

Penicillin-Allergic Pregnant Women with Syphilis: Flow of Management at Siriraj Hospital

Chamard Wongsa*, Mongkhon Sompornrattanaphan*, Chenchit Chayachinda, Panadda Swasdimongkol***, Torpong Thongngarm***

*Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, **Unit of Gynaecologic Infectious Disease and Female STD, Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, ***Adverse Drug Reaction Unit, Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Siriraj Medical Bulletin 2021;14(4): 62-73

Abstract

Pregnant women with syphilis can transmit *Treponema pallidum* subsp. *Pallidum* to the fetus. The effect might be fetal death or be born with congenital abnormalities. Penicillin has the most supporting evidence and has been the mainstay antibiotic for treating pregnant women with syphilis to eliminate congenital syphilis. One of the biggest challenges for obstetricians is that some patients reported penicillin allergy. Penicillin desensitization has been recommended by many academic organizations, including the Center for Disease Control and Prevention. The mechanism of desensitization is to change the patient's immune from allergic status to temporary tolerance status. After complete this procedure, the patient can receive penicillin without an allergic reaction. However, this effect is not persistent. Discontinuation of penicillin for more than 3 weeks, the tolerance status will be lost. Since penicillin desensitization is a high-risk procedure, the venue of desensitization should ideally be an intensive care unit where emergency resuscitation is always available. The procedure requires a well-trained multidisciplinary care team which includes obstetricians, allergists, anesthesiologists, pharmacists, and experienced nurses. Importantly, the decision should be made after discussion with the patients and family. They must understand the benefit and risks of penicillin desensitization. This article aims to demonstrate a model of management of a penicillin-allergic pregnant women with syphilis and the role of penicillin desensitization at Siriraj Hospital.

Keywords: congenital syphilis; pregnancy; penicillin allergy; penicillin desensitization; syphilis

Correspondence to: Chamard Wongsa

Email: chamard.won@gmail.com

Received: 5 May 2021

Revised: 2 August 2021

Accepted: 10 August 2021

<http://dx.doi.org/10.33192/smb.v14i4.251525>

หญิงตั้งครรภ์ที่เป็นซิฟิลิสและมีประวัติแพ้ยาเพนิซิลลิน: แนวทางปฏิบัติในโรงพยาบาลศิริราช

ชามาศ วงศ์ษา*, มงคล สมพรรัตนพันธ์*, เจนจิต ฉายะจินดา**, ปณิดา สวัสดิ์มงคล***, ต่อพงษ์ กองงาม*

*หน่วยโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกัน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร, **หน่วยโรคติดเชื้อทางนรีเวชและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์สตรี ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร, ***หน่วยแพ้ยา ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

บทคัดย่อ

หญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรคซิฟิลิสสามารถถ่ายทอดการติดเชื้อ *Treponema pallidum* subsp. *Pallidum* ไปสู่ทารกในครรภ์ได้ ซึ่งอาจทำให้ทารกเสียชีวิตหรือเกิดความพิการแต่กำเนิด ยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะนี้มากที่สุด คือ ยาเพนิซิลลิน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมีประวัติแพ้ยาเพนิซิลลิน จึงถือเป็นความท้าทายอย่างมากต่อสูติแพทย์ผู้ดูแล ในกรณีเช่นนี้ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ทำ penicillin desensitization ซึ่งเป็นการปรับระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยให้เกิดภาวะทนต่อยาเพนิซิลลินได้แบบชั่วคราว เมื่อทำ penicillin desensitization สำเร็จผู้ป่วยจะสามารถรับยาเพนิซิลลินได้โดยไม่เกิดอาการแพ้ อย่างไรก็ตามหากมีการหยุดยาเพนิซิลลินไปเกิน 3 สัปดาห์ ภาวะทนต่อยาเพนิซิลลินได้นี้จะหายไป การทำ penicillin desensitization ถือเป็นหัตถการที่มีความเสี่ยงเพื่อความปลอดภัยสูงสุดของผู้ป่วยจึงจำเป็นต้องทำในหอผู้ป่วยที่สามารถดูแลผู้ป่วยทั้งวิกฤตหรือวิกฤตได้ มีอุปกรณ์ติดตามสัญญาณชีพและกู้ชีพอย่างครบครัน นอกจากนี้ยังต้องอาศัยความร่วมมือของสหวิชาชีพ ได้แก่ สูติแพทย์ อายุรแพทย์โรคภูมิแพ้ วิกฤตแพทย์ เภสัชกร และทีมพยาบาลที่มีประสบการณ์ ก่อนเริ่มหัตถการผู้ป่วยจะต้องเข้าใจข้อดีและข้อเสียของหัตถการนี้เป็นอย่างดี บทความนี้ได้นำเสนอแนวทางปฏิบัติเกี่ยวกับการดูแลรักษาหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อซิฟิลิสและมีประวัติแพ้ยาเพนิซิลลิน รวมถึงรายละเอียดการทำ penicillin desensitization ในบริบทของโรงพยาบาลศิริราช

คำสำคัญ: ซิฟิลิสแต่กำเนิด; หญิงตั้งครรภ์; แพ้ยาเพนิซิลลิน; penicillin desensitization; ซิฟิลิส

บทนำ

ซิฟิลิสเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่เกิดจากการติดเชื้อ *Treponema pallidum* subsp. *Pallidum* เชื้อนี้สามารถถ่ายทอดผ่านรกไปสู่ทารกในครรภ์ได้สูงโดยเฉพาะเมื่อหญิงตั้งครรภ์เป็นโรคซิฟิลิสในระยะต้นหรือได้รับเชื้อมาเป็นเวลาน้อยกว่าหนึ่งปี¹ ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่ผู้ป่วยจะมีจำนวนเชื้อในร่างกายน้อยที่สุด จากข้อมูลในโรงพยาบาลศิริราชในช่วงปี พ.ศ. 2548-2559 มีหญิงตั้งครรภ์ได้รับการวินิจฉัยเป็นซิฟิลิสจำนวน

195 ราย ผลของการตั้งครรภ์เป็นดังนี้ แท้งบุตรจำนวน 5 ราย ทารกคลอดเสียชีวิตในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังคลอดจำนวน 7 ราย และทารกเกิดมีชีพที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นซิฟิลิสแต่กำเนิดจำนวน 58 ราย² ในภาพรวมของประเทศไทยจำนวนทารกแรกเกิดที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นซิฟิลิสมีจำนวนมากขึ้นถึง 4 เท่า จาก 11.9 ต่อทารกเกิดมีชีพ 100,000 ราย ในปีพ.ศ. 2558 เป็น 42.6 ต่อทารกเกิดมีชีพ 100,000 รายในปีพ.ศ. 2561³ หลักการในการป้องกันการเกิดซิฟิลิสแต่กำเนิด ได้แก่ การค้นหาหญิงตั้งครรภ์

ที่เป็นซีฟิสิสให้มากที่สุด การรักษาอย่างครบถ้วน การป้องกันการติดเชื้อซ้ำ และการติดตามอย่างเหมาะสม จากข้อมูลในปัจจุบันยาเพนิซิลลินเป็นยาหลักที่มีข้อมูลมากที่สุดในการรักษาหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นซีฟิสิสเพื่อป้องกันการติดเชื้อซีฟิสิสแต่กำเนิด ถึงแม้ว่ายาเพนิซิลลินที่ใช้รักษาโรคนี้อย่างเช่น Benzathine penicillin G จะเป็นยาที่มีราคาไม่แพง แต่การที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้น้อย ทำให้บางช่วงจะเกิดปัญหาขาดคร่าว ยิ่งไปกว่านั้นหญิงตั้งครรภ์จำนวนหนึ่งยังมีประวัติการแพ้ยาเพนิซิลลินอีกด้วย

การรักษาหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นซีฟิสิส

เพนิซิลลินเป็นยาที่มีข้อมูลสำหรับการป้องกันการเกิดซีฟิสิสแต่กำเนิดมากที่สุด อีกทั้งยังไม่มีรายงานเชื้อดื้อยาเพนิซิลลิน ดังนั้นเพนิซิลลินจึงเป็นยาหลักในการรักษาหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นซีฟิสิส^{1, 4, 5} โดยแบ่งตามระยะของโรค ได้แก่ ซีฟิสิสระยะแรกหรือติดเชื้อภายใน 1 ปีแรก ให้รักษาด้วย Benzathine penicillin G 2.4 ล้านยูนิต ฉีดเข้ากล้ามเนื้อครั้งเดียว อย่างไรก็ตาม ผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำการให้ยา 2 ครั้งเนื่องจากพบว่าหญิงตั้งครรภ์ร้อยละ 36 มีระดับยาไม่สูงพอที่จะทำลายเชื้อก่อโรค⁶ นอกจากนี้มีการรายงานอุบัติการณ์ซีฟิสิสแต่กำเนิดถึงแม้ว่าหญิงตั้งครรภ์นั้นได้รับการรักษาครบถ้วน⁷ การรักษาซีฟิสิสระยะหลังโดย Benzathine penicillin G 2.4 ล้านยูนิต ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 3 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกัน 1-2 สัปดาห์ และซีฟิสิสของระบบประสาท แนะนำให้รักษาโดย Aqueous crystalline penicillin G 18-24 ล้านยูนิต แบ่งฉีดเข้าเส้นเลือดทุก 4 ชั่วโมง 10-14 วัน

สำหรับยาชนิดอื่นที่นำมาใช้รักษาซีฟิสิสที่มีประสิทธิภาพค่อนข้างดี ได้แก่ doxycycline, ceftriaxone และ azithromycin⁸ โดย ceftriaxone มีประสิทธิภาพใกล้เคียงเพนิซิลลินมากที่สุด⁹ แต่การศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยซีฟิสิสระยะแรก และเป็นการศึกษาขนาดเล็กจนกระทั่งไม่มีข้อมูลการป้องกันซีฟิสิสแต่กำเนิด นอกจากนี้ doxycycline เป็นยาที่ไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากรบกวนการพัฒนากระดูกและฟันของทารก และ azithromycin ไม่สามารถผ่านรกไปกำจัดเชื้อในทารกได้ สำหรับหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นซีฟิสิสและมีประวัติแพ้ยาเพนิซิลลินที่ได้รับการรักษาด้วยยาชนิดอื่น จะถือว่าเป็นกลุ่มเสี่ยงที่ทารกจะเป็นโรคซีฟิสิสแต่กำเนิด สตรีแพทย์ผู้ดูแลจะต้องประสานงานกับกุมารแพทย์เป็นอย่างดีเพื่อดูแลทารกอย่างเหมาะสมต่อไป

การแพ้ยาเพนิซิลลินและแนวทางวินิจฉัย

การแพ้ยาเพนิซิลลินเป็นภาวะที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ ร้อยละ 10 ของผู้ป่วยในประเทศสหรัฐอเมริกา รายงานว่าตนเองแพ้ยาเพนิซิลลิน และมีความซุกสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล¹⁰⁻¹³ อย่างไรก็ตามเมื่อมีการทดสอบเพื่อวินิจฉัยการแพ้ยา พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่แพ้ยา¹¹ ดังนั้นการประเมินหญิงตั้งครรภ์ที่มีประวัติแพ้ยาเพนิซิลลินจึงมีความสำคัญ ควรเริ่มจากการซักประวัติอย่างละเอียด โดยเฉพาะลักษณะอาการแพ้ยา ระยะเวลาที่เกิดอาการแพ้หลังจากใช้ยาเพนิซิลลิน (onset of symptoms) ลำดับการเกิดอาการ (temporal relation) และประวัติการใช้ยาชนิดอื่นในเวลาใกล้เคียงกัน อาการแพ้ยาเพนิซิลลินแบ่ง

ออกตามระยะเวลาการเกิดอาการหลังได้รับยาเป็น 2 ชนิด ได้แก่ ชนิดเฉียบพลันและไม่เฉียบพลัน และยังสามารถแบ่งตามกลไกการเกิดโรคได้ 2 ชนิดได้แก่ ผ่านและไม่ผ่านการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน¹⁴ แต่ที่เน้นในบทความนี้คือการแพ้ยาชนิดเฉียบพลันที่เกิดโดยผ่านการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (Type I hypersensitivity; IgE-mediated reactions) อาการแสดงของการแพ้ยาในลักษณะนี้ได้แก่ ผื่นลมพิษ angioedema ผื่นแดง คัน หายใจลำบาก ปวดท้อง อาเจียน หน้ามืด และความดันโลหิตต่ำ หากเกิดอาการในหลายระบบพร้อมกันจะเรียกว่า ภาวะแพ้รุนแรง (Anaphylaxis) ซึ่งอาจเป็นอันตรายจนถึงขั้นเสียชีวิตได้ อาการแพ้ยาชนิดนี้จะเกิดอย่างรวดเร็วภายในเวลาเป็นนาที่หรือชั่วโมงหลังจากได้รับยา กลไกการเกิดแพ้ยาเพนิซิลลินแบบ type I hypersensitivity คือ เมื่อผู้ป่วยได้รับยาเพนิซิลลิน ระบบภูมิคุ้มกันจะถูกกระตุ้นให้สร้าง antibody ที่จำเพาะ (specific immunoglobulin E; specific IgE) กับตัวยาเพนิซิลลิน ในช่วงนี้ผู้ป่วยจะยังสามารถรับยาเพนิซิลลินได้โดยไม่มีอาการแพ้ แต่เมื่อมีปริมาณ specific IgE มากพอ หากได้รับยาเพนิซิลลินอีก จะเกิดการจับกันระหว่าง specific IgE กับตัวรับบนผิวของ mast cell (cross linking) ส่งผลให้ mast cell แตกตัว และเกิดอาการแพ้ขึ้นในที่สุด ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาเพนิซิลลินแบบ type I hypersensitivity หากได้รับยาเพนิซิลลินซ้ำอีก อาการแพ้ก็จะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและรุนแรง^{14, 15}

วิธีทดสอบเพื่อวินิจฉัยการแพ้ยาเพนิซิลลินสามารถทำได้หลายวิธีขึ้นกับอาการแพ้ยา ในกรณีที่มีอาการแพ้แบบเฉียบพลัน สมาคมโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิกของประเทศสหรัฐอเมริกาและยุโรปแนะนำให้ทำการทดสอบแพ้ยาทางผิวหนังด้วยวิธีสะกิด (skin prick test) และฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (intradermal test) โดยใช้น้ำยามาตรฐานที่ประกอบไปด้วย major determinant (benzylpenicillin polylysine), minor determinants mixture (MDM; สารสกัดรวมของ benzylpenicillin หรือ penicillin G, benzylpenicilloate, และ benzylpenilloate), amoxicillin และยาที่มีประวัติแพ้^{15, 16} การทดสอบแพ้ยาทางผิวหนังด้วยน้ำยามาตรฐานที่มีทั้ง major determinant และ MDM หากผลการทดสอบเป็นลบ ผู้ป่วยจะมีโอกาสแพ้ยาจริงน้อยมาก (negative predictive value 95%) ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะสามารถใช้ยาเพนิซิลลินได้โดยไม่มีอาการแพ้¹⁶ อย่างไรก็ตามประเทศไทยไม่มีน้ำยามาตรฐานนี้ในทางปฏิบัติจะแนะนำให้ใช้ยาได้แก่ penicillin G, amoxicillin, และยาที่มีประวัติแพ้ มาเจือจางให้ได้ความเข้มข้นที่เหมาะสมด้วยวิธีปราศจากเชื้อ เพื่อนำมาใช้เป็นน้ำยาสำหรับทดสอบแพ้ยาเพนิซิลลินทางผิวหนัง เมื่อทำการทดสอบด้วยน้ำยานี้หากผลการทดสอบเป็นลบ จะต้องทำการทดสอบในขั้นสุดท้ายซึ่งเป็นมาตรฐานสำหรับการวินิจฉัยแพ้ยา (gold standard) ได้แก่ drug provocation test (DPT) หรือ drug challenge test คือ การให้ยาที่ต้องการทดสอบในขนาดน้อยและเพิ่มขนาดมากขึ้นในความดูแลใกล้ชิดของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคภูมิแพ้ หากผู้ป่วยสามารถรับยาเพนิซิลลินได้โดยไม่เกิดอาการแพ้ แปลผลว่า DPT เป็นลบซึ่งสามารถวินิจฉัยยืนยันได้ว่าผู้ป่วยไม่แพ้ยาเพนิซิลลิน ในกรณีที่ผลการทดสอบแพ้ยาทางผิวหนังเป็นบวก แปลว่าผู้ป่วยมีโอกาสแพ้ยาชนิดนั้นสูงมาก หากประวัติบ่งชี้อาการแพ้ยาสามารถวินิจฉัยยืนยันว่าแพ้ยาได้โดยไม่ต้องทำ DPT ผู้ป่วย

