



๒ 2565

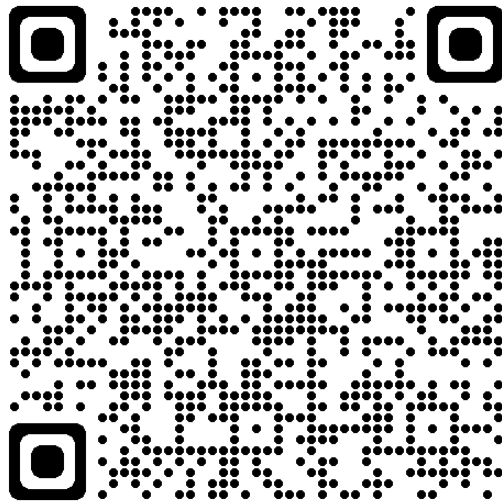


www.thaihp.org



Thai HP

ร่วมเป็นส่วนหนึ่งในการพัฒนา
การจัดทำสื่อความรู้สำหรับเภสัชกร



ขอบคุณทุกความคิดเห็นและการสนับสนุน
ฝ่ายการสื่อสาร สารสนเทศ และประชาสัมพันธ์
สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

นิยามและความหมาย

ที่เกี่ยวข้องกับ

งานติดตามอาการไม่พึงประสงค์ จากการใช้ยา



Adverse event (AE) vs Adverse drug event (ADE)

สิ่งที่เหมือน

เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา

สิ่งที่ต่าง

Adverse event
อาจสัมพันธ์ หรือ ไม่สัมพันธ์
กับการใช้ยาก็ได้

Adverse drug event
ได้รับการประเมินแล้วว่า
มีความสัมพันธ์กับการใช้ยา

AE \Rightarrow ประเมินว่ามีความสัมพันธ์กับการใช้ยา \Rightarrow ADE

ประเมินความสัมพันธ์ระหว่าง AE กับยา โดยพิจารณา

- 1 Time relation
- 2 Other cause
- 3 Dechallenge
- 4 Rechallenge

Dechallenge vs Rechallenge and Desensitization

Dechallenge

การหยุดผลิตภัณฑ์
ที่สงสัยว่าทำให้เกิด
อาการไม่พึงประสงค์



Rechallenge

การได้รับผลิตภัณฑ์
ที่สงสัยว่าทำให้เกิด
อาการไม่พึงประสงค์**อีกครั้ง**
หลังจากอาการไม่พึงประสงค์
ที่เกิดขึ้นครั้งแรกหายไป



Desensitization

กระบวนการในการลดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย
โดยการให้ร่างกายได้รับยาในขนาดน้อยก่อน
และเพิ่มปริมาณยาเป็นลำดับขั้น เพื่อให้ร่างกายทนต่อยาได้

* ควรทำภายใต้การดูแลของแพทย์ *



Adverse drug reaction vs side effect vs drug allergy

Adverse drug reaction

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
ที่เกิดขึ้นระหว่างการใช้ยาในขนาดปกติ
และได้รับการประเมินแล้วว่ามีความสัมพันธ์กับการใช้ยา

Side effect (อาการข้างเคียง)

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น
จากการใช้ยาขนาดปกติ
และสัมพันธ์กับคุณสมบัติ
ทางเภสัชวิทยาของยา



Drug allergy (อาการแพ้ยา)

อาการไม่พึงประสงค์
ที่เกิดจากปฏิกิริยา
ทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย
ต่อยาที่ได้รับ



Preventable adverse drug reaction

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สามารถป้องกัน
หรือลดความรุนแรงได้ โดยพิจารณาตามแนวทางการประเมินของ
Schumock&Thornton ถ้ามีข้อหนึ่งข้อใดจากทั้งหมด 7 ข้อ
ที่คำตอบเป็น “ใช่” อาการไม่พึงประสงค์นั้นจัดว่าเป็น
Preventable adverse drug reaction

แนวทางการประเมิน Preventable adverse drug reaction

1. ยาที่สงสัยไม่เหมาะสมต่อโรคหรือภาวะของผู้ป่วยใช่หรือไม่
2. ขนาดยา วิธี ความถี่ของการบริหารยาที่สงสัยไม่เหมาะสมต่ออายุ น้ำหนัก ผลทางห้องปฏิบัติการ หรือสภาวะของโรคของผู้ป่วยใช่หรือไม่
3. ไม่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือด หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น หรือมีการตรวจในความถี่ที่ไม่เพียงพอใช่หรือไม่
4. ผู้ป่วยมีประวัติการแพ้ยา หรือเคยเกิดปฏิกิริยาต่อยาที่สงสัยมาก่อนใช่หรือไม่
5. อาการไม่พึงประสงค์ครั้งนี้เกิดจาก drug interaction ใช่หรือไม่
6. มีผลการตรวจวัดระดับยาในเลือดพบว่าอยู่ในระดับที่สูงกว่าระดับรักษาใช่หรือไม่
7. อาการไม่พึงประสงค์ที่พบเกิดจากความไม่ร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วย (non-compliance) ใช่หรือไม่

Harm

ระดับความรุนแรงของความคลาดเคลื่อนทางยาที่ส่งผลต่อผู้ป่วย
ตามเกณฑ์ของ National Coordinating Council of Medication
Error Reporting and Prevention (NCC MERP)

เกณฑ์ระดับความรุนแรงของความคลาดเคลื่อนทางยาตาม NCC MERP

- A ไม่มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น แต่มีเหตุการณ์ที่อาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนได้
- B มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น แต่ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยเนื่องจากความคลาดเคลื่อนไม่ถึงผู้ป่วย
- C มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น แต่ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยถึงแม้ว่าความคลาดเคลื่อนนั้นจะไปถึงผู้ป่วยแล้ว
- D มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น แต่ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยแต่ยังจำเป็นต้องมีการติดตามผู้ป่วยเพิ่มเติม
- E มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น และเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยเพียงชั่วคราวรวมถึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาหรือแก้ไขเพิ่มเติม
- F มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น และเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยเพียงชั่วคราวรวมถึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลหรือยืระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาลออกไป
- G มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น และเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยถาวร
- H มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้นและเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยจนถึงแก่ชีวิตมีความคลาดเคลื่อน และเป็นอันตรายจนเสียชีวิต
- I มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น และเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยจนถึงแก่ชีวิต

