิดการแพ้ยาได้ร้อยละ 14⁹ และพบว่าการติดเชื้อ human herpesvirus 6 (HHV-6), human herpesvirus 7 (HHV-7), Epstein-Barr virus (EBV) และ cytomegalovirus (CMV) เป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของการเกิด DIHS ได้¹⁰ สำหรับปัจจัยด้านเชื้อชาติ ก่อนหน้านี้มีรายงานว่าคนผิวดำมีความเสี่ยงต่อการเกิด DIHS มากกว่าเชื้อชาติอื่น

* หน่วยแพทย์ งานวิชาการเภสัชกรรม ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

(ร้อยละ 6 ของประชากร)¹¹ อย่างไรก็ตาม Shapiro และคณะพบว่าเชื้อชาติคอเคเซียนสัมพันธ์กับการเกิด DIHS ในสัดส่วนสูงที่สุด (ร้อยละ 71)¹² ปฏิกริยาระหว่างยาบางตัวส่งเสริมให้เกิด DIHS มากขึ้น โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา lamotrigine ร่วมกับ valproic acid มีผลลดการกำจัดยาโดยรวมลงประมาณร้อยละ 21 และเพิ่มค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของ lamotrigine และทำให้ปฏิกริยา glucuronidation ที่ใช้ในการกำจัดยา lamotrigine บกพร่องไป¹³ การแปรผันของยีน human leukocyte antigen (HLA) (หรือเรียก major histocompatibility complex) ทำให้ร่างกายแต่ละคนมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่แตกต่างกัน การตรวจพบยีน HLA บางชนิดจึงเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของการเกิดการแพ้ยาแบบรุนแรงได้ สำหรับรายงาน DIHS/DRESS พบว่า HLA-A*3101 ที่ทำการศึกษาในกลุ่มประชากรเชื้อชาติยุโรปตอนเหนือ ญี่ปุ่น และเกาหลี สัมพันธ์กับ DIHS/DRESS จากยา carbamazepine¹⁴⁻¹⁶

พยาธิวิทยาการเกิด DIHS

พยาธิวิทยาในการเกิด DIHS ขณะนี้ยังไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจน แต่คาดว่าอาจเกิดจากปฏิกริยาอันซับซ้อนระหว่างสมมติฐานใน 2 ข้อ หรือมากกว่า 2 ข้อ¹⁷ ดังต่อไปนี้

1. การสะสมของ toxic metabolite

พันธุกรรมของผู้ที่พร่องเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนสภาพสารบางชนิดทำให้เกิดการสะสมของเมแทบอไลต์ที่เป็นพิษต่อร่างกาย (toxic metabolite) สำหรับยากลุ่ม aromatic anticonvulsants เช่น phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, primidone (หลัง metabolism จะได้ยา phenobarbital) และ oxcarbazepine (มีโครงสร้างคล้าย carbamazepine) เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับ

โดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP450) ได้เป็นเมแทบอไลต์ที่เป็นพิษชื่อ arene oxide ซึ่งจะถูกเปลี่ยนสภาพต่อไปได้เป็นสารที่ไร้ความเป็นพิษโดยเอนไซม์ epoxide hydrolase ซึ่งหากมีความบกพร่องของเอนไซม์ดังกล่าว arene oxide ที่ถูกกำจัดไม่หมดอาจไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทำให้เกิดการทำลายเซลล์ต่อไป¹⁷⁻¹⁸ มีการศึกษาที่ตรวจพบ antibody ต่อ CYP450 3A1 ในผู้ป่วย DIHS ซึ่งคาดว่า arene oxide จะจับกับ CYP450 ด้วยพันธะโคเวเลนต์ และเปลี่ยนรูปแบบเสมือนเป็น neoantigen แล้วกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้เกิดการสร้าง antibody¹⁹ อย่างไรก็ตามสมมติฐานดังกล่าวไม่สามารถอธิบาย DIHS ใน lamotrigine ได้ เนื่องจากส่วนใหญ่ยาจะเกิดการ conjugation และมียาเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่จะเข้าสู่ phase I metabolism จึงไม่ทราบแน่ชัดว่าผลผลิตที่ได้จาก phase I metabolism จะกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้เกิด DIHS หรือไม่²⁰ อย่างไรก็ตามพบรายงานการศึกษา ยา lamotrigine ในเซลล์ตับหนูพบว่า มีการเพิ่มขึ้นของ arene oxide ได้²¹ ส่วนยากันชักในกลุ่ม non aromatic anticonvulsants พบกรณีศึกษา 1 ราย ในยา valproic acid ที่ยาส่วนใหญ่จะผ่านการ conjugation ได้ glucuronic acid ซึ่งเป็น toxic metabolite ที่กระตุ้นให้เกิด DIHS²²

2. การติดเชื้อไวรัส

สำหรับกลไกการเกิดยังไม่แน่ชัด คาดว่าการติดเชื้อไวรัสอาจเปลี่ยนแปลงกระบวนการเปลี่ยนสภาพยา หรือเหนี่ยวนำให้มีการส่ง danger signal นำไปสู่การกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน²³

2.1 Human herpesvirus 6 (HHV-6) และ Human herpesvirus 7 (HHV-7)

มีหลายการศึกษาที่พบความเชื่อมโยงระหว่างการกำเริบ (reactivation) ของไวรัส HHV-6

ต่อการเกิด DIHS/DRESS แต่ก็ยังไม่ทราบกลไกการเกิดอย่างชัดเจน

มีการศึกษาแบบ *in vivo* ในประเทศญี่ปุ่นแสดงให้เห็นถึงการกำเริบของไวรัส HHV-6 นำไปสู่การสร้าง proinflammatory cytokines โดยเฉพาะ tumor necrosis factor (TNF)- α และ interleukin (IL)-6 ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดอาการแสดงทางคลินิก²⁴ สำหรับการศึกษาในประเทศฝรั่งเศส พบว่าการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย DRESS เป็นการต่อต้านเชื้อ HHV โดยตรง โดยเฉพาะ HHV-6²⁵ การศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยชนชาติญี่ปุ่น 118 ราย พบว่าร้อยละ 63 ของผู้ป่วยที่พบ DIHS จากยากันชัก มีการเพิ่มขึ้นของ HHV-6 IgG และ/หรือ เพิ่มขึ้นของ HHV-6 DNA ในเลือดถึงร้อยละ 83.926 ส่วน Oskay และคณะ²⁷ ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยชนชาติตุรกีที่ได้รับยากันชักที่เกิด DIHS 23 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 2 กลุ่ม คือกลุ่มไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา และกลุ่มที่เกิดผื่นเล็กน้อยโดยไม่มีไข้หรือความผิดปกติของอวัยวะภายใน พบว่ากลุ่มที่เกิด DIHS มีการกระตุ้นของไวรัสร้อยละ 30 โดยตรวจพบ DNA ของ HHV-6 และ HHV-7 ในเลือดโดยไม่พบการกระตุ้นของไวรัสในกลุ่มควบคุมทั้ง 2 กลุ่ม จากความสัมพันธ์ดังกล่าว Japanese consensus group ได้แนะนำให้การตรวจ HHV-6 เป็น gold standard test ในผู้ป่วยที่มีภาวะ DIHS และการตรวจพบ HHV-6 ก็ถูกบรรจุเป็นหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ DIHS ด้วยเช่นกัน

2.2 Epstein-Barr virus (EBV)

รายงานกรณีศึกษาผู้ป่วยชนชาติอิตาลีรายหนึ่งที่มีภาวะ DIHS และพบตับอ่อนอักเสบ ตรวจพบ anti-EBV early antigen (EA), IgM antibody และ anti-EBV EA IgG antibody ในเลือด

เพิ่มขึ้น²⁸ สันนิษฐานว่าอาจเกิดจากการติดเชื้อ EBV ต่อ B-cell เหนี่ยวนำให้มีการแสดงออกของ host-encoded superantigen ทำให้เกิดการกระตุ้น T-cell มากขึ้นจากตัวเองหรือจากเมแทบอลิต์ของยา²⁹

2.3 Hepatitis A (HAV) และ Hepatitis E virus (HEV)

รายงานกรณีศึกษาผู้ป่วยชนชาติฮ่องกงรายหนึ่งที่มีภาวะ DIHS จาก phenobarbital ตรวจพบ HAV-specific IgM และอีกรายตรวจพบ HEV-specific IgM ซึ่งตรวจพบในสัปดาห์แรกของการเกิดอาการในผู้ป่วยทั้งสองราย³⁰

2.4 Cytomegalovirus (CMV)

Seishima และคณะ พบการกระตุ้นของ CMV ในผู้ป่วยที่เกิด DIHS 7 ราย โดยตรวจพบในวันที่ 32-51 หลังเริ่มเกิดอาการ และมักเกิดภายใน 10-21 วันหลังพบการกระตุ้นของ HHV-6¹⁰ ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลของ Asano และคณะ ซึ่งพบการกระตุ้นของ CMV หลังจากมีการกระตุ้นของ HHV-6 ในผู้ป่วยชนชาติญี่ปุ่นในผู้ป่วยจำนวน 18 รายและในกรณีศึกษา 2 รายที่เกิด DIHS เช่นกัน³¹

3. พันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับยีน HLA

มีหลายการศึกษาพบความสัมพันธ์ของพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับยีน HLA บางชนิดที่พบจากการตรวจเลือดมีความจำเพาะต่อการแพ้ยาชนิดรุนแรง เช่น HLA-B*1502 สัมพันธ์กับยา carbamazepine ต่อการเกิด Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ toxic epidermal necrolysis (TEN) ในผู้ป่วยชนชาติจีน³² สำหรับอาการ DIHS/DRESS พบว่า HLA-A*3101 ก็มีความสัมพันธ์กับยา carbamazepine ในบางเชื้อชาติดังที่กล่าวมาแล้ว¹⁴⁻¹⁶

4. Graft-versus-host disease (GVHD)

GVHD มีอาการทางคลินิกคล้ายคลึงกับ DIHS จึงคาดว่ายากันชักจะเปลี่ยนแปลงเม็ดเลือดขาว lym-

phocyte เป็นลักษณะที่ทำให้จดจำเนื้อเยื่อของ host ว่าเป็นสิ่งแปลกปลอม³³

อาการแสดงทางคลินิกของ DIHS/DRESS

DIHS/DRESS สามารถเกิดได้ตั้งแต่ 1 สัปดาห์ จนถึง 3 เดือนหลังได้รับยา³⁴ ลักษณะอาการแสดงจะประกอบด้วย 3 อาการ ได้แก่ ผื่นผิวหนัง ไข้ และความผิดปกติของอวัยวะภายใน โดยอวัยวะที่พบความผิดปกติมากที่สุด คือ ตับ ไต นอกจากนี้ยังพบอาการในระบบอื่นได้ เช่น ระบบเลือด ต่อมไทรอยด์ ปอด กล้ามเนื้อ ม้าม ตา เป็นต้น³⁴⁻³⁷ ซึ่งพบรายงานอุบัติการณ์ดังแสดงในตาราง 1

การวินิจฉัยแยกโรค

สำหรับการวินิจฉัยแยกโรค กลุ่มอาการ DIHS/DRESS จะมีลักษณะอาการคล้ายคลึงกับโรคอื่น ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสต่างๆ (EBV, CMV และ ตับอักเสบจากเชื้อไวรัส), collagen vascular disease, มะเร็งต่อมน้ำเหลือง, Kawasaki disease และคล้ายกับอาการแพ้ยาทางผิวหนังที่รุนแรงบางชนิด เช่น SJS/TEN, AGEP หรือ erythroderma³³⁻³⁴