กลุ่มนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ให้ผลการทดสอบแพ้ยาทางผิวหนัง เป็นบวก รวมถึงยาที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกัน หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาที่มีความเสี่ยงสูงนี้อาจหลีกเลี่ยงได้ ควรให้ยาโดยผ่านกระบวนการ desensitization ซึ่งเป็นวิธีปรับภูมิคุ้มกันของร่างกายให้ทนต่อยาเพนิซิลลินได้โดยไม่มีอาการแพ้ชั่วคราวเฉพาะช่วงการใช้ยาในครั้งนี้ เมื่อหยุดยาผู้ป่วยจะกลับสู่ภาวะแพ้ยาเพนิซิลลินตามเดิม^{10, 14, 15}

Drug Desensitization

วิธีการทำ desensitization คือ เริ่มให้ยาขึ้นแรกด้วยขนาดยาที่น้อยมาก จะเจือจางจากขนาดยาจากปกติ 10,000 – 1,000,000 เท่า จากนั้นสังเกตอาการอย่างใกล้ชิดเป็นเวลา 15 นาที หากไม่มีอาการผิดปกติจึงเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าจากขั้นก่อนหน้า ทำซ้ำเช่นนี้ 12-15 ครั้ง ใช้เวลาประมาณ 4-12 ชั่วโมงจนได้ขนาดยาที่ต้องการ^{17, 18} การให้ยาดังวิธีนี้จะจับกับ specific IgE บนผิวของ mast cell โดยไม่ทำให้ mast cell แตกตัว ส่งผลให้เกิดภาวะทนต่อยาที่แพ้ได้แบบชั่วคราว (temporary tolerance)^{10, 17} ระหว่างการทำ desensitization อาจเกิดอาการแพ้เรียกว่า breakthrough reaction ได้ เมื่อเกิด breakthrough reaction แล้วต้องหยุดกระบวนการชั่วคราวและรีบให้การรักษ หากผู้ป่วยอาการดีขึ้นแล้วจึงกลับมาให้ยาต่อทันที เมื่อสำเร็จกระบวนการ desensitization แล้วผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาอย่างต่อเนื่องเพื่อคงภาวะทนต่อยาที่แพ้ไว้ หากหยุดยานานเกิน 3-5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยานั้น ภาวะทนต่อยาที่แพ้ได้จะหายไป หากจำเป็นต้องได้รับยาอีก จะต้องเริ่มทำ desensitization ใหม่ตั้งแต่แรก¹⁷ กระบวนการ desensitization มีข้อดีคือ อาจทำให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยาที่มีประวัติแพ้แต่มีประสิทธิภาพดีได้ชั่วคราว ส่งผลให้ผลลัพธ์ของการรักษาดี แต่ก็มีข้อเสียที่ควรพึงระวังไว้คือ มีโอกาสเกิด breakthrough reaction ที่รุนแรงได้ ดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลจึงควรทราบข้อบ่งชี้ ข้อห้าม และข้อควรระวังของกระบวนการ desensitization สรุปดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อบ่งชี้ ข้อห้าม และข้อควรระวังในการทำ Desensitization^{10, 17, 18}

ข้อบ่งชี้	1. อาการแพ้เข้าได้กับ Type I hypersensitivity 2. มีความจำเป็นต้องใช้ยาอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ 3. ยาที่มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาทางเลือก
ข้อห้าม	1. ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด anaphylaxis ที่รุนแรง เช่น โรคหืดที่คุมอาการไม่ได้ (FEV1 < 70%) โรคหัวใจที่ควบคุมอาการไม่ได้ 2. ผู้ป่วยแพ้ยารุนแรงแบบไม่เฉียบพลัน หรือมีอวัยวะในอวัยวะรุนแรงจากการแพ้ยา เช่น SJS, TEN, DRESS, AGEP, vasculitis, hepatitis, serum sickness, thrombocytopenia

ข้อควรระวัง 1. ผู้ป่วยที่ได้รับยา beta-blocker เนื่องจาก ทำให้ยา Epinephrine ซึ่งเป็นยาหลักในการรักษา anaphylaxis ไม่สามารถออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ β -adrenergic ได้ ดังนั้นจึงอาจเกิด refractory anaphylaxis ได้

คำย่อ: AGEP; acute generalized exanthematous pustulosis, DRESS; drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, FEV1; forced expiratory volume in 1 second, IgE; Immunoglobulin E, SJS; Steven Johnson Syndrome, TEN; toxic epidermal necrolysis.

ความปลอดภัยในการทดสอบแพ้ยาเพนิซิลลินและการทำ Penicillin Desensitization ในหญิงตั้งครรภ์

การทดสอบแพ้ยาทุกวิธีจะต้องประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยเสมอว่ามีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการทดสอบมากน้อยเพียงใด หญิงตั้งครรภ์จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงความสูงโดยไม่ขึ้นกับประวัติแพ้ยาเดิม¹⁵ ดังนั้นจึงไม่ควรทำการทดสอบแพ้ยาในขณะตั้งครรภ์ เนื่องจากอาจมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงได้^{14, 19, 20} แต่ในบางกรณี เช่น หญิงตั้งครรภ์ที่มีประวัติแพ้ยาเพนิซิลลินและติดเชื้อซิฟิลิส จะถือเป็นกรณีกเว้นที่อาจพิจารณาทำการทดสอบแพ้ยาเพนิซิลลินหรือ penicillin desensitization ได้ เมื่อพิจารณาแล้วว่ายาเพนิซิลลินเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่ายาทางเลือกอย่างมีนัยสำคัญ^{14, 18}

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในปี ค.ศ. 2020²¹ ได้รวบรวมงานวิจัยและรายงานผู้ป่วยจำนวน 18 ฉบับ มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 231 ราย มีหญิงตั้งครรภ์ที่มีประวัติแพ้ยาเพนิซิลลินและได้รับการทดสอบการแพ้ยาเพนิซิลลินทางผิวหนัง 203 ราย พบว่า 42 ราย (ร้อยละ 20) ให้ผลการทดสอบเป็นบวก พบผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบแพ้ยาทางผิวหนัง 3 ราย (ร้อยละ 1.5) ได้แก่ เกิดอาการคัน 1 รายและ anaphylaxis 2 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 1 รายที่เกิด anaphylaxis แล้วทารกเสียชีวิตในครรภ์ในภายหลัง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 80) ให้ผลการทดสอบแพ้ยาเพนิซิลลินทางผิวหนังเป็นลบ และเมื่อทำการทดสอบ DPT พบว่าให้ผลเป็นลบเช่นเดียวกัน ซึ่งวินิจัยยืนยันได้ว่าไม่แพ้ยาเพนิซิลลิน หญิงตั้งครรภ์กลุ่มนี้สามารถใช้ยาเพนิซิลลินได้ตามปกติโดยไม่เกิดผลข้างเคียง