Adverse drug reaction ที่ไม่ได้เกิดจากความคลาดเคลื่อนทางยาไม่ต้องระบุ Harm level

กลไกการเกิด อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา



ลักษณะเฉพาะของอาการไม่พึงประสงค์ 2 ประเภท

1 Immunologic

- อาการไม่สัมพันธ์กับผลทางเภสัชวิทยา
- การตอบสนองส่วนใหญ่ไม่สัมพันธ์กับปริมาณยา
- มี lag-time ในการรับยาครั้งแรก แต่ถ้ามีภูมิคุ้มกันแล้วจะเกิดเร็ว
- อาการเกิดจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน
- eosinophilia สนับสนุนว่าแพ้ยา แต่ไม่มี eosinophilia ไม่ได้หมายความว่าไม่แพ้ยา
- หยุดยาแล้วอาการดีขึ้น ยกเว้น ยา/เมแทบอลิต์ยังอยู่ในร่างกาย
- หากใช้ยาเดิม/โครงสร้างทางเคมีคล้ายกัน จะทำให้เกิดการแพ้ซ้ำ

2 Non-immunologic

- เกิดอาการได้ในครั้งแรกที่ได้รับยา
- จัดการปัญหา โดย
 - o หยุดใช้ยา กรณีที่รุนแรง
 - o หากไม่รุนแรง อาจใช้วิธีลดขนาดยา ลดความเร็วการให้ยา หรืออาจให้ยาป้องกันก่อนให้ยา
- ผู้ป่วยยังสามารถใช้ยานั้นในครั้งต่อไปได้

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับอาการไม่พึงประสงค์ชนิด Immunologic (Hypersensitivity หรือ Allergy)

1 Molecular size

- Macromolecule (MW > 10,000) \Rightarrow Complete antigen
เช่น โปรตีน (วัคซีน, immunoglobulin), โพลีเพปไทด์ (insulin)
- Small molecule \Rightarrow Hapten จับกับโปรตีนในร่างกายกลายเป็น complete antigen
เช่น ยากลุ่ม penicillins, sulfonamides

ยาส่วนใหญ่เป็น Hapten

2 Metabolites

- เช่น Penicillin \Rightarrow Penicilloyl group (major metabolite)
จับกับโปรตีนในร่างกายกลายเป็น complete antigen

3 Contaminants

- เช่น amidase จากกระบวนการผลิต ampicillin จาก penicillin

4 Other ingredients

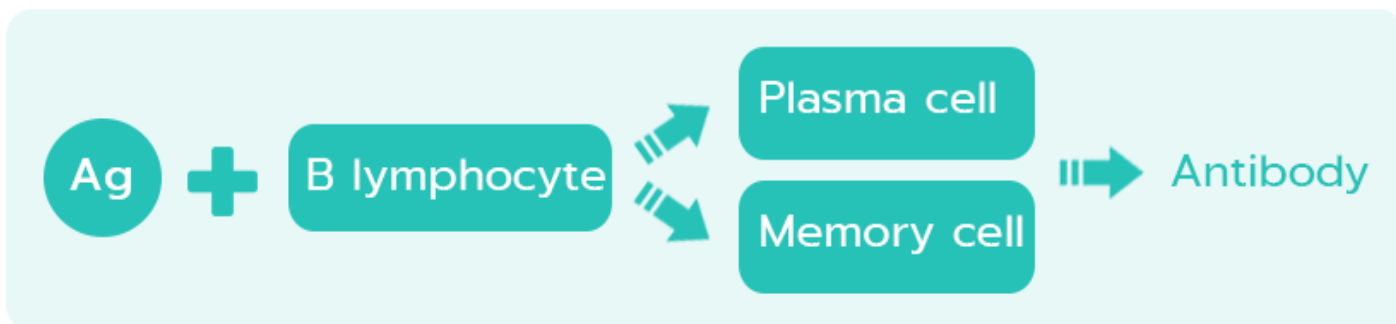
- เช่น Dye, Wool fat (Lanolin)

หมายเหตุ: MW = molecular weight

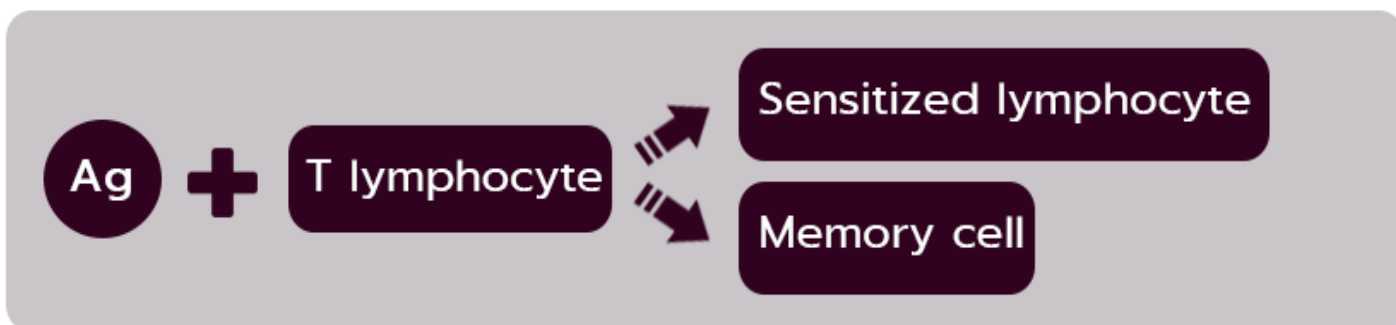
อ้างอิง: US Center for Drug Evaluation and Research, (2002).

ระบบภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้องกับอาการไม่พึงประสงค์ชนิด Immunologic (Hypersensitivity หรือ Allergy)

1 Humoral immunity: Type I, II และ III



2 Cell mediated immunity: Type IV



เมื่อระบบภูมิคุ้มกันพบ antigen (Ag) ครั้งแรก
 ทั้งการสร้าง antibody และการกระตุ้นให้เกิด sensitized lymphocyte
 ส่วนใหญ่ใช้เวลาประมาณ 1-2 สัปดาห์ จึงจะพร้อมแสดงอาการแพ้ยา

*** ยาแต่ละชนิดหรือการแพ้แต่ละแบบ ใช้เวลาต่างกัน ***

กลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิด Immunologic (Hypersensitivity หรือ Allergy)

Type I Immediate type (IgE)

1st antigen \Rightarrow B cell \Rightarrow plasma cell \Rightarrow IgE { mast cell in tissue
basophil in blood

1 - 2 สัปดาห์

2nd antigen \Rightarrow Ag จับ Ab-fixed mast cell หรือ basophil ทำให้เกิดการหลั่ง mediators { ฮิสตามีน histamine, leucotriene, platelet activating factor

onset ของอาการเมื่อมี antibody พร้อม ส่วนใหญ่ ไม่เกิน 1 ชั่วโมง นับจาก dose สุดท้าย

อาการแสดง

- ระบบทางเดินหายใจ: คัดจมูก น้ำมูกไหล, หลอดลมตีบ
- ระบบผิวหนัง: urticaria (หายภายใน 24 ชม. ถ้าไม่ได้รับยาซ้ำ) angioedema
- ระบบทางเดินอาหาร: อาเจียน, ปวดท้อง, ท้องเสีย
- ระบบปัสสาวะ: ถ่ายปัสสาวะบ่อย, ปวดขณะปัสสาวะ
- ระบบหัวใจและหลอดเลือด: ความดันตก, ช็อก

หมายเหตุ: IgE = immunoglobulin E
 Ag = antigen, Ab = antibody

กลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิด Immunologic (Hypersensitivity หรือ Allergy)

Type II Cytotoxic reaction

1st antigen \Rightarrow B cell \Rightarrow IgG, IgM (antibody)

1 - 2 สัปดาห์

2nd antigen \Rightarrow Ag จับผิว cells \Rightarrow IgG, IgM จับกับ Ag ที่ผิว cells ทำให้เกิด cell lysis

onset ของอาการเมื่อมี antibody พร้อม มากกว่า 72 ชั่วโมง

Cells ที่ถูกทำลาย

- red blood cell ทำให้เกิด hemolytic anemia
- platelet ทำให้เกิด thrombocytopenia
- neutrophil ทำให้เกิด neutropenia
- เซลล์ที่เนื้อเยื่อต่าง ๆ อาทิ ไต, ปอด, ตับ

หมายเหตุ: IgG = immunoglobulin G, IgM = immunoglobulin M
Ag = antigen, Ab = antibody

อ้างอิง: Riedl MA et al 2003 Am Fam Physician. 2003 Nov 1;68(9):1781-1791.

กลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิด Immunologic (Hypersensitivity หรือ Allergy)

Type III Immune complex

1st antigen \Rightarrow B cell \Rightarrow IgG (antibody)

1 - 2 สัปดาห์

2nd antigen \Rightarrow Ag-Ab complex (excess Ag soluble)
ทำให้เกิด cell lysis และเนื้อเยื่อถูกทำลาย

onset ของอาการเมื่อมี antibody พร้อม มากกว่า 72 ชั่วโมง

อาการแสดง

- serum sickness
- cutaneous vasculitis
- urticaria
- nephritis

หมายเหตุ: IgG = immunoglobulin G
Ag = antigen, Ab = antibody

อ้างอิง: Riedl MA et al 2003 Am Fam Physician. 2003 Nov 1;68(9):1781-1791.

กลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิด Immunologic (Hypersensitivity หรือ Allergy)

Type IV Cell-mediated

1st antigen \Rightarrow กระตุ้น T lymphocyte ผ่าน antigen presenting cells \Rightarrow Sensitized T cell

1 - 2 สัปดาห์

2nd antigen \Rightarrow Sensitized T cell \Rightarrow เกิดการหลั่ง lymphokines
 อาทิ chemotactic factor {

- ดึงเซลล์อื่นมาช่วยทำลาย antigen
- กระตุ้นให้เซลล์ที่ดึงมาแบ่งตัว

onset ของอาการเมื่อมี sensitized T lymphocytes พร้อม มากกว่า 72 ชั่วโมง

อาการแสดง

- Monocyte activation: eczema, contact dermatitis
- Eosinophilic inflammation: maculopapular exanthema, DRESS, bullous exanthema (เช่น SJS, TEN)
- CD4 or CD8 mediated killing of cells: maculopapular, eczema, AGEP, fixed drug eruption
- Neutrophil recruitment and activation: pustular exanthema

หมายเหตุ: DRESS = drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
 SJS = Stevens Johoson syndrome, TEN = toxic epidermal necrolysis
 AGEP = acute generalized exanthematous pustulosis

อ้างอิง: Riedl MA et al 2003 Am Fam Physician. 2003 Nov 1;68(9):1781-1791.

อาการไม่พึงประสงค์ชนิด Non-immunologic

1 Type A: Pharmacological related reactions

Side effects

- ผลทางเภสัชวิทยาที่ใช้รักษา แต่มีผลมากเกินไป เช่น orthostatic hypotension
- ผลทางเภสัชวิทยาที่ใช้รักษา แต่ยามีฤทธิ์ตรงตำแหน่งที่ไม่เกี่ยวกับการรักษา เช่น gastrointestinal toxic จากยากลุ่ม NSAIDs
- ผลทางเภสัชวิทยาที่ไม่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ในการรักษา เช่น antimuscarinic effects (ท้องผูก, ปากแห้ง) จาก morphine, TCAs

Secondary effects

- เช่น pseudomembranous colitis จากเชื้อ *C. difficile* ที่เกี่ยวข้องกับ การใช้ยากลุ่ม broad spectrum antibiotics

Drug interactions

2 Type B: Non-immune | Idiosyncratic reactions

- major target ได้แก่ ผิวหนัง, ตับ, ไต และไขกระดูก
- เช่น red cell destruction ในผู้ที่มีภาวะ glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency ที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์เป็น oxidant อาทิ ยากลุ่ม NSAIDs, quinolones, sulfonamides

หมายเหตุ: NSAIDs = non-steroidal antiinflammatory drugs
TCAs = tricyclic antidepressants

อ้างอิง: Rawlins & Thomas: In Davie's Textbook of Adverse Drug Reaction, 5th ed.1998.