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยภาวะ DIHS/DRESS จำเป็นต้องใช้เครื่องมือหรือเกณฑ์การวินิจฉัยต่างๆ เพื่อร่วมประเมินเนื่องจากสามารถแยกอาการไต่จากจากโรคอื่น ปัจจุบันมีเกณฑ์การวินิจฉัยที่จัดทำขึ้นจากหลายคณะ ได้แก่ Bocquet และคณะ², Japanese consensus group³, RegiSCAR study group³⁸ และ Sontheimer และ Houpt³⁹ ซึ่งส่วนใหญ่มีความคล้ายคลึงกันในเรื่องการพิจารณาเรื่องไข้ ผื่น ความผิดปกติของอวัยวะภายใน ต่อมน้ำเหลืองโต และผลตรวจเลือด แต่ Japan consensus group จะมีความแตกต่างจากเกณฑ์การวินิจฉัยอื่นโดยนำภาวะที่มีการกระตุ้นของไวรัส HHV-6 มาร่วมพิจารณาด้วย (ดังตาราง 2)

นอกจากนี้การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ยืนยัน ได้แก่ lymphocyte toxicity assay (LTA) เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการแบบ *in vitro* เพื่อตรวจหาเมแทบอลิต์ที่ไปกระตุ้นให้เกิดการแพ้ ส่วนยากันชักกลุ่ม aromatic anticonvulsants จะตรวจหา arene oxide แทน ทั้งนี้พบว่า LTA มีความไวสูงถึงร้อยละ 85-100⁴⁰

ตาราง 1 รายงานอุบัติการณ์ของอาการแสดงทางคลินิกในผู้ป่วย DIHS/DRESS

อาการแสดง	รายงานอุบัติการณ์ (ร้อยละ)
ไข้	90-100 ³⁵⁻³⁷
อาการทางผิวหนัง	90 ³⁵⁻³⁷
ต่อมน้ำเหลืองโต	70-90 ³⁵⁻³⁷
ตับ	50-60 ³⁵⁻³⁷
ระบบเลือด (Leucocytosis with eosinophilia)	50-60 ³⁵⁻³⁷
หน้าบวม หรือตาบวม	25 ³⁵⁻³⁷
ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ	20 ³⁷
ไตอักเสบ	11 ³⁷
เยื่อตาอักเสบ (conjunctivitis) หรือคอหอยอักเสบ (pharyngitis)	10 ³⁵⁻³⁷
ปอดผิดปกติ	9 ³⁷
ม้ามโต	มีรายงานได้ (ไม่ระบุร้อยละ) ³⁵⁻³⁶

ตาราง 2 ความแตกต่างของเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ DIHS/DRESS

เกณฑ์วินิจฉัย	RegiSCAR study group ³⁸	Japanese consensus group ³	Bocquet และคณะ ²	Sonthier และ Houpt ³⁹
ผื่นผิวหนัง	1. เกิดผื่นอย่างเฉียบพลัน*	1. เกิดผื่นชนิด maculopapular rash เกิดขึ้นยาวนาน >3 สัปดาห์หลังจากเริ่มใช้ยาที่สงสัย	1. เกิดผื่นผิวหนัง	1. เกิดผื่นผิวหนัง papulopustular ทั่วตัว หรือ exanthematous rash
ไข้	2. มีไข้ >38 องศาเซลเซียส*	2. มีไข้ >38 องศาเซลเซียส*	-	2. มีไข้
ความผิดปกติของอวัยวะภายใน	3. มีความผิดปกติของอวัยวะภายในอย่างน้อย 1 อวัยวะ*	3. ตับอักเสบ (AST>100 ยูนิตต่อลิตร) หรือ มีความผิดปกติของอวัยวะอื่น	3. ระบบเลือดผิดปกติ	3. มีความผิดปกติของอวัยวะภายใน เช่น ตับ (พบบ่อย) ไต ปอด ต่อมไทรอยด์
ต่อมน้ำเหลืองโต	4. มีต่อมน้ำเหลืองโต ≥ 2 ตำแหน่ง*	4. มีต่อมน้ำเหลืองโต	2. ต่อมมน้ำเหลืองโต ≥ 2 เซนติเมตรในมิติหรือมีตับอักเสบ (transaminase ≥ 2 เท่าของ upper normal limit), carditis, interstitial nephritis, interstitial pneumonitis	4. มีต่อมน้ำเหลืองโต
ความผิดปกติของผลตรวจเลือด	5. blood count มีความผิดปกติ ดังนี้ 5.1 lymphocyte สูงหรือต่ำกว่าค่าปกติ* 5.2 eosinophil สูงกว่าค่าปกติ (ร้อยละ หรือ absolute count)* 5.3 platelets ต่ำกว่าค่าปกติ*	5. lymphocyte มีความผิดปกติ ดังนี้ 5.1 lymphocyte >11,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร 5.2 eosinophilia 1,500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร 5.3 atypical lymphocyte >ร้อยละ 5 6. ตรวจพบ HHV-6 ในเลือด 7. อาการทางคลินิกคงอยู่ยาวนานมากกว่า 2 สัปดาห์หลังหยุดยาที่สงสัยแล้ว	3. ระบบเลือดผิดปกติ โดยมีภาวะ eosinophilia $\geq 1,500$ เซลล์ต่อลบ.มม. หรือพบ atypical lymphocyte	5. มีภาวะ eosinophilia
อื่นๆ	6. มีการนอนในโรงพยาบาล 7. อาการของผู้ป่วยสงสัยว่าสัมพันธ์กับยา	6. ตรวจพบ HHV-6 ในเลือด 7. อาการทางคลินิกคงอยู่ยาวนานมากกว่า 2 สัปดาห์หลังหยุดยาที่สงสัยแล้ว	-	6. พบอาการภายใน 3-6 สัปดาห์หลังจากเริ่มใช้ยา 7. พบหน้าบวม
เกณฑ์การตัดสิน	≥ 3 เกณฑ์ที่ระบุ (*) จึงเข้าได้กับการวินิจฉัยภาวะ DIHS/DRESS	ถ้ามีอาการครบทั้ง 7 ข้อ เรียกว่า typical DIHS ส่วน atypical DIHS จะไม่มีต่อมน้ำเหลืองโต และไม่พบการกระตุ้นของ HHV-6	ถ้ามีข้อ 1, 2 และ 3 จึงเข้าได้กับการวินิจฉัยภาวะ DRESS	ไม่ได้รับเกณฑ์ชัดเจน แต่กล่าวโดยรวมว่าพบลักษณะเหล่านี้ได้

หมายเหตุ * ระดับของหลักฐาน IV ซึ่งเป็นหลักฐานที่มาจากรายงานของผู้เชี่ยวชาญ ความเห็นหรือประสบการณ์ทางคลินิกของบุคลากรที่ได้รับการยอมรับ

สำหรับ patch test เป็นการทดสอบเพื่อช่วยวินิจฉัย โดยการเจือจางยาให้มีความเข้มข้นน้อย และให้ยาสัมผัสบนผิวหนังผ่านเจลหรือแผ่นแปะ แม้มีข้อมูลว่ามี positive predictive value สูงร้อยละ 80-90 แต่ก็มีการศึกษาที่พบว่า positive predictive value เพียงร้อยละ 10-20 ดังนั้นจึงเป็นการทดสอบที่ช่วยในการตัดสินใจเท่านั้น ไม่ใช่การวินิจฉัยหลัก⁴¹

การจัดการผู้ป่วย

แนวทางการจัดการอาการแพ้ยาโดยทั่วไป คือ ค้นหาที่เป็นสาเหตุ หยุดยาที่สงสัย และให้การรักษาระดับประคับประคอง ซึ่งการจัดการที่เหมาะสมนั้น ต้องผ่านการวินิจฉัยโรคอย่างถูกต้องเหมาะสม อย่างไรก็ตาม

ก็ตามการป้องกันการแพ้ยาซ้ำในอนาคตก็เป็นเรื่องที่สำคัญเช่นกัน ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ควรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยทุกราย สำหรับแนวทางการจัดการภาวะ DIHS/DRESS แสดงในตาราง 3

ลักษณะผู้ป่วย DIHS/DRESS ที่มีรายงานในโรงพยาบาลศิริราช

ผลจากการรวบรวมข้อมูลในฐานข้อมูลของหน่วยแพ้ยาในช่วง 5 ปีย้อนหลัง (มกราคม 2553-พฤศจิกายน 2557) ในโรงพยาบาลศิริราช พบรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วย DIHS/DRESS โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง จำนวนทั้งสิ้น 14 ราย ส่วนใหญ่มีช่วงอายุระหว่าง 18-59 ปี (7 รายหรือร้อยละ 50.0) เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง (8 ราย

ตาราง 3 แนวทางการจัดการผู้ป่วยที่มีภาวะ DIHS/DRESS

การจัดการ	คำแนะนำ
หยุดยาที่สงสัย	แนะนำหยุดยาในผู้ป่วยทุกราย ⁴²
การรักษาด้วยยา	- corticosteroids ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของอวัยวะภายในอย่างมีนัยสำคัญ โดยใช้ methylprednisolone 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมหรือ prednisone 1-2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน หรือ corticosteroids ชนิดทาภายนอก ⁴² นอกจากนั้น มียาอื่นได้แก่ immunoglobulin, cyclosporine และยากลุ่ม antihistamines ³⁴
ควรรับการรักษาในโรงพยาบาล	- สำหรับผู้ป่วยที่อาจเกิดความผิดปกติของอวัยวะภายในหลายอย่าง อาการรุนแรงหรือไม่สามารถควบคุมอาการชักได้หลังหยุดยา ⁴³ - ผู้ป่วยที่มี DRESS ร่วมกับ exfoliative dermatitis ⁴² รับการรักษาในหน่วยเฉพาะทาง หอบกบาลผู้ป่วยหนักไฟไหม้น้ำร้อนลวก หรือ ICU
ควรตรวจทางห้องปฏิบัติการ	- ตรวจความสมบูรณ์ของเลือด (complete blood count), การทำงานของตับ (liver function test), ตรวจปัสสาวะ (urine analysis), serum creatinine, การทำงานของไทรอยด์ (thyroid function test), หรือตรวจอื่นๆ ตามลักษณะที่พบในผู้ป่วย หากมีตุ่มน้ำหรือตุ่มหนองควรตรวจชิ้นเนื้อ (skin biopsy) ³⁴
การให้โภชนาการและสารน้ำทางหลอดเลือด	- อาหารทางหลอดเลือดจะใช้ในผู้ป่วยที่มีแผลที่เยื่อทางเดินอาหารเป็นเวลาหลายวัน มีการทำลายอวัยวะภายใน หรือสุขภาพโดยรวมไม่ดี
การให้ความรู้แก่ผู้ป่วย	- สารน้ำทางหลอดเลือด ควรให้ในผู้ป่วยที่มีการสูญเสียทางผิวหนัง/มีแผล ⁸ - ให้คำแนะนำเรื่องการแพ้ยาข้ามกันหรือยาที่ควรหลีกเลี่ยงและปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการ ³⁴
การเลือกใช้ยากันชักอื่น	- DIHS ระยะเฉียบพลันไม่แนะนำให้ใช้ valproic acid เนื่องจากยาส่งเสริมให้ตับผิดปกติมากขึ้น ยาที่อาจใช้ได้อย่างปลอดภัย ได้แก่ diazepam ส่วนในระยะยาวยาที่สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัย ได้แก่ valproic acid และ gabapentin ⁸