อย่างไรก็ตามในบริบทของประเทศไทยมีข้อจำกัดด้านน้ำยาทดสอบที่ได้กล่าวมาแล้ว เมื่อผลการทดสอบแพ้ยาทางผิวหนังเป็นลบ หากผู้ป่วยมิใช่หญิงตั้งครรภ์จะต้องทำ DPT เพื่อวินิจัยยืนยันการแพ้ยาแต่ในกรณีของหญิงตั้งครรภ์ การทำ DPT จะมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงสูงกว่าการทำ penicillin desensitization เนื่องจากขนาดยาที่ใช้ในแต่ละขั้นของ DPT สูงกว่า desensitization มาก ดังนั้นหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นซิฟิลิสและมีประวัติแพ้ยาเพนิซิลลิน ควรให้ยาด้วยการทำ penicillin desensitization ดังข้อบ่งชี้ในตารางที่ 1

ข้อมูลการศึกษาที่ทำ penicillin desensitization ในหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมด 71 ราย ซึ่งมีทั้งรายที่ได้ทำและไม่ได้ทำการทดสอบแพ้ยาเพนิซิลลินทางผิวหนัง พบว่าเกิด breakthrough reaction 14 ราย (ร้อยละ 19) แบ่งออกเป็นชนิดไม่รุนแรง ได้แก่ อาการคัน ลมพิษ ร้อยละ 15 และ

ชนิดรุนแรง ได้แก่ anaphylaxis และมดลูกบีบตัว ร้อยละ 4 ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิด breakthrough reaction สูง ได้แก่ ผู้ป่วยที่ทดสอบแพ้ยาเพนิซิลลินทางผิวหนังแล้วให้ผลเป็นบวก ในกลุ่มนี้พบว่าเกิด breakthrough reaction สูงถึงร้อยละ 49 อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยเพียง 2 รายที่ยุติการทำ penicillin desensitization เนื่องจากเกิด anaphylaxis ผู้ป่วยส่วนใหญ่ 69 ราย (ร้อยละ 97) สามารถทำ penicillin desensitization จนสำเร็จได้²¹ นอกจากนี้มีรายงานการติดตามการเต้นของหัวใจทารกในครรภ์ระหว่างที่หญิงตั้งครรภ์เกิด anaphylaxis ระหว่างการทำ penicillin desensitization จนต้องได้รับยา Epinephrine ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจทารกอยู่ในเกณฑ์ปกติ²²

แนวทางการดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นซีฟิไลสและมีประวัติยาเพนิซิลลิน

การดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นซีฟิไลสและมีประวัติแพ้ยาเพนิซิลลินมีความซับซ้อน จำเป็นต้องอาศัยความร่วมมือและความเชี่ยวชาญจากสหสาขาวิชาชีพ ได้แก่ สูติแพทย์ อายุรแพทย์โรคภูมิแพ้ วัสดุแพทย์ เภสัชกร และพยาบาลผู้เชี่ยวชาญด้านการบริหารผู้ป่วยหนัก โรงพยาบาลศิริราชเป็นโรงพยาบาลตติยภูมิขนาดใหญ่ มีผู้เชี่ยวชาญครบทุกสาขาวิชา จึงได้เสนอแนวทางการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้เพื่อให้เป็นต้นแบบการปฏิบัติ หากต้องการนำไปใช้ควรพิจารณาตามบริบทของแต่ละโรงพยาบาล สรุปแนวทางการดูแลดังรูปที่ 1 และสรุปรายละเอียดของแต่ละขั้นตอน ดังนี้

ตารางที่ 2 แนวทางการซักประวัติผู้ป่วยที่แพ้ยาเพนิซิลลิน^{14, 23}

แนวทางคำถาม	ปฏิกิริยาชนิดเฉียบพลัน	ปฏิกิริยาชนิดไม่เฉียบพลัน
1. เกิดอาการหลังจากได้รับยาครั้งสุดท้ายเป็นระยะเวลาเท่าไร และใช้เวลากี่วันจึงหายสนิท	เกิดภายใน 1 ชั่วโมง และหายสนิทภายใน 24 ชั่วโมง	เกิดได้ตั้งแต่ 8-12 ชั่วโมง โดยมากใช้เวลา 2-3 วัน และใช้เวลาหลายวัน-สัปดาห์จึงหายสนิท
2. อาการแพ้มีลักษณะอย่างไร	ลมพิษ ผื่นบวม (angioedema) หลอดลมตีบ ปวดท้อง อาเจียน หอบหืด ความดันโลหิตต่ำ แพ้รุนแรง(anaphylaxis)	ผื่นแดงคัน (maculopapular rash), ผื่นแพ้ยารุนแรง ได้แก่ DRESS, SJS, TEN, และ AGEP, serum sickness, ตับอักเสบ
3. มีอาการสัญญาณอันตรายที่บ่งชี้ว่าประวัติแพ้ยาเดิมน่าจะมีความรุนแรงสูงหรือไม่	คันอย่างรุนแรง ตัวแดง เสียงแหบ หอบหืด ความดันโลหิตต่ำ อาการเกิดอย่างรวดเร็ว	ไข้ หน้าบวม เยื่อปูด ปาก หรืออวัยวะเพศเป็นแผล มีตุ่มถลอก ต่อมเหงื่อไหล การทำงานของตับ ไตผิดปกติ

คำย่อ: AGEP; acute generalized exanthematous pustulosis, DRESS; drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, SJS; Steven Johnson Syndrome, TEN; toxic epidermal necrolysis

1. ซักประวัติโดยละเอียดเพื่อประเมินความเสี่ยง พิจารณาข้อบ่งชี้ ข้อห้าม และข้อควรระวังในการทำ penicillin desensitization ประวัติที่ควรซัก ได้แก่

- 1.1 ประวัติโรคประจำตัวและยาที่ใช้
- 1.2 ประวัติอาการแพ้ยา สรุปดังตารางที่ 2

2. สูติแพทย์ประเมินประสิทธิภาพ ประโยชน์ และโทษจากการรักษาซีฟิไลสด้วยยาเพนิซิลลินและยาทางเลือก หากประเมินแล้วลงความเห็นว่าได้รับประโยชน์จากการใช้ยาเพนิซิลลินมากที่สุด ควรให้คำแนะนำเบื้องต้นแก่ผู้ป่วยและครอบครัว จากนั้นทำการปรึกษาอายุรแพทย์โรคภูมิแพ้และเภสัชกรหน่วยแพ้

3. อายุรแพทย์โรคภูมิแพ้ร่วมประเมินความเสี่ยงในการทำ penicillin desensitization จากนั้นจะให้ข้อมูลย้อนกลับแก่สูติแพทย์รับทราบโดยคำนึงถึง

- ข้อบ่งชี้ ข้อห้าม และข้อควรระวังดังตารางที่ 1

• ความเข้าใจของผู้ป่วยและครอบครัวเรื่องการรักษาโรคซีฟิไลสด้วยยาเพนิซิลลินซึ่งเป็นยาที่มีประวัติสงสัยว่าจะแพ้มาก่อน

4. หลังจากได้รับข้อมูลครบทุกมิติแล้ว สูติแพทย์ทบทวนประโยชน์และโทษอีกครั้ง หากยืนยันว่ายาเพนิซิลลินเป็นยาที่ให้ประโยชน์ในการรักษาสูงสุดแก่ผู้ป่วยแล้ว ให้สูติแพทย์ ผู้ป่วย และอายุรแพทย์โรคภูมิแพ้ลงนามในเอกสารยินยอมทำหัตถการ penicillin desensitization