การแพ้ยา vs อาการคล้ายการแพ้ยา

Immune mediated, True allergy

- Humoral immunity (Type I, II, III) มีการสร้าง antibody
- Cell mediated immunity (Type IV) มีการกระตุ้นให้เกิด sensitized T lymphocyte
- มีความจำเพาะกับ allergenic molecule หนึ่ง

เกิดปฏิกิริยาข้ามกับยาอื่นที่มี
โครงสร้างทางเคมี
คล้ายกับส่วนที่แพ้

Non-immune mediated, Pseudoallergy, PI concepts

- ไม่มีการสร้าง antibody
- ไม่มี sensitized T lymphocyte
- ยาหรือ metabolite กระตุ้นให้ปล่อยสารที่ทำให้เกิดอาการเหมือนการแพ้ยา
- กระตุ้นโดยตรงจากตัวยาหรือ metabolite
- กระตุ้นโดยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา
- กระตุ้นโดยคุณสมบัติกายภาพ อาทิ osmolarity สูง เช่น radio contrast media

เกิดปฏิกิริยาข้ามกับยาอื่นที่มี
คุณสมบัติหรือฤทธิ์ทาง
เภสัชวิทยาคล้ายกัน

หมายเหตุ: PI = Pharmacological interaction with immune receptors

Pseudoallergic reactions

anaphylactoid, bronchospasm, urticaria, angioedema ที่ไม่เกี่ยวข้องกับ IgE มีกลไก 2 แบบ ดังนี้

1 Mast cell activation related pseudoallergy

- ยาระตุ้นให้ mast cells หรือ basophil หลั่ง mediators (histamine, tryptase, etc.) โดยไม่มีการกระตุ้นของระบบภูมิคุ้มกัน
- อาการคล้ายการแพ้ Type I
- ตัวอย่างยา: ยากลุ่ม opioids, NSAIDs, vancomycin, rocuronium

2 Complement activation related pseudoallergy (CARPA)

- ยาระตุ้นระบบ complements ให้ปล่อย primary mediator (anaphylatoxin) ซึ่งจะไปจับ secretory cells ให้หลั่ง secondary mediators อาทิ histamine, tryptase
- อาการคล้ายการแพ้ Type I
- ตัวอย่างยา: iron-dextran, dextran, liposomal drugs, radiocontrast media

หมายเหตุ: NSAIDs = non-steroidal antiinflammatory drugs

อ้างอิง: Zhang B et al. Pharmacology 2008;101:104-110; Zebani J, Toxicology 2005 (216):106-12; Macdougall IC, Vernon K. Am J Nephrol 2017;45:60-62.

PI concepts

(Pharmacological interaction with immune receptors)

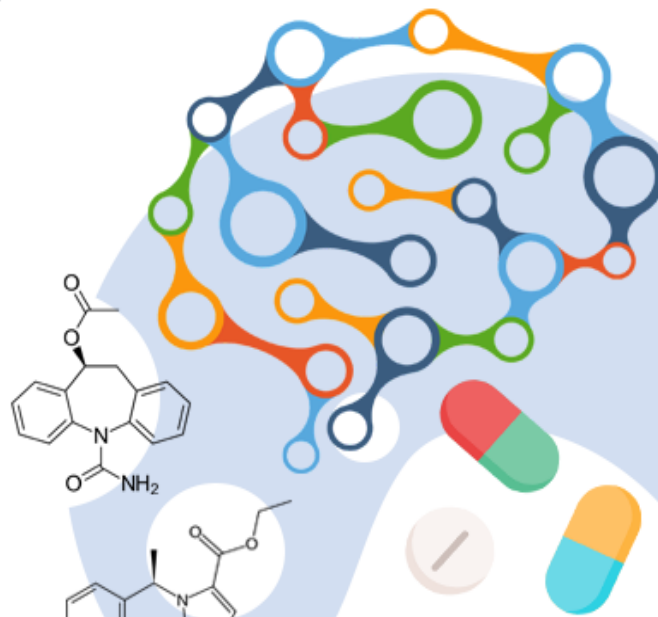
- ยากับกับ T cell receptor (TCR) และกระตุ้น T cells โดยตรง ไม่ต้องถูกกระตุ้นด้วยยานั้นมาก่อน โดยโครงสร้างยาอาจ fit กับ pocket ของโปรตีนบน HLA/T cell receptor
- อาการคล้ายการแพ้แบบ immune reactions type IV อาทิ maculopapular exanthema, Stevens-Johnson-Syndrome, toxic epidermal necrolysis, hepatitis
- ส่วนใหญ่พบในการใช้ยาขนาดสูง
- ตัวอย่างยา: ยากลุ่ม sulfonamides, ciprofloxacin, lidocaine, lamotrigine, carbamazepine, radio contrast media

อาจมี cross reactivity ได้ หากโครงสร้างที่ fit กับ pocket คล้ายกัน

หมายเหตุ: HLA = human leukocyte antigen

อ้างอิง: Pichler J & Hausmann O, 2016.

Anticonvulsant hypersensitivity syndrome (AHS)



วิทยากร: ศด.ดร.ภญ.โพยม วงศ์ภูวรักษ์, ศด.ภก.วิบูล วงศ์ภูวรักษ์
ภญ.จันทิมา โยธาพิทักษ์, ภญ.จารุณี วงศ์วัฒนาเสถียร

Anticonvulsant hypersensitivity syndrome (AHS)

จัดเป็น serious, non-dose-related adverse drug reaction ที่มี incidence เท่ากับ 1:1,000-1:10,000 สำหรับยากลุ่ม arene oxide-producing anticonvulsants ขณะที่ mortality rate ประมาณ 50%

Onset: 1-8 สัปดาห์ (12 สัปดาห์) หลังได้รับยา

Classic triad

Fever (87%)

Rash (94%)

Internal organ involve*

* Internal organ involve: hepatitis (51%), hematologic abnormality (51%)
62% of reactions involved เกิดขึ้นมากกว่า 2 อวัยวะ

มักเริ่มด้วยมีไข้ มีผื่น (maculopapular, exfoliative dermatitis, erythroderma, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis-type IV hypersensitivity)
อาจมี periorbital & facial oedema (บวมรอบดวงตาและใบหน้า)

absolute eosinophil count $> 1,500/\text{mm}^3$ lead to multiple organ failure

Treatment of anticonvulsant hypersensitivity syndrome

Supportive: hydration, antihistamines, topical steroids

กรณี severe/systemic involve: อาจให้ oral & IV steroids

No randomized, controlled trials to prove that steroids shorten duration or affect morbidity or mortality.