หรือร้อยละ 57.1) ข้อบ่งใช้หรือโรคที่ต้องทำให้ได้รับ ยากันชักส่วนใหญ่ คือ เนื้องอกเยื่อหุ้มสมอง (meningioma) (4 รายหรือร้อยละ 28.6) ยากันชักที่เป็น

สาเหตุในผู้ป่วยเกือบทุกรายคือ phenytoin (13 รายหรือร้อยละ 92.9) มีเพียง 1 รายที่เกิดจากยา phenobarbital (ดังตาราง 4 และ 5)

ตาราง 4 ข้อมูลทั่วไป อาการแสดง และการรักษาของผู้ป่วย 14 รายที่มีรายงาน DIHS/DRESS

	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
อายุ(ปี)	
<18	1 (7.1)
18-59	7 (50.0)
>60	6 (42.9)
เพศ	
ชาย	8 (57.1)
หญิง	6 (42.9)
โรค (ผู้ป่วย 1 รายอาจมีมากกว่า 1 โรค)	
Meningioma	4 (28.6)
Epilepsy	2 (14.3)
SAH	2 (14.3)
อื่นๆ	8 (57.1)
ลักษณะอาการทางผิวหนัง	
Maculopapular rash	11 (78.6)
Erythematous rash	2 (14.3)
Exfoliative dermatitis	1 (7.1)
อุณหภูมิร่างกาย	
< 38.5 องศาเซลเซียส	3 (21.4)
≥ 38.5 องศาเซลเซียส	11 (78.6)
eosinophilia (>700 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร)	
<700	11 (78.6)
700-1,499	1 (7.1)
>1,500	2 (14.3)
Atypical lymphocyte สูงขึ้น	
มี	5 (35.7)
ไม่มี	9 (64.3)
Liver enzyme สูงขึ้น (ALT)	
< 3 เท่าของ Upper normal limit	5 (35.7)
> 3 เท่าของ Upper normal limit	9 (64.3)
การรักษา	
Corticosteroids อย่างเดียว	1 (7.1)
Antihistamines อย่างเดียว	2 (14.3)
Corticosteroids+Antihistamines	11 (78.6)

ตาราง 5 ระยะเวลาเกิดอาการแสดงทางคลินิก และระยะเวลาที่อาการดีขึ้น

อาการแสดง	ระยะเวลาเกิดอาการ (วัน)	ระยะเวลาที่อาการดีขึ้น (วัน)
	mean±SD (ช่วง)	mean±SD (ช่วง)
ผื่นผิวหนัง	19.4±8.8 (7-32)	7.4±2.2 (5-12)
ไข้	19.2±10.3 (6-33)	6.1±1.3 (4-8)*
LFT ขึ้นสูงกว่าค่าปกติ	23.1±11.3 (10-48)	32.4±15.0(10-57)**

หมายเหตุ *การประเมินผลไม่รวมผู้ป่วย 6 ราย (รายที่ 1, 4, 5, 6, 7 และ 13)

** การประเมินผลไม่รวมผู้ป่วย 4 ราย (รายที่ 1, 4, 13 และ 14)

การประเมินความสัมพันธ์ของยากับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (causality assessment)

ผู้ป่วยทุกรายมีผลการประเมินความสัมพันธ์ของยาและอาการ DIHS/DRESS โดยใช้ Naranjo algorithm ที่ประเมินโดยเภสัชกรในระดับ “น่าจะใช่ (probable)” (คะแนน 5-8) ซึ่งผลการประเมินสอดคล้องกับผลการประเมินโดยแพทย์เฉพาะทางด้านผิวหนังโดยใช้ RegiSCAR criteria ผู้ป่วยทุกรายมีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นหลังจากหยุดยาที่สงสัย แต่ไม่ได้มีการให้ยาซ้ำ เนื่องจากมีการใช้ยาทางเลือกอื่นแล้วสามารถควบคุมหรือป้องกันการชักได้และเหตุผลทางจริยธรรม ดังนั้น จากการรวบรวมข้อมูลจึงยังไม่พบความสัมพันธ์ในระดับ “ใช่แน่นอน (definite)”

อาการแสดง

อาการแสดงของ DIHS/DRESS ประกอบด้วยผื่นผิวหนัง ไข้ มีความผิดปกติของอวัยวะภายใน และอาจพบ eosinophilia

อาการแสดงทางผิวหนัง

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 78.6) มีผื่นลักษณะ maculopapular rash และพบผื่นชนิดอื่นได้ ได้แก่ ผื่นชนิด erythematous rash และ exfoliative dermatitis และบางรายพบ mucosal involvement (ผู้ป่วยรายที่ 2 และ 6 พบแผลที่ปากหรืออวัยวะเพศ) ระยะเวลาการเกิดผื่นผิวหนังเฉลี่ย 19.4 วัน (ช่วง 7-32 วัน) และระยะเวลาที่ผื่นดีขึ้นเฉลี่ย 7.4 วัน (ช่วง 5-12 วัน)

ไข้

ผู้ป่วยเกือบทุกรายมีภาวะไข้ คือ อุณหภูมิร่างกายมากกว่า 37.5 องศาเซลเซียส ยกเว้นผู้ป่วยรายที่ 1 พบ 36.8 องศาเซลเซียส ส่วนใหญ่มีไข้สูงมากกว่า 38.5 องศาเซลเซียส โดยพบในผู้ป่วย 11 ราย (ร้อยละ 78.6) ระยะเวลาของการเกิดไข้เฉลี่ย 19.2 วัน (ช่วง 6-33 วัน) ส่วนระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีไข้จนกระทั่งไข้ลดลงจนเป็นปกติเฉลี่ย 6.1 วัน (ช่วง 4-8 วัน) (สรุปผลโดยไม่รวมผู้ป่วย 6 ราย ได้แก่ รายที่ 1, 4, 5, 6, 7 และ 13 เนื่องจากไม่ผลบันทึกอุณหภูมิร่างกายต่อ หรืออุณหภูมิร่างกายไม่มีการเปลี่ยนแปลงจากเดิม)

ความผิดปกติของอวัยวะภายใน

ผลเปรียบเทียบระหว่างค่าการทำงานของตับเดิม และ หลังจากมีผื่นร่วมกับไข้แล้วตรวจการทำงานของตับเพิ่มเติม พบว่าทุกรายมีการทำงานของตับที่ผิดปกติ (มี AST, ALT และ AP เพิ่มขึ้น) ในผู้ป่วยจำนวน 9 ราย (ร้อยละ 64.3) มี AST, ALT เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของ upper normal limit และระยะเวลาของการเกิดความผิดปกติของตับ เฉลี่ย 23.1 วัน (ช่วง 10-48 วัน) ระยะเวลาที่ความผิดปกติของตับดีขึ้นเฉลี่ย 32.4 วัน (ช่วง 10-57 วัน) นอกจากนั้นยังพบผู้ป่วยบางรายที่ตรวจพบตับโต (ผู้ป่วยรายที่ 6) (สรุปผลโดยไม่รวมผู้ป่วย 4 ราย ได้แก่ รายที่ 1, 4, 13 และ 14 เนื่องจากมีการตรวจการทำงานของตับเพียงครั้งเดียวหลังเกิดผื่น แต่ไม่มีการตรวจเพิ่มเติม จึงไม่สามารถสรุปได้ว่ามีความผิดปกติตั้งแต่ก่อนเกิด

ผื่นหรือไม่ หรือหลังหยุดยาแล้วมีการทำงานของตับเป็นปกติหรือไม่)

ความผิดปกติของระบบเลือด

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ 11 รายหรือร้อยละ 78.6 ไม่มีภาวะ eosinophilia (eosinophil > 700 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) มีเพียง 2 รายที่มี eosinophilia >1,500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และอีก 5 ราย (ผู้ป่วยรายที่ 6, 8, 10, 12 และ 13) พบ atypical lymphocyte สูงขึ้น (ร้อยละ 35.7)

ต่อมน้ำเหลือง

พบเพียง 2 รายจาก 14 รายที่มีต่อมน้ำเหลืองโต

อภิปรายผล

DIHS/DRESS มีอาการแสดงทางคลินิกประกอบด้วย ไข้ ผื่นผิวหนัง มีความผิดปกติของอวัยวะภายใน ร่วมกับอาจพบความผิดปกติของระบบเลือด เช่น มีภาวะเม็ดเลือดขาว eosinophil หรือ atypical lymphocyte สูง ผื่นผิวหนังพบได้หลายรูปแบบ เช่น urticarial, maculopapular rash, มีตุ่มน้ำ (vesicles หรือ bullae), ตุ่มหนอง (pustules), ผื่นสีม่วง (purpura), ผื่นคล้ายเป้าธนู (target lesions), หน้าบวมริมฝีปากอักเสบ (cheilitis), erythroderma, erythema multiforme และ SJS/TEN เป็นต้น^{17,38,44} จากการรวบรวมข้อมูลพบว่าผู้ป่วยทุกรายมีผื่นผิวหนัง ส่วนใหญ่ร้อยละ 78.5 เป็นผื่นลักษณะ maculopapular rash และพบผื่นชนิดอื่นได้แก่ exfoliative dermatitis และ erythematous rash ทุกรายมีเอนไซม์ตับขึ้นและส่วนใหญ่ร้อยละ 64 พบว่าเอนไซม์ตับสูงกว่า 3 เท่าของ upper normal limit สำหรับไข้พบได้ร้อยละ 90 แต่พบผู้ป่วยที่มี eosinophil สูงเป็นส่วนน้อยเพียงร้อยละ 14 ซึ่งรายงานอุบัติการณ์ค่อนข้างใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้³⁵⁻³⁷