5. เนื่องจาก anaphylaxis จัดเป็นภาวะฉุกเฉินและมีอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ดังนั้นสถานที่ในการทำ penicillin desensitization จึงควรเป็นหอผู้ป่วยที่มีความสามารถในการดูแลผู้ป่วยวิกฤตหรือกึ่งวิกฤตได้ โดยสูติแพทย์จะเป็นผู้จัดหาหอผู้ป่วย รวมถึงจัดเตรียมบุคลากรและอุปกรณ์ดังกล่าวในตารางที่ 3 จากนั้นให้แจ้งวันที่กำหนดแก่อายุรแพทย์โรคภูมิแพ้ทราบอย่างน้อย 2 สัปดาห์

6. อายุรแพทย์โรคภูมิแพ้เตรียม protocol penicillin desensitization ดังตารางที่ 4 และประสานงานกับเภสัชกร

ตารางที่ 3 การเตรียมความพร้อมในการทำ penicillin desensitization^{14, 17}

มาตรฐาน

1. สถานที่
 1. หอผู้ป่วยที่มีความสามารถในการดูแลผู้ป่วยวิกฤตหรือกึ่งวิกฤต ตำแหน่งเตียงผู้ป่วยควรมีลักษณะดังนี้
 - เดินเข้า-ออกได้ง่าย
 - มีพื้นที่มากพอ กรณีที่ต้องทำ cardiopulmonary resuscitation หรือย้ายเตียงผู้ป่วยไปยังบริเวณอื่นที่สามารถทำการช่วยชีวิตได้
 - มีลิฟต์ที่พร้อมใช้งาน
 2. ห้องผ่าตัดฉุกเฉิน กรณีต้องทำ emergency cesarean delivery
2. บุคลากร
 1. แพทย์ประจำหอผู้ป่วย มีหน้าที่
 - รับทราบรายละเอียดของผู้ป่วยและอนุญาตให้รับผู้ป่วยไว้ในหอผู้ป่วย
 - มอบหมายหน้าที่ให้แก่บุคลากรทางการแพทย์ผู้รับผิดชอบดูแลผู้ป่วยขณะทำ penicillin desensitization ล่วงหน้าอย่างน้อย 1 สัปดาห์ เนื่องจากเหตุการณ์นี้ต้องอาศัยการติดตามอาการและสัญญาณชีพอย่างใกล้ชิด จึงไม่ควรมีการระงับอื่นทับซ้อน
 2. ทีมแพทย์ ต้องสามารถให้การดูแลรักษาภาวะ anaphylaxis และทำ intrauterine resuscitation ได้ ควรประกอบไปด้วย
 - แพทย์เจ้าของไข้ ได้แก่ สูติแพทย์ตามที่ได้รับมอบหมาย
 - แพทย์ผู้รับผิดชอบดูแลผู้ป่วยในการทำ penicillin desensitization คือ สูติแพทย์ตามที่ได้รับมอบหมายโดยมีอายุรแพทย์โรคภูมิแพ้เป็นทีมปรึกษา
 - ต้องมีการแจ้งแพทย์ที่ปรึกษา ได้แก่ วิสัญญีแพทย์ ให้ทราบล่วงหน้า ในกรณีอาจเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง
 3. ทีมพยาบาล ประกอบไปด้วย
 - ผู้ดูแลหลัก ทำหน้าที่วัดสัญญาณชีพทุก 15 นาทีและเฝ้าผู้ป่วยตลอดการทดสอบ
 - ผู้ช่วยผู้ดูแลหลัก ต้องสามารถดูแลผู้ป่วยได้ทันที ในกรณีที่ผู้ดูแลหลักไม่สามารถปฏิบัติงานได้
 4. ทีมเภสัชกรหน่วยจ่ายและงานผลิตยาทั่วไป มีหน้าที่คัดราคายา ดูแลการผสมยาควบคุมการจัดเก็บยา และบันทึกผลสรุปของการทำ penicillin desensitization
3. ยาและอุปกรณ์ช่วยชีวิต
 1. อุปกรณ์ที่หอผู้ป่วยต้องมีและพร้อมใช้งานเสมอ
 - Peak flow meter
 - เครื่องวัดสัญญาณชีพและ pulse oximetry
 - อุปกรณ์กู้ชีพและอุปกรณ์ใส่ท่อช่วยหายใจ
 - เครื่องช่วยหายใจ
 - อุปกรณ์ทำ basic และ advance cardiac life support เช่น แผ่นรองหลัง เครื่องกระตุกหัวใจไฟฟ้า (defibrillator)
 2. ยาฉุกเฉินที่ต้องเตรียมพร้อมก่อนการทำ penicillin desensitization
 - Epinephrine (1 มก./มล.) อย่างน้อย 5 ampules
 - Chlorpheniramine (10 มก./มล.) อย่างน้อย 2 ampules
 - Corticosteroid เช่น Dexamethasone (4 มก./มล.) อย่างน้อย 4 ampules
 - Salbutamol nebule และอุปกรณ์พ่นยา 1 ชุด

4. ผู้ป่วย

- 1. มีสุขภาพร่างกายโดยรวมแข็งแรงดี สัญญาณชีพอยู่ในเกณฑ์ปกติ ควบคุมโรคประจำตัวได้ดี
 - ไม่มีผื่นแพ้ ไม่ไอ ไม่หอบเหนื่อย
 - หากมีโรคปอด ต้องอยู่ในเกณฑ์ดี สมรรถภาพปอด FEV1 > 70% ก่อนตั้งครรภ์
 - หากมีโรคหัวใจ ควรมี Functional class 1-2 ไม่มีอาการหอบเหนื่อย แน่นอก
- 2. พิจารณาหยุดยาที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด anaphylaxis ที่รุนแรง (ถ้าเป็นไปได้) เช่น beta-blockers, ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors และยานอนหลับ
- 3. ตรวจสอบตำแหน่งที่จะฉีด Epinephrine ในกรณีเกิด anaphylaxis
 - ตำแหน่งฉีดยา Epinephrine คือ กล้ามเนื้อต้นขาด้านนอก
 - พื้นที่บริเวณนั้นต้องไม่มีรอยโรคผิดปกติ เช่น การติดเชื้อที่ผิวหนัง

คำย่อ: FEV1; Forced expiratory volume in 1 second

ตารางที่ 4 Protocol penicillin desensitization (oral)^{16, 24, 25}

เตรียมยาน้ำขวดที่	ติดแถบสี	ยา	ตัวทำละลาย (มล.)	ปริมาตรสุทธิ (มล.)	ความเข้มข้น (ยูนิต/มล.)
1 (เข้มข้นที่สุด)	แดง	ใช้ยา Pen V 4 เม็ด (Pen V 1 เม็ด 250 มก. หรือ 400,000 ยูนิต)	20	20	80,000
2	เหลือง	ใช้ยาขวดที่ 1 ปริมาณ 2 มล. (160,000 ยูนิต)	14	16	10,000
3 (เจือจางที่สุด)	เขียว	ใช้ยาขวดที่ 2 ปริมาณ 2 มล. (20,000 ยูนิต)	18	20	1,000

ขั้นที่ (แต่ละขั้นห่างกัน 15 นาที)	ขวดที่	ความเข้มข้น (ยูนิต/มล.)	ให้รับประทานยา (มล.)	ขนาดยา (ยูนิต)	ขนาดยาสะสม (ยูนิต)
1	3	1,000	0.1	100	100
2	3	1,000	0.2	200	300
3	3	1,000	0.4	400	700
4	3	1,000	0.8	800	1,500
5	3	1,000	1.6	1,600	3,100
6	3	1,000	3.2	3,200	6,300
7	3	1,000	6.4	6,400	12,700
8	2	10,000	1.2	12,000	24,700
9	2	10,000	2.4	24,000	48,700
10	2	10,000	4.8	48,000	96,700

11	1	80,000	1.0	80,000	176,700
12	1	80,000	2.0	160,000	336,700
13	1	80,000	4.0	320,000	656,700
14	1	80,000	8.0	640,000	1,296,700