Intravenous immune globulin

limited to severe cases where Kawasaki disease or idiopathic thrombocytopenic purpura cannot be ruled out

Alternative anticonvulsants (พิจารณาตามชนิดของการชักร่วมด้วย)

1 Benzodiazepines

สามารถถูกกำจัดได้หลาย pathway ทำให้แม่โครงสร้างมีกลุ่ม aromatic แต่ความเสี่ยงต่อการเกิด arene oxide ต่ำมาก

2 Valproic acid แต่ไม่ควรให้ระหว่าง acute/recovery phase

- ยามีผลต่อดับด้วย
- ลดการขับ carbamazepine epoxide hydrolase เพิ่มพิษต่อดับ
- ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของ phenobarbital เพิ่มจาก 4 เป็น 6 วัน
- ผู้ป่วยที่เกิด anticonvulsant hypersensitivity syndrome (AHS) บางรายอาจเกิด rash ด้วย เมื่อได้รับ valproic acid

3 Gabapentin

ใช้กรณีที่ให้ valproic acid แล้วเกิดผื่น

4 Second-generation antiepileptics

เช่น tiagabine HCl, topiramate, levetiracetam
มี incidence ทำให้เกิดผื่นและไข้ต่ำ

Contrast media cross allergy



วิทยากร: ศด.ดร.ภญ.โพยม วงศ์ภูวรักษ์, ศด.ภก.วิบูล วงศ์ภูวรักษ์
ภญ.จันทิมา โยธาพิทักษ์, ภญ.จารุณี วงศ์วัฒนาเสถียร

Iodinated contrast media (ICM)

โครงสร้างหลักเป็น 2,4,6 tri-iodinated phenyl ring

ประเภทตาม osmolality

- 1 **high-osmolality contrast media (HOCM)**
osmolality 5-8 เท่าของพลาสมา
เกิด ADR 5-12% และเกิด anaphylactoid reaction ง่าย
- 2 **low-osmolality contrast media (LOCM)**
osmolality 2-3 เท่าของพลาสมา
- 3 **isoosmolality contrast**
osmolality เท่ากับพลาสมา

Nonionic dimer โมเลกุลใหญ่ไม่แตกตัว มี osmolality น้อยกว่า **ionic monomer**
“ICM ที่มี iodine content เท่ากัน สารที่เป็น ionic monomer
มี osmolality สูงกว่า non-ionic dimer 5-7 เท่า”

ตัวอย่าง ionizable ICM

- monomer: urografin, sod-meg diatrizoate, metrizoate isopaque
- dimer: ioxaglate

ตัวอย่าง nonionizable ICM

- monomer: iopromide, iohexol, iversol, iopamidol
- dimer: iodixanol, iotrolan

Hypersensitivity mechanism of iodinated contrast media

1 Immediate reaction: onset ภายใน 1 ชั่วโมง

1.1 True allergy: IgE-mediated (Type I reaction)

1.2 Pseudoallergy: osmolality ของ iodinated contrast media (ICM) หรือตัว ICM เองกระตุ้นระบบ complements ให้ปล่อย anaphylatoxin และ anaphylatoxin กระตุ้น mast cells, basophils หลัง mediators อาทิ histamine, tryptase ทำให้เหมือนการแพ้ Type I reaction

2 Late reaction

2.1 True allergy: T-cell mediated (Type IV reaction)
onset > 1 ชั่วโมง

2.2 PI concept: อาทิ iomeprol, iohexol ลักษณะการแพ้ อาจเป็น

- แพ้ยาตัวเดียว
- แพ้ยาหลายตัวที่มีโครงสร้างคล้ายกัน
- แพ้ยาหลายตัวที่มีโครงสร้างต่างกัน (pseudoallergy)

Cross allergy of radiocontrast media โครงสร้างหลักคล้ายกันจึงมีโอกาสแพ้ข้ามกันได้สูง

Group A

มี side chain ร่วมกันคือ N-(2,3-dihydroxypropyl carbamoyl)
ยกเว้น ioxitalamate

- Ioxitalamate (IM)
- Iodixanol (NID)
- Ioversol (NIM)
- Iopamidol (NIM)
- Iomeprol (NIM)
- Iohexol (NIM)
- Iopromide (NIM)