ปัจจุบันกลไกการแพ้ยาแบบ hapten หรือ prohapten hypothesis ถือว่าได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลายมากที่สุด กลุ่มอาการ DIHS/DRESS จัดเป็นการแพ้ยาชนิดที่พึ่ง T-cell ที่มีหลักฐานว่าอาจเกิดการแพ้ยาผ่านกลไกข้างต้นได้ โดยอธิบายว่าโมเลกุลของยาโดยทั่วไปจะมีขนาดมากจนไม่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ โดยเฉพาะยาที่ขนาดเล็กกว่า 1,000 daltons จะต้องจับกับโปรตีนหรือเปปไทด์ในกระแสเลือดเพื่อให้กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ เรียกว่า hapten hypothesis ส่วน prohapten hypothesis คือ ยาจะถูก metabolize ก่อนแล้วจึงจะทำตัวเป็น reactive metabolite (hapten) ไปจับกับโปรตีนในกระแสเลือดเพื่อให้โมเลกุลใหญ่ขึ้น (hapten-carrier complexes) เพื่อกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันต่อไป⁴⁵ กระบวนการกระตุ้นภูมิคุ้มกันต้องอาศัยระยะเวลาในช่วงหนึ่งกว่าจะแสดงอาการทางคลินิก ในกรณีที่ได้รับยาเป็นครั้งแรก (primary sensitization) อาการจะเกิดช้า มักพบใน 1 สัปดาห์จนถึง 3 เดือนหลังเริ่มยา³⁴ แต่หากเคยได้รับยามาก่อน (secondary sensitization) สามารถเกิดอาการแสดงทางคลินิกได้ภายใน 1 วัน⁴⁶ พยาธิวิทยาของการเกิด DIHS/DRESS แม้ไม่ทราบแน่ชัดแต่คาดว่ามียาจัดตั้งแต่ 2 ชนิดหรือมากกว่าที่กระตุ้นการเกิดอาการ เช่น การสะสมของ toxic metabolite, การกำเริบของเชื้อไวรัสที่อยู่ในร่างกายโดยเฉพาะ HHV-6, การแปรผันของยีน HLA หรือภาวะ GVHD¹⁷ สำหรับยากันชักกลุ่ม aromatic anticonvulsants เช่น carbamazepine, phenobarbital, phenytoin เป็นต้น ส่วนหนึ่งเชื่อว่าเกิดการแพ้ยาผ่านกลไก prohapten hypothesis โดยอธิบายจากการสะสมของ toxic metabolite ชื่อ arene oxide ที่เป็นผลผลิตจากการเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP450 ไปจับกับโปรตีนและกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน⁴⁵⁻⁴⁶ สำหรับผู้ป่วยทุกรายจากการศึกษานี้คาดว่ากลไกหนึ่งน่าจะเกิดผ่าน pro-

haptens hypothesis เช่นกัน เนื่องจากระยะเวลา การเกิดอาการทางคลินิกพบตั้งแต่ 7-48 วัน ผู้ป่วย ทุกรายไม่เคยได้รับยากันชักใดๆ มาก่อน จึงสอดคล้องกับระยะเวลาของการแพ้ยากรณี primary sensitization ในการศึกษาอื่นพบว่าระยะเวลาที่พบ อาการแสดงสำหรับ phenytoin ค่าเฉลี่ยระหว่าง 17-21 วัน และ carbamazepine 21-28 วัน⁴⁷ เมื่อ พิจารณาระยะเวลาที่แสดงอาการของผู้ป่วยในการ ศึกษาที่พบว่า เป็นระยะเวลาที่พบได้ในผู้ป่วยที่แพ้ยา DIHS/DRESS ทั่วไป กลไกการแพ้ยาอื่นยังไม่ สามารถระบุได้แน่ชัดเนื่องจากไม่ได้มีการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม เช่น ตรวจเลือดเพื่อหาปฏิกิริยา HLA หรือตรวจหา HHV-6 เป็นต้น สำหรับระยะเวลา ที่อาการดีขึ้น ผู้ป่วยในการศึกษานี้ผื่นและไข้จะ ดีขึ้นในระยะเวลาเฉลี่ย 7 วัน ในขณะที่ค่าเอนไซม์ ตับต้องใช้เวลานานเฉลี่ย 31 วัน จึงจะกลับสู่ค่า ปกติ

เกณฑ์การวินิจฉัยที่พัฒนาขึ้นจากหลายคณะ ต่างก็มีประโยชน์ในการประเมินความสัมพันธ์ระหว่าง DIHS/DRESS และยาที่สงสัย แต่ยังไม่มียาเกณฑ์การ วินิจฉัยใดที่ได้รับการรับรองว่าเป็น gold standard Kim และ Koh⁴⁸ ทำการศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างเกณฑ์การวินิจฉัยของ 3 คณะ โดยคัดเลือกผู้ป่วย ที่ได้รับการประเมินด้วย RegiSCAR criteria ใน ระดับตั้งแต่ possible ขึ้นไป นำมาประเมินต่อด้วย เกณฑ์ของ Japanese consensus group และ Bocquet criteria พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ประเมินได้ definite จาก RegiSCAR criteria ทุกคนจะได้ ผลการประเมินว่าเป็นภาวะ DIHS/DRESS จาก Bocquet criteria ด้วยเช่นกัน ทางผู้วิจัยได้แนะนำว่า Bocquet criteria เป็นเกณฑ์ที่มีประสิทธิภาพและ ง่ายต่อการวินิจฉัยภาวะ DIHS/DRESS⁴⁸ ในการ ศึกษาที่ใช้ RegiSCAR criteria และผู้ป่วยทุกราย

อยู่ในระดับ probable อย่างไรก็ตาม แม้จะใช้ เกณฑ์การประเมินใดและได้ผลการประเมินที่แตก ต่างกัน แต่หากพบความสัมพันธ์กับยาตั้งแต่ระดับ possible ขึ้นไป ในการจัดการทางคลินิกก็ไม่ได้มี ความแตกต่างกัน เนื่องจาก DIHS/DRESS จัดเป็น ผื่นแพ้ที่รุนแรงตามคำนิยามของ severe cutaneous adverse reactions (SCAR) ดังนั้น จำเป็นต้อง หยุดยาที่สงสัย เฝ้าระวังอาการแทรกซ้อน และรักษา บรรเทาอาการ นอกจากนั้นปัจจุบันยังมีการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการอื่นที่ช่วย

ข้อจำกัดในการศึกษานี้คือ เป็นการสรุปสาเหตุ การแพ้ยาตามเกณฑ์วินิจฉัยต่างๆ ซึ่งอาจแปรผันใน แต่ละบุคคล แต่ไม่ได้รับการตรวจยืนยันอย่างชัดเจน ซึ่งการวินิจฉัยที่ผิดพลาดอาจส่งผลให้ผู้ป่วยเสียโอกาส ในการใช้ยาในอนาคต ดังนั้นหากผู้ป่วยได้รับการ วินิจฉัยเพื่อยืนยันการแพ้ยาด้วยวิธีที่เหมาะสม เช่น วิธี LTA น่าจะช่วยส่งเสริมความแม่นยำในการ วินิจฉัยได้ และในอนาคตหากมีข้อมูลการศึกษาทาง พันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยาที่มีความชัดเจน กว้างขวางมากขึ้นน่าจะสามารถช่วยคัดกรองไม่ให้ ผู้ป่วยได้รับยาที่อาจก่อให้เกิดการแพ้และช่วยให้มี ความปลอดภัยในการใช้ยามากยิ่งขึ้น

สรุป

DIHS/DRESS จากยากันชักพบได้บ่อยใน ยากันชักกลุ่ม aromatic anticonvulsants จัด เป็นการแพ้ยาชนิดรุนแรง ระยะเวลาที่แสดงอาการ ทางคลินิกพบได้ตั้งแต่ 1 สัปดาห์จนถึง 3 เดือน โดย มีอาการที่สำคัญคือ ไข้ ผื่นผิวหนัง และมีความผิดปกติของอวัยวะภายใน ผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักดังกล่าว ควรได้รับคำแนะนำโดยสหสาขาวิชาชีพเกี่ยวกับ อาการแพ้เบื้องต้น เพื่อให้สามารถตรวจจับอาการ ไม่พึงประสงค์ และช่วยลดความรุนแรงของอาการได้

เอกสารอ้างอิง

1. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): A reaction induced by complex interplay among herpes viruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006;55:1-8.
2. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:250-7.
3. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, et al. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007;156:1083-4.
4. Fiszenson AF, Auzevie V, Mahe E, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003;149:1018-22.
5. Bhargava P. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome study of 60 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2001;67:317-9.
6. Allam JP, Paus T, Reichel C, et al. DRESS syndrome associated with carbamazepine and phenytoin. *Eur J Dermatol* 2004;14:339-42.
7. Criado PR, Criado RF, Avancini JM, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) / drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol* 2012;87:435-49.
8. Bessmertny O, Hatton RC, Gonzalez-Peralta RP. Antiepileptic hypersensitivity syndrome in children. *Ann Pharmacother* 2001;35:533-8.
9. Holtzman DM, Kaku DA, So YT. New-onset seizures associated with human immunodeficiency virus infection: causation and clinical features in 100 cases. *Am J Med* 1989;87:173-7.
10. Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, et al. Re-activation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2006;155:344-9.
11. Mullick FG, Ishak KG. Hepatic injury associated with diphenylhydantoin therapy. A clinicopathologic study of 20 cases. *Am J Clin Pathol* 1980;74:442-52.
12. Shapiro L, Shear N. Black race may predict increased severe cutaneous adverse reactions in phenytoin hypersensitivity syndrome reactions (abstract). *Clin Invest Med* 1998;21:15.
13. Yuen AW, Land G, Weatherley BC, et al. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:511-3.
14. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011;20:1034-41.
15. Niihara H, Kakamu T, Fujita Y, et al. HLA-A31 strongly associates with carbamazepine-induced adverse drug reactions but not with carbamazepine-induced lymphocyte proliferation in a Japanese population. *J Dermatol* 2011;39:594-601.
16. Mc Cormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011;364:1134-43.
17. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) Syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6:31-7.
18. Shear NH , Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988;82:1826-32.
19. Leeder J, Riley R, Cook V, et al. Human anti-cytochrome P450 antibodies in aromatic anticonvulsant-induced hypersensitivity reactions. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:360-7.
20. Brown TS , Appel JE, Kasteler JS, et al. Hypersensitivity reaction in a child due to lamotrigine. *Pediatr Dermatol* 1999;16:46-9.
21. Maggs JL , Naisbitt DJ, Tettey JN, et al. Metabolism of lamotrigine to a reactive arene oxide intermediate. *Chem Res Toxicol* 2000;13:1075-81.

22. Plantin P, Cartier H, Le Bihan G, et al. Drug hypersensitivity syndrome during treatment with valproic acid. *Presse Med* 1995;24:1624.
23. Wong GA, Shear NH. Is a drug alone sufficient to cause the drug hypersensitivity syndrome?. *Arch Dermatol* 2004;140:226-30.
24. Yoshikawa T, Fujita A, Yagami A, et al. Human herpesvirus 6 reactivation and inflammatory cytokine production in patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Clin Virol* 2006;37:92-6.
25. Boccard O, Valeyrie-Allanore L, Crickx B, et al. Association of hypogammaglobulinemia with DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). *Eur J Dermatol* 2006;16:666-8.
26. Aihara M, Nakamura K, Watanabe C, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome in Japan - an analysis of 118 cases studied for HHV-6 reactivation. *J Clin Virol* 2006;37:97-118.
27. Oskay T, Karademir A, ErturkOI. Association of anticonvulsant hypersensitivity syndrome with Herpesvirus 6, 7. *Epilepsy Res* 2006;70:27-40.
28. Scagni P, Morello M, Ramus MV, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus infection: a pediatric case report. *Pediatr Dermatol* 2009;26:229-31.
29. Asada H, Miyagawa S, Sumikawa Y, et al. CD4+ T-lymphocyte-induced Epstein-Barr virus reactivation in a patient with severe hypersensitivity to mosquito bites and Epstein-Barr virus-infected NK cell lymphocytosis. *Arch Dermatol* 2003;139:1601-7.
30. Chan CYJ, Yeung CK, Chan HLH. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with hepatitis A virus and hepatitis E virus. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:AB7.
31. Asano Y, Kagawa H, Kano Y, et al. Cytomegalovirus disease during severe drug eruptions: report of 2 cases and retrospective study of 18 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 2009;145:1030-6.
32. Hung SI, Chung WH, Jee SH, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:297-306.
33. Gogtay NJ, Bavdekar SB, Kshirsagar NA. Anti-convulsant hypersensitivity syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:571-81.
34. Knowles SR, Dewhurst N, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: an update. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:767-78.
35. Silverman AK, Fairley J, Wong RC. Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:721-41.
36. M Fittje. Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome. *Internet J Pharmacol* 2000;1:number 1.
37. Kennebeck GA. Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome. *JABFP* 2000;13:364-70.
38. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist?. *Br J Dermatol* 2007;156:609-11.
39. Sontheimer RD, Houtp KR. DIDMOHS. a proposed consensus nomenclature for the drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998;134:874-6.
40. Spielberg S, Gordon G, Blake D, et al. Anticonvulsant toxicity in vitro: possible role of arene oxides. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;217:386-9.
41. Elzagallaai A, Knowles S, Rieder M, et al. Patch testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systematic review. *Drug Saf* 2009;32:391-408.
42. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:709e1-9.
43. Griebel ML. Acute management of hypersensitivity reactions and seizures. *Epilepsia* 1998;39:17-21.
44. Eshki M, Auanore L, Musette P, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multi-organ failure. *Arch Dermatol* 2009;145:67-72.