- หลังจากขั้นที่ 14 เป็นเวลา 30 นาที หากอาการและสัญญาณชีพปกติ ให้ Benzathine penicillin G 1.2 ล้านยูนิต ฉีดเข้ากล้ามเนื้อสะโพกซ้าย และขวา (ขนาดยา Benzathine penicillin G รวม 2.4 ล้านยูนิต) สังเกตอาการต่ออีก 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นติดตามอาการและวัดสัญญาณชีพตามปกติ
- เมื่อสังเกตอาการครบ 24 ชั่วโมงหลังจากให้ยา Benzathine penicillin G หากไม่มีความผิดปกติใด สามารถให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้
- ภาวะทนต่อยาเพนิซิลลินนี้จะอยู่ได้ชั่วคราวนานประมาณ 3 สัปดาห์ ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับยาอีก หรือหยุดยาไปแล้วนานเกิน 3 สัปดาห์* หากต้องการใช้ยาเพนิซิลลินอีกจำเป็นต้องทำ penicillin desensitization ใหม่อีกครั้ง

หมายเหตุ:

* ยา Benzathine penicillin G มีค่าครึ่งชีวิต 4.1 วัน ภาวะทนต่อยาได้ชั่วคราวจะหายไปเมื่อหยุดยานานเกิน 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิต ซึ่งในกรณีนี้จะใช้เวลาประมาณ 3 สัปดาห์²⁵

- ก่อนเริ่มกระบวนการ penicillin desensitization ผู้ป่วยจะได้รับการเปิดหลอดเลือดเพื่อเตรียมพร้อมกรณีต้องให้ยาฉุกเฉิน จะต้องติดตามอาการ วัดสัญญาณชีพก่อนให้ยาในชั้นถัดไปทุกครั้ง หากมีอาการผิดปกติใดให้แจ้งแพทย์ผู้ดูแลและอายุรแพทย์โรคภูมิแพ้ทันที
- ใช้เวลาทั้งสิ้น 3 ชั่วโมง 45 นาที

7. เภสัชกรหน่วยแพ้ยาประสานกับเภสัชกรงานผลิตยาทั่วไปเพื่อผลิตยาสำหรับทำ penicillin desensitization (ใช้เวลาเตรียมยาหลังจากได้รับ protocol อย่างน้อย 3 วันทำการ)

8. วันที่ทำ penicillin desensitization ควรเป็นวันราชการในเวลาช่วงเช้า ก่อนเริ่มกระบวนการทีมแพทย์และพยาบาลควรทบทวนแนวทางการดูแลรักษาภาวะ anaphylaxis หอผู้ป่วยต้องมีความพร้อมตามข้อกำหนดในตารางที่ 3 และต้องมีแพทย์ผู้ดูแลเฝ้าติดตามอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดตลอดเวลาอย่างน้อย 1 ท่าน เพื่อจะได้ให้การรักษาโดยเร็วที่สุดเมื่อเกิด breakthrough reaction การพิจารณาให้ยาลดอาการแพ้ก่อนทำ penicillin desensitization (premedication) เช่น antihistamine ขึ้นกับดุลยพินิจของอายุรแพทย์โรคภูมิแพ้ ไม่จำเป็นต้องให้แก่ผู้ป่วยทุกราย แต่อาจพิจารณาให้เฉพาะรายที่มีโรคประจำตัว เช่น โรคลมพิษเรื้อรัง

9. เมื่อเกิดอาการระหว่างการทำ penicillin desensitization ให้หยุดยาทันทีและรีบแจ้งอายุรแพทย์โรคภูมิแพ้ หากมีผื่นให้ถ่ายรูปผื่นไว้เสมอ แพทย์ที่ผู้ดูแลสามารถให้การดูแลรักษาเบื้องต้นได้ ดังตารางที่ 5

9. หากผู้ป่วยอาการดีขึ้นแล้วและยินยอมให้ทำหัตถการต่อ อายุรแพทย์โรคภูมิแพ้อาจปรับ protocol เช่น ให้ยาซ้ำในขนาดเดิมกับชั้นที่เกิดอาการแพ้ หรือลดขนาดยาลง

10. เมื่อรับประทานยาจนถึงขั้นสุดท้ายแล้วไม่เกิดอาการผิดปกติ จะให้ Benzathine penicillin G 1.2 ล้านยูนิต ฉีดเข้ากล้ามเนื้อสะโพกซ้าย และขวา (ขนาดยา Benzathine penicillin G รวม 2.4 ล้านยูนิต) จากนั้นติดตามอาการต่ออีก 1 ชั่วโมง หากไม่มีอาการผิดปกติใด จะถือว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะทนต่อยาเพนิซิลลินได้ชั่วคราว เนื่องจาก Benzathine

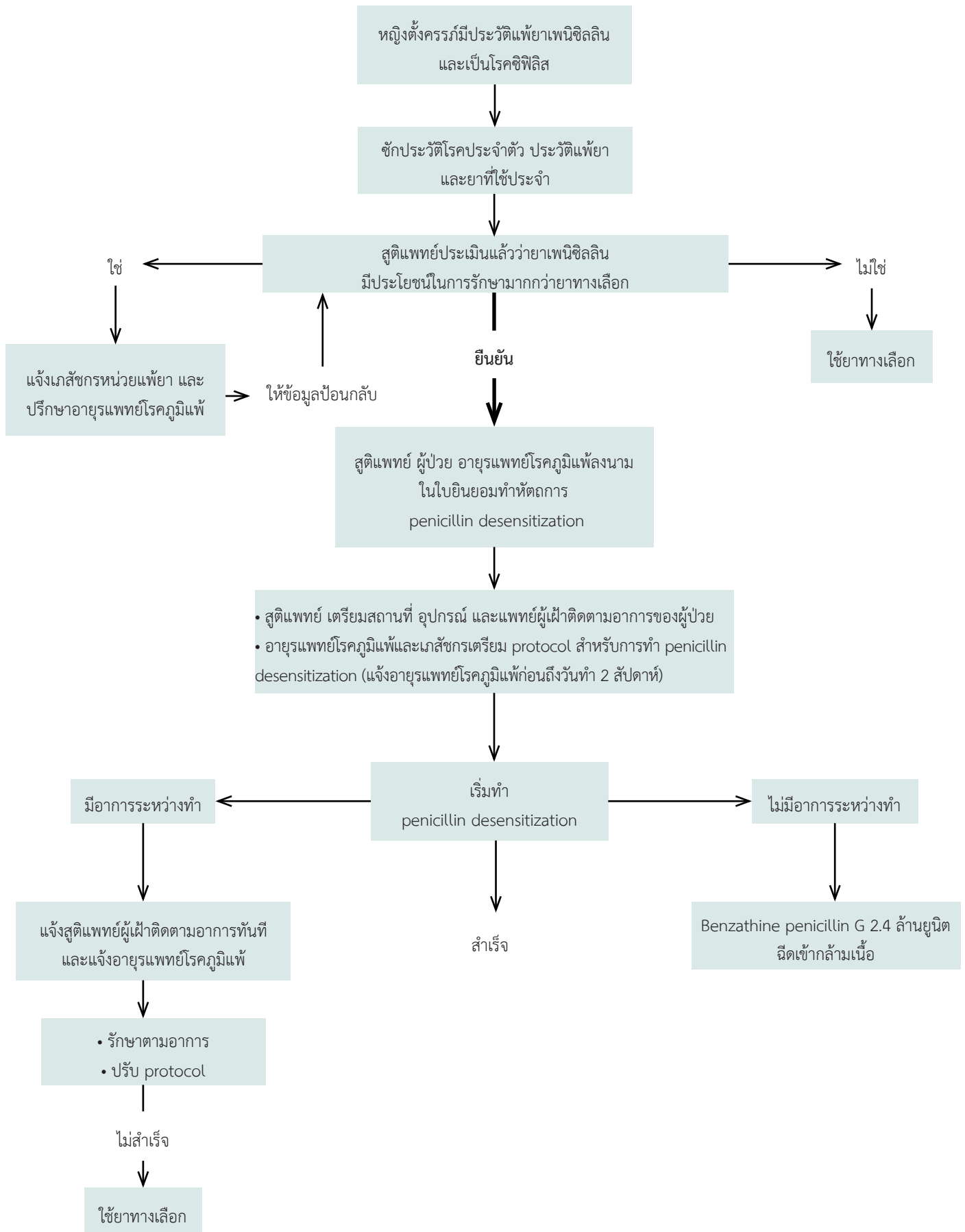
penicillin G เป็นยาที่ออกฤทธิ์นาน มีค่าครึ่งชีวิต 4.1 วัน²⁵ ดังนั้นฤทธิ์ของ penicillin desensitization จะอยู่ได้ประมาณ 3 สัปดาห์ หากสูตรยาที่ใช้รักษาเป็น Benzathine penicillin G 2.4 ล้านยูนิต ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 1 สัปดาห์ เป็นเวลา 3 สัปดาห์ติดกัน เมื่อผู้ป่วยมารับยาในสัปดาห์ที่ 2 และ 3 สามารถให้ยาด้วยวิธีการปกติในโรงพยาบาล ควรสังเกตอาการอย่างน้อย 1 ชั่วโมงก่อนให้ผู้ป่วยกลับบ้าน แต่ถ้ามีการหยุดยาเพนิซิลลินไปเกิน 3 สัปดาห์ แล้วจำเป็นต้องให้ยาเพนิซิลลินอีก ในกรณีนี้ต้องทำ penicillin desensitization ใหม่