Group B

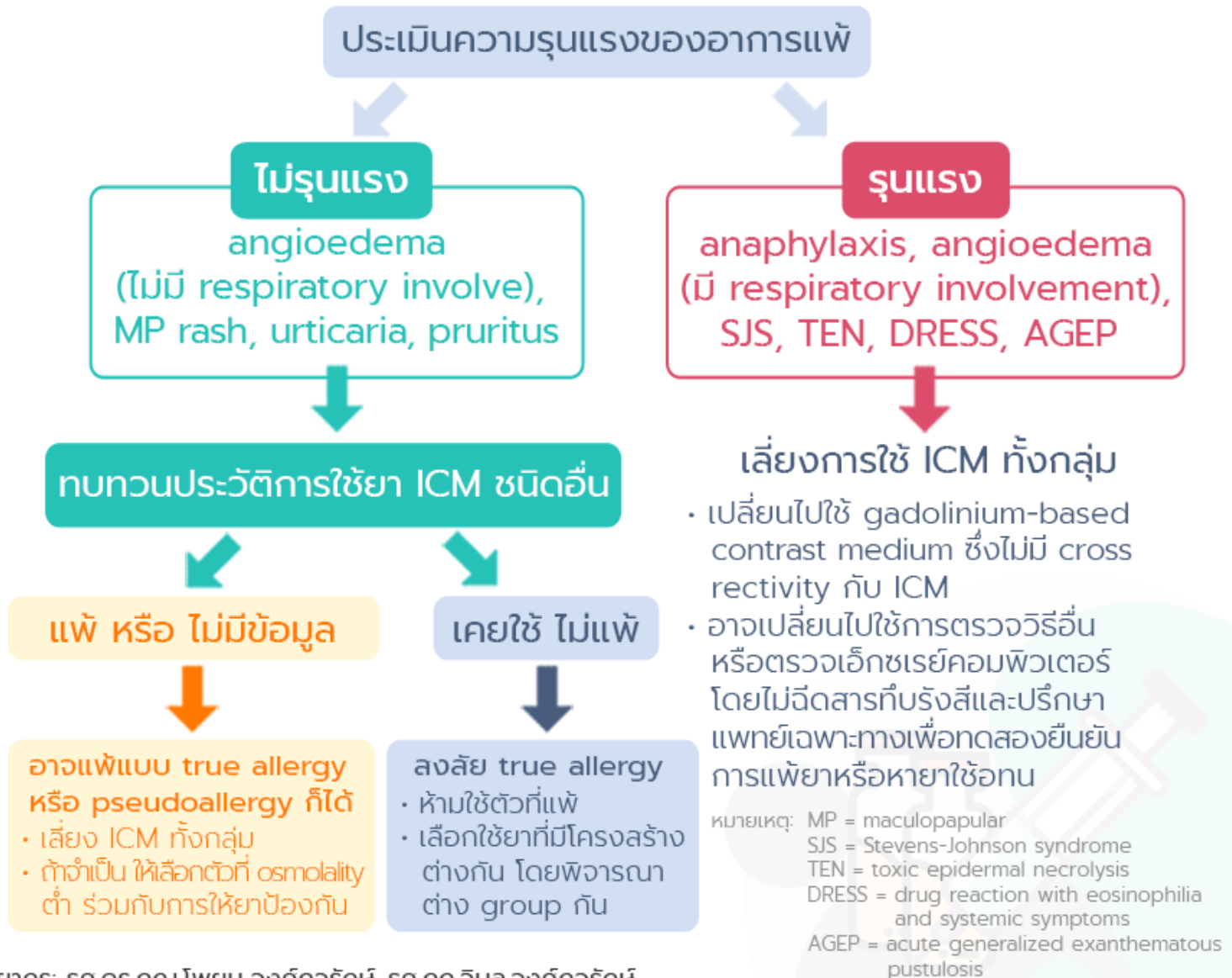
- Iobitridol (NIM)
- Ioxaglate (ID)

Group C

Amidotrizoate (IM)

หมายเหตุ: IM = ionic monomer
ID = ionic dimer
NIM = nonionic monomer
NID = nonionic dimer

Approach to patient with suspected iodinated contrast media (ICM) allergy



วิทยากร: รศ.ดร.ภญ.ไพยม วงศ์ภูวรักษ์, รศ.ภก.วิบูล วงศ์ภูวรักษ์
ภญ.จันทิมา โยธาพิทักษ์, ภญ.จารุณี วงศ์วัฒนาเสถียร

อ้างอิง: Lerondeau B et al, 2016.
แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยที่มีการแพ้ชนิดรุนแรง พ.ศ.2560

การประเมินอาการ ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา อย่างเป็นระบบ



การประเมินพื่น adverse drug reaction อย่างเป็นระบบ กรณี active case

- เริ่มจากการคิดที่เป็นระบบ
- หาความสัมพันธ์ระหว่าง onset ของอาการกับยาที่ใช้: ยาที่สงสัย
- หาสาเหตุอื่นที่เป็นไปได้: โรคร่วม, ยาร่วม, co-incidence
- อาการภายหลังหยุดยา
- อาการเมื่อให้ยาเข้าไปใหม่

ความรู้ที่จำเป็นในการประเมิน adverse drug reaction (ADR)

ความรู้พื้นฐาน ที่จำเป็นเกี่ยวกับ ADR

- นิยาม ความหมาย
- กลไกการเกิด
- ลักษณะของ ADR
- ข้อมูลที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยเกิด ADR
- สาเหตุอื่นที่อาจเป็นไปได้

ความรู้พื้นฐาน ที่จำเป็นเกี่ยวกับ โรคของผู้ป่วย

- โรคของผู้ป่วยมีอาการแสดงอย่างไร
- โรคของผู้ป่วยทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบนี้ได้หรือไม่

ความรู้พื้นฐาน ที่จำเป็นเกี่ยวกับ ยาที่ผู้ป่วยได้รับ

- ยาทำให้เกิดอาการแบบนี้ได้ไหม
- กลไกการเกิด

ความรู้ เกี่ยวกับการใช้ algorithm

- เมื่อไรจะใช้
- ความหมายของแต่ละข้อประเมิน

การประเมิน adverse drug reaction อย่างเป็นระบบ

1 หาข้อมูลที่จำเป็น

แหล่งข้อมูล

- ผู้ป่วยและญาติ
- แพทย์ พยาบาล สหวิชาชีพที่ดูแลผู้ป่วย
- เวชระเบียน/OPD card
- สถานพยาบาลอื่นที่ผู้ป่วยรับการรักษาประจำ

ข้อมูลที่ต้องการ

- อาการแสดง
- เวลาที่เริ่มเกิดอาการ
- ยาที่ได้รับก่อนเกิดอาการ
- อาการหลังหยุดยา
- ประวัติโรคประจำตัว
- ประวัติการแพ้ยา อาหาร สารเคมี
- ประวัติการใช้ยาในอดีต

อาการแสดงของ adverse drug reaction

- อาการทางคลินิกที่ผิดปกติ เห็นชัดเจน: ผื่น, ตัวเหลือง ตาเหลืองจากตับอักเสบ
- ความผิดปกติของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การเพิ่มของ BUN/Cr

การเพิ่มของ INR, PT, PTT

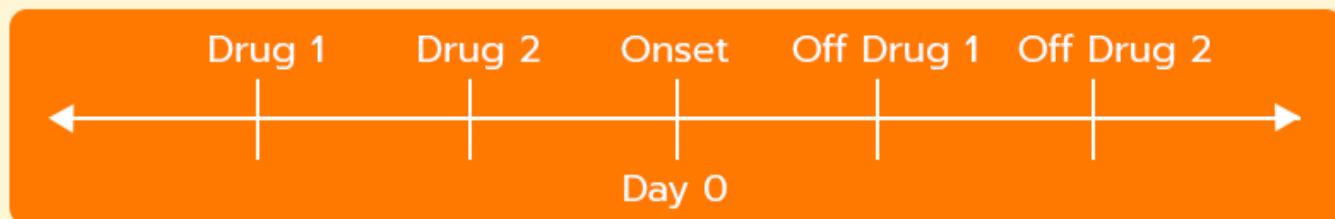
การลดลงของ platelet

การเพิ่มขึ้นของ liver enzyme, bilirubin

หมายเหตุ: OPD = oute-patient-department
BUN = blood urea nitrogen
Cr = creatinine
INR = international normalized ratio
PT = prothrombin time
PTT = partial thromboplastin time