45. Benno Schnyder, MD, Werner J. Pichler. Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clin Proc* 2009;84:268-72.
46. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21:489-501.
47. Kumari R, Timshina DK, Thappa DM. Drug hypersensitivity syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:7-15.
48. Kim DH, Koh YI. Comparison of diagnostic criteria and determination of prognostic factors for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:216-21.

คอลัมน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอข้อมูลทางวิชาการจากประสบการณ์การดำเนินงานด้านพิษวิทยาของฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งมีเภสัชกรอยู่ประจำตลอด 24 ชั่วโมง

พิษวิทยาของสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ

ธนพล นิ่มสมบุญ, ภ.ม. (เภสัชกรรมชุมชน)*

บทนำ

สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ (rodenticides) หมายถึง สารที่ใช้ในการกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะอื่น ๆ เช่น กระรอก กระแต และแพร์ด็อก (Prairie dog) เป็นต้น บุคคลทั่วไปนิยมเรียกสารกลุ่มนี้ว่า “ยาเบื่อหนู” ปัจจุบันมีการใช้สารกลุ่มนี้อย่างแพร่หลายทั้งในอุตสาหกรรม สำนักงาน ร้านค้า และบ้านเรือนทั่วไป สารกลุ่มนี้มีการจำหน่ายแพร่หลายในท้องตลาด สารบางชนิดเป็นสารที่หน่วยงานราชการระบุว่าเป็นสารที่ห้ามใช้ แต่ยังพบว่ามีการใช้หรือปลอมปนในผลิตภัณฑ์ที่วางจำหน่ายในท้องตลาด สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะมีกลไกการเกิดพิษต่อหนูและสัตว์ฟันแทะที่หลากหลาย เช่น ทำให้เกิดความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด การเกิดพิษต่อหัวใจ การเกิดอาการชัก และแคลเซียมในเลือดสูง เป็นต้น

การจำแนกประเภทของสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ

ในประเทศสหรัฐอเมริกาได้ประกาศ the US Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA) เพื่อกำกับการใช้สารกำจัดศัตรูพืช มีการแบ่งประเภทของสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ เป็น 3 ระดับ ตามระดับความรุนแรงในการ

เกิดพิษ ที่แสดงด้วยค่า LD_{50} (median lethal dose) ในหนู (rat) ซึ่งเป็นปริมาณของสารที่ทำให้หนูตายจำนวนร้อยละ 50 ดังนี้¹

1. สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่มีพิษรุนแรงมาก (highly toxic rodenticides) หมายถึง สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่มีค่า LD_{50} ต่ำกว่า 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ได้แก่ thallium, sodium monofluoroacetate และ fluoroacetamide, strychnine, zinc phosphide, elemental phosphorus, arsenic, barium carbonate และ Vacor® (N-3-pyridylmethyl-N'-p-nitrophenyl-urea)

2. สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่มีพิษรุนแรงปานกลาง (moderately toxic rodenticides) หมายถึง สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่มีค่า LD_{50} เท่ากับ 50 - 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ได้แก่ α -naphthyl-thiourea (ANTU) และ cholecalciferol (vitamin D_3)

3. สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่มีพิษรุนแรงน้อย (low toxic rodenticides) หมายถึง สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่มีค่า LD_{50} มากกว่า 500-5,000 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ได้แก่ red squill (*Urginea maritima*), ต้นยี่โถ (*Nerium oleander* L.) และสารต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants)

*หน่วยข้อมูลยาและพิษวิทยา งานวิชาการเภสัชกรรม ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ตาราง 1 พิษวิทยาของสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ¹

สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ	คุณสมบัติทางกายภาพ	กลไกการเกิดพิษ	ปริมาณที่ทำให้เสียชีวิต	อาการและอาการแสดง	เวลาที่เริ่มเกิดอาการพิษ	การรักษา/ยาต้านพิษ
สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่มีพิษรุนแรงมาก ($LD_{50} < 50$ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม)						
1. Thallium	ผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น ไม่มีรสชาติ	รบกวนกระบวนการ oxidative phosphorylation โดยจับกับหมู่ sulfhydryl ของไมโทคอนเดรีย	14 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม	เบื่ออาหาร ปวดท้อง ท้องเสีย ปวดตามเส้นประสาท อาการเพ้อ โคม่า อการชัก ผม่วง และมีรอยขีดข่วนที่เล็บ (Mees lines)	อาการทางระบบทางเดินอาหารเกิดขึ้นทันที ส่วนอาการอื่นเกิดขึ้นหลังจาก 12 - 14 ชั่วโมง	- ผงถ่านกัมมันต์ - prussian blue
2. Sodium monofluoroacetate	ผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น ไม่มีรสชาติ ละลายน้ำได้	fluoroacetate เปลี่ยนเป็น fluorocitrate ซึ่งรบกวน Krebs cycle	3 - 7 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม	อาการชัก โคม่า, tachycardia, PVCs, VT, VF และมีความผิดปกติของ ST-T wave	0.5 - 20 ชั่วโมง	มีข้อมูลเฉพาะในการวิจัย
3. Sodium fluoroacetamide	ผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น ไม่มีรสชาติ ละลายน้ำได้	รบกวน Krebs cycle และพิษจาก fluoride ซึ่งเข้าจับกับ calcium ในร่างกาย ทำให้เกิดภาวะหัวใจเสียชีวิต	13 - 14 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม	อาการชัก โคม่า, tachycardia, PVCs, VT, VF และมีความผิดปกติของ ST-T wave	0.5 - 20 ชั่วโมง	มีข้อมูลเฉพาะในการวิจัย
4. Strychnine	รสชาติดขม	ออกฤทธิ์เป็น glycine receptor antagonists ที่ motor neurons ในไขสันหลัง	ในเด็ก คือ 15 มิลลิกรัม ในผู้ใหญ่ คือ 1 - 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม	อยู่ในสภาวะวิตกกังวล กระตุก การเหยียดข้อเกิน (hyperextension) ปวดมาก (บริเวณคอ หลัง แขน และขา) กล้ามเนื้อขาเกร็งเกร็ง กลืนลำบาก และอาการเกร็งหลังแอ่น	10 - 20 นาที	- อยู่ในห้องเฝ้าสังเกต - benzodiazepines - neuromuscular blockers

ตาราง 1 พิษวิทยาของสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ' (ต่อ)

สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ	คุณสมบัติทางกายภาพ	กลไกการเกิดพิษ	ปริมาณที่ทำให้เสียชีวิต	อาการและอาการแสดง	เวลาที่เริ่มเกิดอาการพิษ	การรักษา/ยาต้านพิษ
5. Zinc phosphide	ผงของผลึกสีเทาเข้ม ไม่ละลายน้ำ กลิ่นคล้ายปลาเน่า (rotten fish odor)	เมื่อสัมผัสผิวหนังหรือกรดในทางเดินอาหารจะทำให้เกิดแก๊ส phosphine	40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (ในหนู)	ลมหายใจมีกลิ่นคล้ายปลาเน่า อาเจียนออกมาเป็นสารสีน้ำตาล acute lung injury อาการสำลัก โคม่า ชัก และทำให้เกิดพิษต่อตับและไต	ภายใน 1 ชั่วโมง แต่กรณีสัมผัสทางการหายใจจะเริ่มเกิดอาการช้า	- ให้ผู้ป่วยดื่มน้ำสารละลาย sodium bicarbonate หรือนม เพื่อลดการเกิดแก๊ส phosphine ในทางเดินอาหาร - ให้การรักษาตามอาการ
6. Phosphorus	สารที่มีลักษณะคล้ายขี้ผึ้ง สีเหลือง ละลายได้ในไขมัน แต่ไม่ละลายน้ำ	ทำให้เกิดการระคายเคืองและสลายตัวในระบบทางเดินอาหาร ทำให้เกิดพิษต่อตับและไต และระบบการหายใจของเลือด	1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (อาการพิษรุนแรงมากขึ้นเมื่อ phosphorus ละลายในแอลกอฮอล์ หรือไขมันหรือน้ำมัน)	อาการสลายตัวบริเวณผิวหนังและทางเดินอาหาร เกิดกลุ่มควันที่มีลักษณะเรืองแสงและมีกลิ่นคล้ายกระเทียมจากอาการและอาการของผู้ป่วย อากาศอื่นๆ ได้แก่ ตัวเหลือง ชีพจรเต้นผิดจังหวะ โคม่า หลงลืม ชัก และหัวใจหยุดเต้น	1 - 2 ชั่วโมง	ให้การรักษาตามอาการ
7. Arsenic trioxide	ผงของผลึกสีขาว	จับกับหมู่ sulfhydryl และระบบการทำงานของเอนไซม์หลายชนิด	1 - 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม	กลืนลำบาก คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลวปนเลือด ระบบหัวใจและหลอดเลือดล้มเหลว (ventricular tachycardia, Torsades) ตัวมีกลิ่นคล้ายกระเทียม การเปลี่ยนแปลงทางสภาพจิต และเกิดความผิดปกติของเส้นประสาทรับความรู้สึก และเส้นประสาทสั่งการ	1 ชั่วโมง (เริ่มมีอาการ) 1 - 24 ชั่วโมง (เสียชีวิต)	- ให้ยากลุ่ม chelators ได้แก่ succimer และ dimercalprol - hemodialysis เพื่อนำสารพิษออกจากร่างกายในผู้ป่วยโรคไต

ตาราง 1 พิษวิทยาของสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ¹ (ต่อ)

สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ	คุณสมบัติทางกายภาพ	กลไกการเกิดพิษ	ปริมาณที่ทำให้เสียชีวิต	อาการและอาการแสดง	เวลาที่เริ่มเกิดอาการพิษ	การรักษา/ยาต้านพิษ
8. Barium	ก้อนลักษณะมันวาวเล็กน้อย มีสีขาว-เหลือง	โพแทสเซียมในเลือดต่ำและการระงับความรู้สึกที่จุดเชื่อมต่อระหว่างเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ	20 - 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม	ปวดศีรษะ ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน อ่อนแรง อัมพาต คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว ปวดท้อง ภาวะหัวใจเสียจังหวะ ระบบหัวใจและทางเดินหายใจล้มเหลว	1 - 8 ชั่วโมง	- orogastric lavage ด้วยสาร Na ₂ SO ₄ - ให้ potassiumทดแทน
9. PNU (N-3-pyridylmethyl-N'-p-nitrophenyl-urea)	ผงสีเหลืองคล้ายแป้ง ข้าวโพด หรือผงสีเหลือง-เขียวคล้ายเยื่อล่อแมลง	รบกวนการเมแทบอลิซึมของ nicotinamide ในตับอ่อน ทำให้ beta cell ในตับอ่อนถูกทำลาย นอกจากนี้ยังรบกวนระบบประสาทส่วนกลาง ระบบประสาทรอบนอก และหัวใจ	5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม	คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ความดันโลหิตต่ำจาก การเปลี่ยนอิริยาบถอย่างรุนแรง น้ำตาลในเลือดสูง ทางเดินอาหารทะลุ ปอดอักเสบ โรคเส้นประสาท	4 - 48 ชั่วโมง	- ให้ nicotinamide (niacinamide) - รักษาภาวะ diabetic ketoacidosis
10. Tetramine (tetramethylene disulfotetramine, TETS, TEM)	ผงสีขาว ไม่มีกลิ่น รสชาติขมเล็กน้อย ไม่ละลายน้ำ	เป็น non-competitive GABA antagonist โดยปิดกั้น chloride ionophore โดยตรง	5 - 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม	ชักแบบ status epilepticus ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เป็นลม ใต้อาการหมดสติหัวใจเต้น	0.5 - 13 ชั่วโมง	- benzodiazepines - barbiturates - neuromuscular blockers
สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่มีพิษรุนแรงปานกลาง (LD50 = 50 - 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม)						
1. α-Naphthylthiourea (ANTU)	ผงละเอียดสีขาว ไม่มีกลิ่น รสชาติขมเล็กน้อย ไม่ละลายน้ำ	ภาวะ acute lung injury	ภาวะเฉียบพลัน ภาวะอาหารไม่ย่อย เสียงคล้ายมีฟองในปอด และอาการเขียวคล้ำ	ไม่มีข้อมูล	ให้การรักษาดตามอาการ	

ตาราง 1 พิษวิทยาของสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ' (ต่อ)

สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ	คุณสมบัติทางกายภาพ	กลไกการเกิดพิษ	ปริมาณที่ทำให้เสียชีวิต	อาการและอาการแสดง	เวลาที่เริ่มเกิดอาการพิษ	การรักษา/ยาต้านพิษ
2. Cholecalciferol (vitamin D3)	เป็นเม็ดกลมเล็ก (pellets)	แคลเซียมในเลือดสูง	ไม่มีข้อมูล	ปวดศีรษะ ภาวะวังงุน ความล้า ภาวะปัสสาวะมาก ไตเสื่อม ความดันโลหิตสูง แคลเซียมในเลือดสูง	หลายชั่วโมง - หลายวัน	- อากาการรุนแรงให้ furosemide, pred-nisone, calcitonin, bisphosphonates - การฟลอกเล็ดด้วยเครื่องไตเทียม
สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่มีพิษรุนแรงน้อย (LD50 > 500 - 5,000 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม)						
Red squill	รสชาดขม	พิษต่อหัวใจจากสารกลุ่ม cardioactive steroids	ไม่มีข้อมูล	กล้ามเนื้อหัวใจทำงานผิดปกติ ตาฟาง โพแทสเซียมในเลือดสูง	30 นาที - 6 ชั่วโมง	- digoxin-specific Fab - atropine - ให้การรักษาตามอาการ
สารต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น warfarin และ coumatetralyl	ผงของผลึกสีขาว หรือ สีขาว-เหลือง	รบกวนการแข็งตัวของเลือด (clotting factors II, VII, IX และ X)	- > 5-20 มิลลิกรัมต่อวัน (warfarin) - ไม่มีข้อมูล (coumatetralyl)	INR สูง เลือดออกง่าย เสียชีวิตจากการตกเลือด	- 12 - 48 ชั่วโมง (warfarin) - หลายวัน (coumatetralyl)	- vitamin K - fresh frozen plasma - activated factor VII - prothrombin complex concentrate

สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่พบในประเทศไทย

จากตาราง 1 จะเห็นว่าสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะมีหลายชนิด สำหรับบทความนี้จะกล่าวถึงรายละเอียดเฉพาะสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่พบได้ในประเทศไทย และทำให้เกิดอันตรายต่อมนุษย์ ได้แก่ สารต้านการแข็งตัวของเลือด, zinc phosphide, สารกลุ่ม cardiac glycosides, strychnine และสารอื่นที่มีการนำมาใช้ผิดประเภท

1. สารต้านการแข็งตัวของเลือด

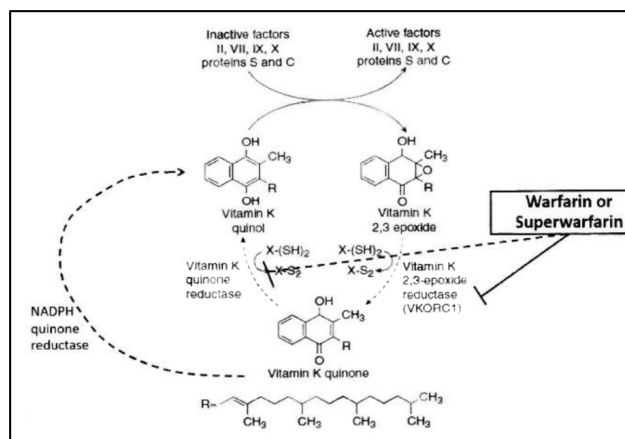
สารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่ออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ warfarin และ superwarfarins (หรือ long acting warfarins) โดย superwarfarins จะมีฤทธิ์ยาวนานกว่า warfarin ตัวอย่างของ superwarfarins ได้แก่ brodifacoum, diphacinone, bromadiolone, chlorophacinone, coumatetralyl, difenacoum, pindone และ valone^{2,3} สารกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มีลักษณะเป็นผง เม็ด หรือเกล็ดสีขาว สีชมพู หรือสีฟ้า⁴

กลไกการออกฤทธิ์ของสารกลุ่มนี้ คือ ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ vitamin K 2,3-epoxide reductase และ vitamin K quinone reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการ

เปลี่ยน vitamin K ให้อยู่ในรูป active form ส่งผลให้การสลายตัวของ coagulation factors II, VII, IX และ X โดยไม่มีผลต่อ coagulation factors ที่มีอยู่แล้วในร่างกาย (รูป 1) ดังนั้นผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการหลังจาก coagulation factors ที่มีอยู่เดิมในร่างกายถูกทำลายลงตามปกติ (24 - 60 ชั่วโมง)²⁻⁶

อาการแสดงจากภาวะพิษของสารกลุ่มนี้ คือ อาการเลือดออกที่อวัยวะต่าง ๆ ได้แก่ จ้ำเลือดใต้ผิวหนัง เลือดออกใต้ตาขาว เลือดออกตามไรฟัน อาเจียนเป็นเลือด อุจจาระดำ อุจจาระเป็นเลือดสด ระดูมากกว่าปกติ และปัสสาวะเป็นเลือด^{2,4}

การตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับสารกลุ่มนี้ คือ ในผู้ป่วยที่รับประทานสารกลุ่มนี้เพียงครั้งเดียว แนะนำให้ตรวจ prothrombin time (PT/INR) ที่เวลา 24 ชั่วโมง และ 48 ชั่วโมง หลังจากเวลาที่ผู้ป่วยรับประทานสารนั้น หากผลตรวจทั้งสองครั้งไม่พบความผิดปกติ แสดงว่าผู้ป่วยไม่มีปัญหาเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด ไม่จำเป็นต้องนัดตรวจเพิ่มเติม นอกจากนี้ไม่จำเป็นต้องตรวจ prothrombin time ก่อน 24 ชั่วโมง ยกเว้นในกรณีที่สงสัยว่าผู้ป่วยรับประทานสารกลุ่มนี้มากกว่า 1 ครั้ง หรือรับประทานติดต่อกันเป็นเวลานาน⁴



รูป 1 การออกฤทธิ์ของ warfarin และ superwarfarin⁴

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารกลุ่มนี้ กรณีผู้ป่วยมาด้วยภาวะเลือดออก แนะนำให้ตรวจ complete blood count (CBC), PT และ INR หลังจากนั้นควรเริ่มให้สารที่ช่วยทดแทน coagulation factors ด้วย fresh frozen plasma (FFP) ในขนาด 15 - 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม หรือให้ยาอื่น เช่น prothrombin complex concentrate (PCC), factor VIII inhibitor bypassing activity (FEIBA®), recombinant factor VIIa (Novo-seven®) และอาจพิจารณาให้ vitamin K₁ 10 มิลลิกรัม หยดยาทางหลอดเลือดดำช้าๆ อย่างน้อย 10 นาที ร่วมด้วย สำหรับกรณีผู้ป่วยไม่มีภาวะเลือดออกแต่ตรวจพบว่า PT/INR ยาวนานกว่าปกติ จึงจะให้รับประทาน vitamin K₁⁴ โดยหากสารที่ผู้ป่วยรับประทานเป็น warfarin ให้ปฏิบัติตามแนวทางการรักษาด้วยการให้ vitamin K₁ สำหรับ warfarin (ตาราง 2)⁷

สำหรับผู้ป่วยรับประทาน superwarfarin ซึ่งไม่มีภาวะเลือดออกแต่ตรวจพบว่า PT/INR ยาวนานกว่าปกติ สามารถให้รับประทาน vitamin K₁ ครั้งละ 25 - 50 มิลลิกรัม วันละ 3 - 4 ครั้ง และตรวจ

INR ทุก 8 - 12 ชั่วโมง จนกว่าระดับ INR จะเป็นปกติ หลังจากนั้นให้รับประทาน vitamin K₁ ต่อเนื่องทุกวันและปรับขนาดยาทุก 2 - 3 สัปดาห์ จนกว่าจะสามารถหยุดยา vitamin K₁ ได้ ซึ่งอาจต้องใช้ระยะเวลานานหลายเดือน⁴

2. Zinc phosphide

Zinc phosphide (Zn₃P₂) เป็นสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะในกลุ่ม phosphides มีลักษณะเป็นผงสีดำ หรือสีเทา-ดำ นิยมใช้ผสมกับอาหารเพื่อล่อให้หนูมารับประทาน⁴

กลไกการออกฤทธิ์ของ zinc phosphide คือ ทำให้เกิดแก๊ส phosphine เมื่อ zinc phosphide สัมผัสกับน้ำหรือของเหลวในทางเดินอาหาร พิษที่เกิดขึ้นจึงเกิดจากแก๊ส phosphine ซึ่งเป็นแก๊สที่มีพิษรุนแรงต่อปอด สมอง ไต หัวใจ และตับ นอกจากนี้แก๊ส phosphine ยังสามารถดูดซึมได้จากระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินหายใจ มีผลรบกวนการทำงานของ cytochrome oxidase ในลูกโซ่ของการขนส่งอิเล็กตรอน (electron transport chain)^{3,8}

อาการแสดงจากภาวะพิษของสารกลุ่มนี้ คือ กรณีสัมผัสแก๊ส phosphine ทางการหายใจ ผู้ป่วย