11. กระบวนการ penicillin desensitization เป็นเพียงการชักนำให้เกิดภาวะทนต่อยาได้ชั่วคราวมิใช่การวินิจฉัย ควรแนะนำให้ผู้ป่วยมาทดสอบแพ้ยาเพนิซิลลินเมื่อคลอดบุตรและให้นมบุตรเสร็จแล้ว เพื่อประโยชน์แก่ตัวผู้ป่วยเองในอนาคต

สำหรับในโรงพยาบาลศิริราชได้มีการตรวจเพื่อกำหนดแนวทางการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยคำนึงถึงประโยชน์ของหญิงตั้งครรภ์และทารกในครรภ์ เนื่องจากหัตถการนี้อาจมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงต่อมารดาและอาจนำไปสู่การสิ้นสุดการตั้งครรภ์ได้ สาขาวิชาสูติกรรมจึงได้กำหนดผู้ที่เหมาะสมสำหรับการทำ penicillin desensitization คือ ผู้ป่วยที่มีอายุครรภ์ไม่เกิน 20 สัปดาห์เมื่อเริ่มเข้ารับคำปรึกษา และอายุครรภ์ไม่เกิน 24 สัปดาห์ เมื่อเริ่มกระบวนการทำ penicillin desensitization สถานที่ที่เหมาะสมคือห้องคลอดติดเชื้อ ซึ่งเป็นสถานที่ประจำในการดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่มีโรคติดเชื้อและสามารถดูแลผู้ป่วยกึ่งวิกฤตได้เบื้องต้น ในบริบทของโรงพยาบาลศิริราชจะแจ้งผู้ป่วยและญาติให้ทราบก่อนการทำหัตถการว่า ทารกที่เกิดก่อนอายุครรภ์ 24 สัปดาห์จัดอยู่ในกลุ่มแท้งบุตร จึงจะไม่มีการผ่าตัดคลอดฉุกเฉิน และไม่มีการส่งต่อบุตรเพื่อเข้ารับการรักษาในหออภิบาลทารกแรกเกิดวิกฤต

ตารางที่ 5 แนวทางการดูแลรักษาหากเกิด breakthrough reaction เบื้องต้น²⁶⁻²⁸

อาการ	การรักษา
• ลมพิษ ผื่นแดง คัน ร้อนวูบวาบ	• หยุดยา โทรเจนซ์อายุรแพทย์โรคภูมิแพ้ โดยมากมักหายได้เอง • Chlorpheniramine 10 mg ทางเส้นเลือด
• Anaphylaxis ในหญิงตั้งครรภ์ อาการที่อาจบ่งชี้ภาวะ anaphylaxis นอกจากอาการที่พบในคนปกติ เช่น คันที่อวัยวะเพศ มดลูกบีบเกร็ง ปวดหลังส่วนล่าง และทารกในครรภ์เกิด fetal distress • Angioedema ที่บริเวณใบหน้า ลิ้น และกล่องเสียง • ความดันโลหิตต่ำ	• หยุดยา โทรเจนซ์อายุรแพทย์โรคภูมิแพ้ และวิสัญญีแพทย์ First line • Epinephrine (1:1,000) 0.01 มก./กก. เริ่มต้นในขนาด 0.3 มก. และขนาดยาสูงสุด คือ 0.5 มก. ฉีดกล้ามเนื้อต้นขาด้านนอก หากอาการไม่ดีขึ้นสามารถฉีดซ้ำได้อีก 1-2 ครั้ง ห่างกัน 5-15 นาที Second line • Chlorpheniramine 10 มก. ทางเส้นเลือด • Corticosteroid - o Methylprednisolone 50-100 มก. ทางเส้นเลือดหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ โดยให้ทุก 6 ชั่วโมง - o Hydrocortisone 200 มก. ทางเส้นเลือดหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อโดยให้ทุก 6 ชั่วโมง - o ในกรณีไม่มียา methylprednisolone และ hydrocortisone อาจพิจารณาให้ dexamethasone 0.6 มก./กก./ครั้ง ทางเส้นเลือดหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 16 มก.) โดยให้วันละครั้ง • Salbutamol nebule (2.5 มก./2.5 มล.) 1-2 nebules/ครั้ง (ไม่เกิน 2 nebules) • กรณีได้รับยา beta-blocker - o Atropine 0.5 มก./ครั้ง ทางเส้นเลือด ให้ซ้ำได้ทุก 3-5 นาที (รวมไม่เกิน 3 มก.) - o Glucagon 1-5 มก./ครั้ง ทางเส้นเลือด ซ้ำๆ ในเวลา 5 นาที และให้ยาต่อ 5-15 มกค./นาที (ยังไม่มียาในประเทศไทย) • การดูแลอื่น ๆ - o จัดทำผู้ป่วยนอนตะแคงซ้าย เพื่อไม่ให้มดลูกกดทับเส้นเลือด inferior vena cava - o ห้ามให้ผู้ปวยนั่งหรือลุกยืนอย่างฉับพลัน - o ติดตามสัญญาณชีพหญิงตั้งครรภ์ และติดตามการเต้นของหัวใจทารกอย่างต่อเนื่อง ให้รักษาความดันโลหิต systolic ของหญิงตั้งครรภ์ให้มากกว่า 90 มม.ปรอท - o Crystalloid 5-10 มล./กก. ทางเส้นเลือด ภายใน 5-10 นาที - o ให้ oxygen ผ่าน facemask 6-10 ลิตร/นาที กับผู้ป่วยทุกราย ติดตามค่า pulse oximetry ให้อยู่ในช่วงร้อยละ 94-96 - o พิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจกรณีมีข้อบ่งชี้ - o หากเกิดหัวใจเต้นฉับพลันให้ทำการกู้ชีพตามแนวทางการกู้ชีพ - o ในกรณีเกิด refractory anaphylaxis พิจารณา emergency cesarean delivery
• Jarisch-Herxheimer reaction เป็นอาการที่คล้ายอาการแพ้ยา ผู้ป่วยจะมีอาการไข้ หนาวสั่น ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ผื่นมากขึ้น มักเกิดขึ้นภายใน 2-8 ชั่วโมงหลังให้การรักษา เกิดจาก endotoxin ของเชื้อ <i>T. pallidum</i> ที่ตายทำให้เกิดการอักเสบขึ้น ส่วนใหญ่มักหายได้เองภายใน 24-48 ชั่วโมง	• สังเกตและรักษาตามอาการ • หากอาการรุนแรง พิจารณาให้ยา corticosteroid