การประเมิน adverse drug reaction อย่างเป็นระบบ

2 สร้าง time-line หายาที่สงสัย



- ใช้ onset เป็นจุดเริ่ม หายาที่ใช้ก่อน บันทึกยาที่ผู้ป่วยรับประทานตามลำดับเวลา
- บันทึกอาการบนเส้นเวลา
- บันทึกการรักษา dechallenge ? rechallenge ? อาการภายหลังหยุดยา

3 หาสาเหตุอื่นที่อาจเป็นไปได้

แนวทางการสืบค้นข้อมูล

- เริ่มจากยาที่สงสัย หาข้อมูลว่าทำให้เกิดอาการที่พบได้หรือไม่
- เริ่มจากอาการไม่พึงประสงค์ ค้นข้อมูลว่าอาการนั้นเกิดจากสาเหตุใดได้บ้าง
- เริ่มจากโรคที่ผู้ป่วยเห็นอยู่ ว่าทำให้เกิดอาการนั้นได้หรือไม่

การประเมิน adverse drug reaction อย่างเป็นระบบ

4 ประเมินด้วย algorithm

- ใช้ algorithm เมื่อสงสัยแพ้ยา
- ตัวอย่าง algorithm: Naranjo's, WHO's criteria

การใช้ algorithm ในการประเมิน adverse drug reaction

- ไม่มี algorithm ที่ดีที่สุดต่างมีจุดอ่อนของตนเอง
- เป็นเพียงเครื่องมือ ผลที่ได้รับเพียงแค่บอกความสัมพันธ์: ส่วนใหญ่ทำได้แค่ probable
- ต้องเข้าใจในทุกข้อคำถามของ algorithm
- ผลจาก algorithm ไม่ได้มีผลต่อการตัดสินใจให้การรักษาผู้ป่วย
- ไม่จำเป็นต้องใช้ algorithm ในทุกเคส

5 ให้คำแนะนำ ออกบัตรแพ้ยา/บัตรเตือนเรื่องยา

- ให้ข้อมูลและคำแนะนำสหวิชาชีพเพื่อการจัดการผู้ป่วย ให้คำแนะนำผู้ป่วย
- กรณีอาการข้างเคียงไม่รุนแรง: ปรับลดขนาดยา, ปรับเวลาในการรับประทานยา, เปลี่ยนใช้ยาที่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงน้อยกว่า
- กรณีแพ้ยา: หยุดยา หรือเปลี่ยนยาโดยควรเลือกยาที่มีโครงสร้างต่างกัน หรือไม่มีรายงานการแพ้ข้ามกัน, แนะนำให้ยารักษาอาการแพ้, ออกบัตรแพ้ยา

บัตรแพ้ยา/บัตรเตือนเรื่องยา

สิ่งที่ควรทำ

- เขียนชื่อ-นามสกุล HN ที่อยู่ผู้ป่วย
- เขียนชื่อยาที่สงสัยทั้งภาษาไทย และภาษาอังกฤษ
- เขียน adverse drug reaction terminology ระบุว่าเป็น side effect หรือ drug allergy
- ระบุผลการประเมิน probability
- ระบุคำแนะนำและคำเตือนที่เหมาะสม
- ออกบัตรใหม่ให้ผู้ป่วยกรณีบัตรเดิมชำรุดหรือหาย

สิ่งที่ไม่ควรทำ

- ไม่ควรมีบัตรหลายใบ หลายแบบ
- ไม่ควรออกบัตรใหม่ ถ้าผู้ป่วยมีบัตรเดิม แพ้ยาใหม่ให้เขียนในใบเดิม
- ไม่ออกบัตรถ้าไม่สงสัยแพ้ยา
- ไม่ออกบัตรถ้าไม่สงสัยแพ้ยา
- ไม่ออกบัตรโดยไม่ทราบชื่อยา
- ไม่ออกบัตรถ้าผู้ป่วยยังใช้ยาต่อได้
- ไม่ออกบัตรเพียงเพราะผู้ป่วยขอ โดยไม่ผ่านการประเมิน