ตาราง 2 แนวทางการรักษาด้วยการให้ vitamin K₁ สำหรับ warfarin⁷

INR	คำแนะนำ
INR < 5 ร่วมกับไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติรุนแรง	หยุดยา warfarin
INR > 5 แต่ < 9 ร่วมกับไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติรุนแรง	หยุดยา warfarin ร่วมกับการให้รับประทาน vitamin K ₁ ขนาด 1 - 2.5 มิลลิกรัม ถ้าต้องการให้ระดับ INR ลดลงในระยะเวลาเร็วขึ้น สามารถเพิ่มขนาด vitamin K ₁ ได้ถึง 5 มิลลิกรัม หลังจากนั้นให้ตรวจ INR ซ้ำที่ 24 ชั่วโมง หากยังไม่ดีขึ้นสามารถให้รับประทาน vitamin K ₁ เพิ่มอีก 1 - 2 มิลลิกรัม
INR > 9 ร่วมกับไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติรุนแรง	หยุดยา warfarin ร่วมกับการให้รับประทาน vitamin K ₁ ขนาด 2.5 - 5 มิลลิกรัม หลังจากนั้นตรวจ INR ซ้ำที่ 24 ชั่วโมง หากยังไม่ดีขึ้นสามารถให้รับประทาน vitamin K ₁ เพิ่มได้
มีภาวะเลือดออกผิดปกติรุนแรงโดยไม่สนใจระดับ INR	หยุดยา warfarin ร่วมกับการให้ FFP, PCC, recombinant factor VIIa ร่วมกับการให้ vitamin K ₁ ขนาด 10 มิลลิกรัม ในเวลามากกว่า 10 นาที สามารถให้ซ้ำได้ทุก 12 ชั่วโมง

INR = international normalized ratio, FFP = fresh frozen plasma, PCC = prothrombin complex concentrate

จะมีอาการไอ หายใจลำบาก ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ และอาเจียน กรณีสัมผัสโดยการรับประทาน ผู้ป่วย มักมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว ความดันโลหิตต่ำ ลมหายใจมีกลิ่นคล้ายปลาเน่า (rotten fish odor) หรือกลิ่นคล้ายกระเทียม (garlic odor) ในรายที่มีอาการรุนแรงอาจเกิดภาวะ adult respiratory distress syndrome (ARDS) ไตวายเฉียบพลัน ตับอักเสบ อาการชัก ชีพจรเต้นผิดจังหวะ^{3,8}

การตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับสารกลุ่มนี้ ไม่มีการตรวจที่จำเพาะ แต่แนะนำให้ตรวจค่า blood urea nitrogen (BUN), creatinine, อิเล็กโทรไลต์, aminotransferase, arterial blood gas, คลื่นไฟฟ้าหัวใจ และภาพถ่าย X ray ทรวงอก^{3,8}

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารกลุ่มนี้ เป็นการรักษาตามอาการ ไม่มีคำแนะนำในการให้ยาต้านพิษที่จำเพาะ อย่างไรก็ตามแนะนำให้สังเกตอาการผู้ป่วยที่โรงพยาบาลเป็นเวลอย่างน้อย 48 - 72 ชั่วโมง เนื่องจากอาจเกิดภาวะ ARDS และภาวะตับวายอย่างรุนแรง (fulminant hepatic failure)^{3,8}

3. สารกลุ่ม cardiac glycosides

สารกลุ่ม cardiac glycosides เป็นสารสำคัญที่พบในยี่โถ โดยสามารถพบได้ในส่วนประกอบทุกส่วนของยี่โถ แต่ส่วนที่นิยมใช้สำหรับไล่หนู คือ ลำต้น นิยมนำมาตัดเป็นท่อนสั้น ๆ แล้วนำมาตากแดดจนแห้ง บางท้องถิ่นเรียกว่า “ไม้ไล่หนู” โดยทั่วไปพบว่ามีการจำหน่ายตามตลาดนัดในท้องถิ่นต่างๆ ทั่วประเทศ

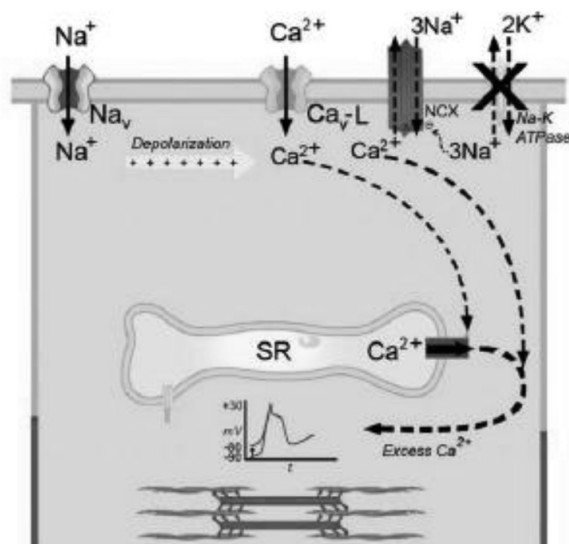
ยี่โถ มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Nerium oleander* L. มีชื่อพ้องคือ *Nerium odorum* Soland., *Nerium odoratum* Lam., *Nerium indicum* Mill. อยู่ในวงศ์ Apocynaceae มีชื่อภาษาอังกฤษ คือ fragrant oleander, oleander, rose bay, sweet oleander และยังมีชื่อท้องถิ่นอื่น ๆ อีก เช่น ยี่โถไทย ยี่โถจีน ยี่โถดอกขาว ยี่โถดอกแดง (ภาคกลาง) และอินโถ

(ภาคเหนือ) สารสำคัญที่พบในยี่โถ คือ acetyl digi-toxin ซึ่งเป็นสารในกลุ่ม cardiac glycosides⁹

กลไกการออกฤทธิ์ของสารกลุ่มนี้ คือ ยับยั้งการทำงานของ sodium-potassium-ATPase pump ซึ่งปกติมีบทบาทในการทำให้โซเดียมถูกขับออกจากเซลล์ และโพแทสเซียมเข้ามาภายในเซลล์ ในช่วง repolarization ส่งผลให้ภายในเซลล์มีโซเดียมสูง และโพแทสเซียมต่ำ การที่มีโซเดียมสูงจะส่งผลให้รบกวนการขับแคลเซียมออกจากเซลล์ผ่านทาง sodium-calcium exchanger antiporter (NCX) ทำให้ปริมาณแคลเซียมในเซลล์สูงกว่าปกติ ซึ่งแคลเซียมที่สูงภายในเซลล์จะไปกระตุ้นให้ sarcoplasmic reticulum (SR) ปลดปล่อยแคลเซียมออกมาภายในเซลล์เพิ่มขึ้น จึงส่งผลให้กระตุ้นการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจมากขึ้นผู้ป่วยจะเกิดภาวะชีพจรเต้นผิดจังหวะและความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ (รูป 2)^{10,11}

อาการแสดงจากภาวะพิษของสารกลุ่มนี้จะเหมือนภาวะพิษจากการรับประทานยา digoxin เกินขนาดครั้งเดียว ผู้ป่วยจะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน และชีพจรเต้นผิดจังหวะได้ทั้งแบบชีพจรเต้นช้ากว่าปกติ (bradyarrhythmias) ได้แก่ sinus bradycardia, sinoatrial arrest, AV block (2nd degree และ 3rd degree) และ asystole และแบบชีพจรเต้นเร็วกว่าปกติ ได้แก่ paroxysmal atrial tachycardia (ที่มี AV block ร่วมด้วย), accelerated junctional tachycardia, ventricular bigeminy, ventricular tachycardia, bidirectional ventricular tachycardia และ ventricular fibrillation^{10,11}

การตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับสารกลุ่มนี้ คือ อิเล็กโทรไลต์ (ระดับโพแทสเซียมในเลือดสามารถใช้ในการคาดการณ์ความรุนแรงของภาวะพิษได้ เฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยรับประทานเกินขนาดเพียงครั้ง



รูป 2 กลไกการเกิดพิษจากสารกลุ่ม cardiac glycosides¹¹

(SR = sarcoplasmic reticulum, Na-K ATPase = sodium-potassium-ATPase)

เดียว) และการตรวจระดับยา digoxin ในเลือด (สามารถใช้แปลผลเชิงคุณภาพได้เท่านั้น เนื่องจากสารสำคัญ คือ acetyl digitoxin มี cross reactivity กับการตรวจระดับยา digoxin ได้) การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ได้แก่ BUN และ serum creatinine นอกจากนี้ควรตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วยทุกราย³

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารกลุ่มนี้ หากผู้ป่วยมีชีพจรเต้นผิดจังหวะอย่างรุนแรงซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย atropine หรือมีระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงกว่า 5.5 มิลลิอิควิวเลนซ์ต่อลิตร ควรพิจารณาให้ digitalis Fab fragment รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (บรรจุ 40 มิลลิกรัมต่อหลอด) จำนวน 10 - 20 หลอด สามารถให้ยาเพิ่มได้ตามดุลยพินิจแพทย์ เนื่องจากไม่ทราบปริมาณที่ชัดเจนของสาร acetyl digitoxin ในสารกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะที่ผู้ป่วยได้รับ การบริหารยานี้ควรปฏิบัติตามเอกสารกำกับยาหรืออาจละลายยา 1 หลอด ด้วยน้ำกลั่นปราศจากเชื้อ 4 มิลลิลิตร แล้วนำมาเจือจางต่อด้วยน้ำเกลือปราศจากเชื้อตามปริมาณที่ต้องการหยดทางหลอดเลือดดำผ่านตัวกรองขนาด 0.22 ไมครอน ในระยะเวลา 30 นาที^{12,13}

4. Strychnine

Strychnine เป็นสารกลุ่ม alkaloids ที่พบได้จากเมล็ดของต้นแสลงใจ ซึ่งมีชื่อวิทยาศาสตร์ คือ *Strychnos nux-vomica* L. และมีชื่อท้องถิ่นอื่น ๆ ได้แก่ กระจั๊ กะกลิ้ง ตูมกาแดง แสลงทม แสลงเปื้อ และแสลงเปื้อ นิยมใช้ในการเบื่อสุนัขและหนู¹⁴ เมื่อละลาย strychnine ในน้ำจะได้สารละลายใส ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น มีรสขาคิม, strychnine สามารถถูกดูดซึมผ่านทางระบบทางเดินอาหารและเยื่อเมือกอย่างรวดเร็ว¹⁵

กลไกการออกฤทธิ์ของสารกลุ่มนี้ คือ strychnine จะเข้าไปแย่งจับกับ glycine ที่ presynaptic inhibitory neurons ซึ่งเป็น chloride ion channels ที่ไซแนปส์ ทำให้เซลล์ประสาทมีความไวต่อการกระตุ้นมากกว่าปกติ ผู้ป่วยจึงเกิดภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งคล้ายอาการชัก^{15,16}

อาการแสดงจากภาวะพิษของสารกลุ่มนี้ คือ ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการชักเกร็งภายในเวลา 15 - 30 นาที แต่ผู้ป่วยบางรายอาจเริ่มมีอาการชักเกร็งที่เวลา 12 - 24 ชั่วโมง หลังจากรับประทานสารนี้ โดยผู้ป่วยมีสติตลอดเวลาที่เกิดอาการชักเกร็ง อาการชักเกร็งที่เกิด