แผนภูมิที่ 1 แนวทางดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นซิฟิลิสและมีประวัติแพ้ยาเพนิซิลลิน
ที่มา: สาขาโรคภูมิแพ้ และภูมิคุ้มกัน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

คณะบุคลากรผู้ดูแลการทำ penicillin desensitization จะมีการประชุมและกำหนดบทบาทหน้าที่ล่วงหน้าอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ประกอบด้วย สูติแพทย์และแพทย์ประจำบ้าน อายุรแพทย์โรคภูมิแพ้ วัสดุแพทย์ พยาบาลประจำห้องคลอดติดเชื้อ และเภสัชกรในห้องคลอด ติดเชื้อจะมียาและอุปกรณ์ช่วยชีวิตตามมาตรฐาน ทางโรงพยาบาลศิริราช มีการจัดการทบทวนวิธีการช่วยชีวิตเบื้องต้นแก่บุคลากรทางการแพทย์ อย่างสม่ำเสมอ อย่างไรก็ตามก่อนการทำหัตถการจะมีการทบทวนขั้นตอนต่าง ๆ อีกครั้ง ในกรณีที่ผู้ป่วยมีสัญญาณชีพผิดปกติมาก จนต้องใส่ท่อช่วยหายใจหรือกรณีมีสัญญาณชีพไม่คงที่ที่ต้องให้ยาหยุดหลอดเลือดขนาดสูงและต้องการการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด ในกรณีที่ไม่ต้องทำ cesarean delivery วัสดุแพทย์จะดำเนินการประสานเพื่อส่งต่อผู้ป่วยต่อไปยังหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤตทันทีหรือภายหลังการผ่าตัดคลอดในกรณีที่ทำ emergency cesarean delivery

สรุป

การทำ penicillin desensitization ในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นซิฟิลิสและมีประวัติแพ้ยาเพนิซิลลินถือเป็นแนวทางหนึ่งตามหลักมาตรฐานการรักษาสากล อาจพิจารณาทำในกรณีที่แพทย์จากสหสาขาวิชาชีพลงความเห็นแล้วว่าผู้ป่วยจะได้ประโยชน์จากการรักษามากกว่าโทษและมีความพร้อมทางด้านบุคลากร อุปกรณ์ติดตามสัญญาณชีพและกักขัง รวมถึงสถานที่ในการทำ penicillin desensitization นอกจากนี้ความเข้าใจของผู้ป่วยและครอบครัวก็เป็นอีกปัจจัยหลักก่อนที่จะแพทย์ควรประเมินก่อนเลือกการรักษาด้วยวิธี penicillin desensitization นี้

กิตติกรรมประกาศ

ผู้นิพนธ์ขอแสดงความขอบคุณผู้ทรงคุณวุฒิสำหรับคำแนะนำ และร่วมเป็นทีมดูแลผู้ป่วย ดังนี้ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงอรอุมา ชัยวัฒน์ หัวหน้างานเวชบำบัดวิกฤต ภาควิชาวัสดุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล รองศาสตราจารย์ ดอกเตอร์แพทย์หญิงภัทรวลัย ตลิ่งจิตร หัวหน้าสาขาสูติกรรม ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล รองศาสตราจารย์นายแพทย์ประเสริฐ คันสนีย์วิทยกุล รองหัวหน้าภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล รองศาสตราจารย์นายแพทย์มานพชัย ธรรมคันโธ หัวหน้าหน่วยโรคติดเชื้อทางนรีเวชและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ สตรี ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล คุณปัทมาภรณ์ เติงยลัดดาวงค์ พยาบาลวิชาชีพหัวหน้าห้องคลอดติดเชื้อ โรงพยาบาลศิริราช

เอกสารอ้างอิง

1. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015;64(RR-03):1-137.
2. Rungmaitree S, Mokkhamakun C, Phongsamart W, Lolekha R, Wittawatmongkol O, Lapphra K, et al. Incidence of and factors associated with congenital syphilis at a tertiary hospital in bangkok, Thailand. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public

Health. 2019;50(6):1-12.

3. Chayachinda C, Chinhiran K, Chaithongwongwatthana S, Kittiyaowamarn R, Thamkhantho M. Elimination of congenital syphilis: What's new for obstetricians in the 2020 Thai National Guideline? Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2021;29(1):2-9.
4. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica G, Potočnik M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(12):1581-93.
5. World Health Organization[Internet]. WHO guidelines for the treatment of Treponema pallidum (syphilis)2016. 2016. [cited 1 September 2020]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249572/9789241549806-eng.pdf;jsessionid=E4EB-FE6D87B56B19990EDBDD174029DA?sequence=1>.
6. Nathan L, Bawdon R, Sidawi J, Stettler R, McIntire D, Wendel GJ. Penicillin levels following the administration of benzathine penicillin G in pregnancy. Obstet Gynecol. 1993;82:338-42.
7. Zhu L, Qin M, Du L, Xie R, Wong T, Wen S. Maternal and congenital syphilis in Shanghai, China, 2002 to 2006. International Journal of Infectious Diseases. 2010;14S:e45-e8.
8. Clement M, Okeke N, Hicks C. Treatment of syphilis: a systematic review. JAMA. 2014;312(18):1905-17.
9. Liu H, Han Y, Chen X, Bai L, Guo S, Li L, et al. Comparison of efficacy of treatments for early syphilis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. PLoS One. 2017.
10. Castells M. Desensitization for drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006;6:476-81.
11. Gonzalez-Estrada A, Radojicic C. Penicillin allergy: a practical guide for clinicians. Cleve Clin J Med. 2015;82:295-300.
12. Blumenthal K, Shenoy E, Varughese C, Hurwitz S, Hooper D, Banerji A. Impact of a clinical guideline for prescribing antibiotics to inpatients reporting penicillin or cephalosporin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;115:294-300.e2.
13. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:790-6.
14. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy. 2014;69(4):420-37.
15. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet JC, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. Allergy. 2020;75(6):1300-15.
16. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(9S):S16-S116.
17. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. Allergy. 2010;65(11):1357-66.
18. Pham MN, Ho HE, Desai M. Penicillin desensitization: Treatment of syphilis in pregnancy in penicillin-allergic patients. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;118(5):537-41.
19. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. World Allergy Organ J. 2015;8(1):32.
20. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. JAMA. 2019;321(2):188-99.
21. Furness A, Kalicinsky C, Rosenfield L, Barber C, Poliquin V. Penicillin

Skin Testing, Challenge, and Desensitization in Pregnancy: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020;42(10):1254-61 e3.

22. Wu SS, Abraham T, Michaud C, Peppers B, Ward A, Buchner SE, et al. Fetal response to intramuscular epinephrine for anaphylaxis during maternal penicillin desensitization for secondary syphilis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(16):2223-5.

23. Scherer K, Bircher AJ. Danger signs in drug hypersensitivity. *Med Clin North Am.* 2010;94(4):681-9, xv-x.

24. Dalle J, Ramos MC, Jimenez MF, Escobar FG, Antonello VS. Oral Desensitization to Penicillin for the Treatment of Pregnant Women with Syphilis: A Successful Program. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(1):43-6.

25. Broderick MP HC, Russell KL, Kaplan EL, Blumer JL, Faix DJ. Serum Penicillin G Levels Are Lower Than Expected in Adults within Two Weeks of Administration of 1.2 Million Units. *PLoS ONE* 2011;6:e25308.

26. Simons FE, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):597-606.

27. Liew ZQ, Ly V, Olson-Chen C. An old disease on the rise: new approaches to syphilis in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2020; Publish Ahead of Print.

28. คณะทำงานเพื่อการรักษาและป้องกันการแพ้ชนิดรุนแรงแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยที่มีการแพ้ชนิดรุนแรง พ.ศ. 2560 [อินเทอร์เน็ต]. 2560 [เข้าถึงเมื่อ 30 ก.ย. 2563] เข้าถึงได้จาก http://allergy.or.th/2016/pdf/Thai_CPG_Anaphylaxis_2017_Full_version.pdf