ขึ้นจะเกิดเป็นช่วงๆ โดยอาการชักเกร็งจะเกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยถูกกระตุ้นด้วยสิ่งเร้าต่าง ๆ เช่น เสียง สัมผัสทั่วไป (เช่น แสงสว่างจากการเปิดโคมไฟ) และการเปลี่ยนแปลงอารมณ์ การที่ผู้ป่วยมีอาการชักเกร็งซ้ำๆ ต่อเนื่องเป็นเวลานานจะส่งผลให้เกิดภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อย (hypoxia) ภาวะตัวร้อนเกิน (hyperthermia) กล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis) บัสสาวะมีโปรตีนจากกล้ามเนื้อ (myoglobinuria) และไตวาย^{3,15,16}

การตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับสารกลุ่มนี้คือ อิเล็กโทรไลต์, BUN, creatinine, aminotransferase, phosphocreatine kinase (CPK), arterial blood gas และ urinalysis^{3,15,16}

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารกลุ่มนี้แนะนำให้ผู้ป่วยพักในห้องเดี่ยวที่เงียบสงบ การรักษาเป็นการรักษาตามอาการ เช่น ให้ยา diazepam ขนาด 0.1 - 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำ หรือ midazolam ขนาด 0.05 - 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำเพื่อรักษาอาการชักเกร็ง ในผู้ป่วยที่มีอาการชักเกร็งอย่างรุนแรงสามารถให้ยา vecuronium ขนาด 0.08 - 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำ หรือยากลุ่ม nondepolarizing neuromuscular blocker อื่นๆ ได้แก่ rocuronium และ pancuronium นอกจากนี้หากผู้ป่วยมีภาวะ neuromuscular paralysis แนะนำให้ใส่ท่อช่วยหายใจ เนื่องจากผู้ป่วยมีโอกาสเกิดภาวะการหายใจล้มเหลวได้^{3,15,16}

5. สารอื่น ๆ ที่มีการนำมาใช้ผิดประเภท

สารอื่น ๆ ที่มีการนำมาใช้ผิดวัตถุประสงค์ เช่น ยาฆ่าแมลงกลุ่ม carbamates⁴ เป็นต้น

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 45 ปี น้ำหนัก 70 กิโลกรัม

ถูกกรรยาบอกเล็ก จึงไปซื้อยาเบื่อหนูจากร้านขายของชำในหมู่บ้านมารับประทาน ลักษณะเป็นเม็ดรูปทรงรี มีสีชมพู บรรจุอยู่ในถุงพลาสติกใส ถุงละประมาณ 30 เม็ด ไม่มีฉลากผลิตภัณฑ์ ไม่มีชื่อผู้ผลิต ผู้ป่วยรับประทานโดยนำยาเบื่อหนูครึ่งถุงมาบดผสมสุราแล้วดื่มจนหมด กรรยาเห็นเหตุการณ์ทั้งหมดจึงรีบพาผู้ป่วยมาส่งโรงพยาบาล

การรักษาที่ได้รับ แกร็บแพทย์ตรวจร่างกายไม่พบอาการผิดปกติ ไม่มีจุดเลือดออกใต้ผิวหนัง ไม่มีอาเจียนเป็นเลือด ผู้ป่วยแจ้งแพทย์ว่ามีอาการคลื่นไส้ เวียนศีรษะ แพทย์สอบถามเวลาที่ผู้ป่วยรับประทานได้ข้อมูลว่ารับประทานไปเมื่อเวลา 45 นาทีก่อนมาถึงโรงพยาบาล แพทย์จึงทำการล้างท้อง และให้ผงถ่านกัมมันต์ขนาด 50 กรัม ทาง nasogastric tube ให้ตรวจค่า INR ทันที และให้การรักษาตามอาการ โดยให้ติดตามค่า INR ซ้ำทุกวันต่อเนื่องกัน 3 วัน พบว่าค่า INR ที่เวลา 24, 48 และ 72 ชั่วโมงหลังรับประทานเท่ากับ 1.2, 3.4 และ 2.6 ตามลำดับ ในวันที่ 3 หลังรับประทาน ไม่พบภาวะเลือดออก แพทย์จึงอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านหลังจากปรึกษาทางจิตเวชเรียบร้อยแล้ว

การอภิปรายแนวทางการรักษา กรณีศึกษานี้เป็นตัวอย่างที่พบบ่อย คือ ไม่ทราบว่ายาเบื่อหนูที่ผู้ป่วยรับประทานเป็นสารชนิดใด แต่จากลักษณะของยาเบื่อหนูที่เป็นเม็ดรูปทรงรี มีสีชมพู จึงคาดการณ์ว่ายาเบื่อหนูดังกล่าวควรเป็นกลุ่มสารต้านการแข็งตัวของเลือด อาจเป็น warfarin หรือ superwarfarin การรักษาที่ให้กับผู้ป่วยเหมาะสมแล้ว คือ ไม่มีการให้ vitamin K₁ เพื่อป้องกันภาวะเลือดออก เนื่องจากผู้ป่วยมีผลการตรวจ INR < 5 และไม่มีภาวะเลือดออก การให้ vitamin K₁ โดยไม่มีข้อบ่งชี้จะบดบังอาการพิษจากสารต้านการแข็งตัวของเลือด และทำให้ต้องติดตามผู้ป่วยเป็นเวลานานกว่าปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Flomenbaum NE. Pesticides: an overview of rodenticides and a focus on principle. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al (editors). Goldfrank's toxicologic emergencies. New York: McGraw-Hill-Lange, 2011:1423-33.
2. Anderson IB. Warfarin and related rodenticides. In: Olson KR (editor). Poisoning & drug overdose. San Francisco: McGraw-Hill-Lange, 2012:409-37.
3. POISINDEX® System: Klasco RK (Ed): POISINDEX® System. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [06/2016]).
4. สหภูมิ ศรีสุเมะ. กรณีผู้ป่วยภาวะพิษจากยาเบื่อหนู (case study: rodenticide poisoning). ใน: จารุวรรณ ศรีอาภา (บรรณาธิการ). ยาด้านพิษ 5. กรุงเทพมหานคร: สแกน แอนด์ พรินท์ จำกัด, 2558:37-40.
5. Suchard JR, Curry SC. Oral anticoagulant. In: Brent J. Wallace KL, Burkhart KK, et al (editors). Critical care toxicology diagnosis and management of the critically poisoned patient. Pennsylvania: Elsevier Mosby, 2005:695-9.
6. Chen BC, Su M. Antithrombotics. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al (editors). Goldfrank's toxicologic emergencies. New York: McGraw-Hill-Lange, 2015:814-35.
7. พลอยไพลิน รัตนัญญา. วิตามิน เค 1 (vitamin K1, phytonadione). ใน: จารุวรรณ ศรีอาภา (บรรณาธิการ). ยาด้านพิษ 4. กรุงเทพมหานคร: สแกน แอนด์ พรินท์ จำกัด, 2557:17-21.
8. Khasigian P. Phosphine and phosphides. In: Olson KR (editor). Poisoning & drug overdose. San Francisco: McGraw-Hill-Lange, 2012:331-2.
9. สำนักงานข้อมูลสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. บทความเผยแพร่ความรู้สู่ประชาชน ยี่โถ...มีพิษจริงหรือ. สืบค้นจาก <http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/187/ยี่โถ-มีพิษจริงหรือ/>. วันที่เข้าไปสืบค้น 9 มีนาคม 2559.
10. Benowitz NL. Digoxin and other cardiac glycosides. In: Olson KR (editor). Poisoning & drug overdose. San Francisco: McGraw-Hill-Lange, 2012:195-7.
11. Hack JB. Cardioactive steroids. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al (editors). Goldfrank's toxicologic emergencies. New York: McGraw-Hill-Lange, 2011:936-45.
12. Howland MA. Digoxin-specific antibody fragments. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al (editors). Goldfrank's toxicologic emergencies. New York: McGraw-Hill-Lange, 2011:946-51.
13. สัมมน โฉมฉาย. ดิจิทัลิส แฟบ แฟรคเมนต์ (digitalis Fab fragment). ใน: จารุวรรณ ศรีอาภา (บรรณาธิการ). ยาด้านพิษ 2. กรุงเทพมหานคร: ศรีเมืองการพิมพ์ จำกัด, 2555:17-21.
14. สำนักงานข้อมูลสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. แสลงใจ. สืบค้นจาก http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/siri/index.php?page=search_detail&medicinal_id=33. วันที่เข้าไปสืบค้น 10 มีนาคม 2559.
15. Nordt SP. Strychnine. In: Olson KR (editor). Poisoning & drug overdose. San Francisco: McGraw-Hill-Lange, 2012:381-3.
16. Chan Y. Strychnine. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al (editors). Goldfrank's toxicologic emergencies. New York: McGraw-Hill-Lange, 2011:1445-9.

Index to Volume 25

The index to volume 25 is a subject index
in alphabetical order

A

Adrenaline

management of drug-induced anaphylaxis
p.64

Albuminuria p.45, 46

Anaphylactic reaction p.59, 62

Anaphylactoid reaction p.59, 60

Arene oxide p.93, 95

Assistant personnel p.85-91

Auto answering system p.9-18

Automatic question-answering system p.10

C

Case report

drug-induced anaphylaxis during operation
p.63

drug-induced hypersensitivity syndrome
from anticonvulsants p.97

ergotism p. 23

glyphosate p.73

rodenticides p.114

tramadol abuse p.29

Chronic kidney disease p.43-57

Cyproheptadine

management of tramadol toxicity p.31

D

Diabetic patients p.43-57

Digitoxin p.112, 113

Drug information center p.10

Drug information service p.9-18

Drug interaction

anti-HIV and ergot alkaloid p.24-25

clarithromycin and ergot alkaloid p.24-25

ketoconazole and ergot alkaloid p.24-25

tramadol and tricyclic antidepressant p.29

tramadol and SSRI p.29

Drug rash with eosinophilia and systemic

symptoms, DRESS p. 92, 93, 95, 100

Drug-induced hypersensitivity syndrome,

DIHS p.92, 93, 95, 100

Dye p.61

E

eFFR p.45, 46

Emergency and supportive measures

management of toxicity of glyphosate
herbicide p.72

F

FPG p.55, 56

G

General anesthetics p.60

H

Hapten p.100

HbA1c p.55, 56

Hematuria p.45, 46

Heparin

management of ergotism p.23

I

Immediate hypersensitivity reaction p.59, 61
Inpatient pharmacy service p.85-91

L

LDL p.55, 56
Lymphocyte toxicity assay p.95

M

Management of toxicity
 ergot p.23
 glyphosate p.70
 herbicide p.70
 rodenticide p.111, 112, 113, 114
 tramadol p.30
Medication safety
 drug-induced hypersensitivity syndrome
 from anticonvulsants p.92-103
 drug-induced anaphylaxis during operation
 p.59-69
 ergotism p.19-26

N

Naloxone
 management of tramadol toxicity p.31
Natural language processing p.12
Neoantigen p.93
Neuromuscular blocking drugs p.60
Nitroglycerin
 Management of ergotism p.23
Nitroprusside
 Management of ergotism p.23

O

Opioid analgesic p.61

P

Pay for performance p.87
Performance measuring p.85-91
Polyoxyethyleneamine p.71
Predisensing error p.87
Progression of kidney disease p.43-57

S

Serotonin syndrome p.30
Skin test p.62
Strychnine p.113
Superwarfarin p.110

T

Toxicology
 Glyphosate p.70-74
 Herbicide p.70-74
 Rodenticides p.105-106
 Tramadol p.27-32
Tryptase p.62

U

User interface p.12

W

Warfarin p.110

Z

Zinc phosphide p.111