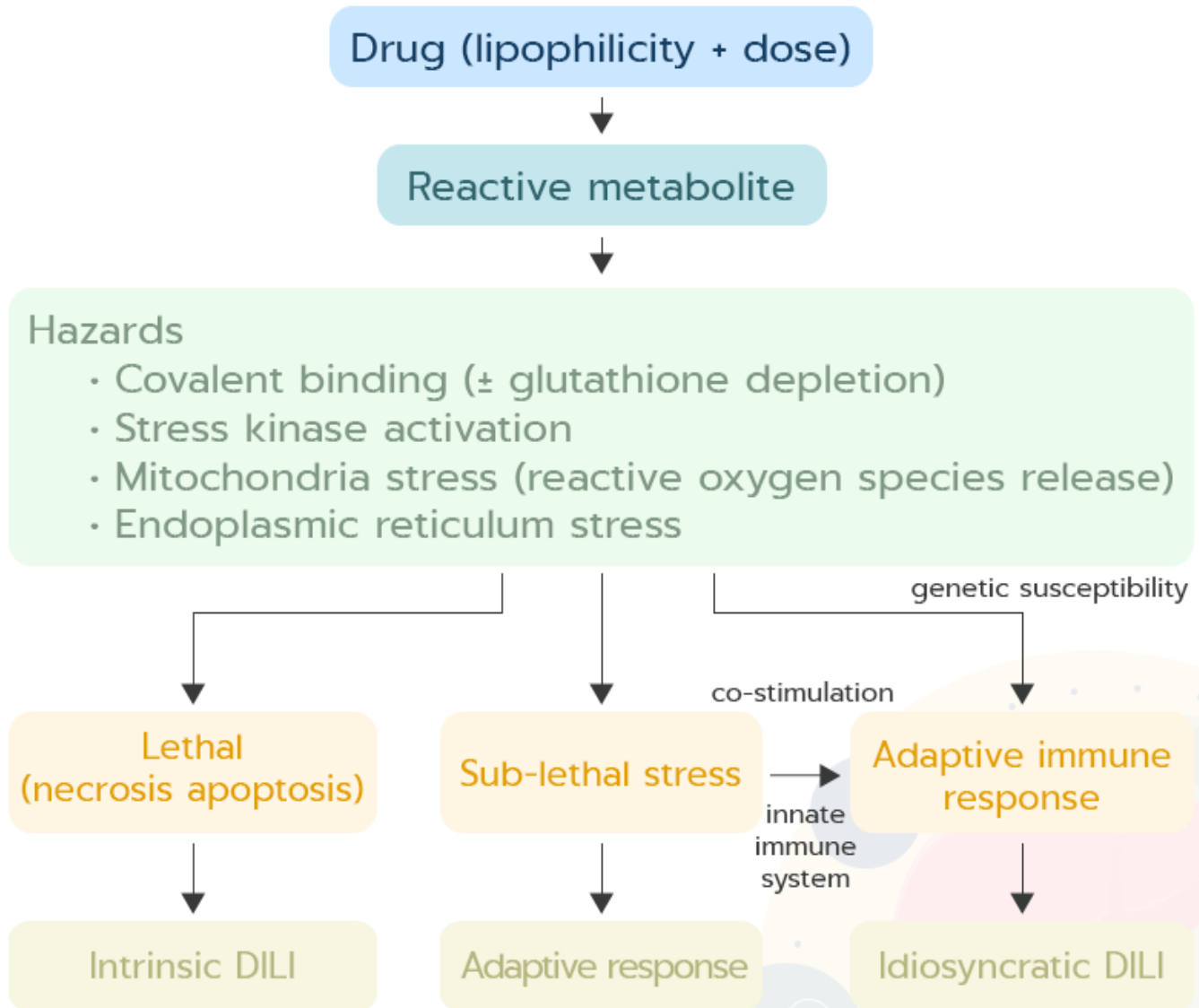
แนวทางการส่งมอบบัตรแพ้ยา/บัตรเตือนเรื่องยา

- อธิบายให้ผู้ป่วยทราบว่าความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยเป็นอาการข้างเคียงหรืออาการแพ้ยา
- แจ้งชื่อยาที่สงสัยว่าอาจเป็นสาเหตุของ adverse drug reaction ให้กับผู้ป่วย และ/หรือ ญาติ (กรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถดูแลตัวเองได้)
- แนะนำให้ผู้ป่วย และ/หรือ ญาติ (กรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถดูแลตัวเองได้) จดจำชื่อยา โดยให้ฝึกออกเสียงชื่อยา
- อธิบายความสำคัญและประโยชน์ของ “บัตรแพ้ยา/บัตรเตือนเรื่องยา”

Drug-induced liver disease: basic and practical issues for patient management



Drug-induced liver disease (DILI)



อาการแสดงของ Drug-induced liver disease (DILI)

- อ่อนเพลีย
- จุกแน่นใต้ชายโครงขวา
- ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ
- ปวดตามข้อ
- ตัวเหลือง ตาเหลือง
- คลื่นไส้
- อาเจียน
- เบื่ออาหาร
- ท้องเสีย
- ปัสสาวะสีเข้ม

อาการเหล่านี้มักไม่ใช่อาการจำเพาะ ดังนั้นการจะพิจารณาถึง DILI จำเป็นต้องมีหลาย ๆ อาการเกิดขึ้นพร้อม ๆ กัน และจำเป็นต้องยืนยันด้วยค่าทางห้องปฏิบัติการ

Liver function test

- Synthetic function: albumin, prothrombin time (PT), platelet
- Hepatocyte injury: aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)
- Cholestasis: bilirubin, alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT)

ค่าทางห้องปฏิบัติการและระดับความรุนแรงของการเกิด Drug-induced liver disease (DILI)

United States DILI Network

1 - Mild	ระดับ ALT และ/หรือ ALP เพิ่มขึ้น แต่ TBL <2.5 mg/dL และ INR <1.5
2 - Moderate	ระดับ ALT และ/หรือ ALP เพิ่มขึ้น แต่ TBL ≥2.5 mg/dL และ INR ≥1.5
3 - Moderate to severe	ระดับ ALT, ALP, TBL และ/หรือ INR เพิ่มขึ้น และต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลจาก DILI
4 - Severe	ระดับ ALT และ/หรือ ALP เพิ่มขึ้น และ TBL ≥2.5 mg/dL และเข้าเกณฑ์อย่างน้อย 1 ข้อ ต่อไปนี้: <ul style="list-style-type: none"> • Hepatic failure (ค่า INR >1.5, มีภาวะ ascites หรือ encephalopathy • การทำงานของอวัยวะอื่น ๆ ล้มเหลวอันเป็นผลมาจาก DILI
5 - Fatal	เสียชีวิตหรือได้รับการปลูกถ่ายตับอันเป็นผลมาจาก DILI

International DILI Expert Working Group

1 - Mild	พบการเพิ่มขึ้นของ ALT ≥5 เท่า หรือ ALP ≥2 เท่า และ TBL <2 เท่าของ ULN
2 - Moderate	พบการเพิ่มขึ้นของ ALT ≥5 เท่า หรือ ALP ≥2 เท่า และ TBL >2 เท่าของ ULN หรือมีอาการตับอักเสบ (symptomatic hepatitis)
4 - Severe	พบการเพิ่มขึ้นของ ALT ≥5 เท่า หรือ ALP ≥2 เท่า และ TBL >2 เท่าของ ULN หรือมีอาการตับอักเสบ และเข้าเกณฑ์อย่างน้อย 1 ข้อต่อไปนี้: <ul style="list-style-type: none"> • INR ≥1.5 • มีภาวะ ascites หรือ encephalopathy ซึ่งมีระยะเวลาของโรคมานี้ไม่เกิน 26 สัปดาห์ และยังไม่พบภาวะตับแข็ง • การทำงานของอวัยวะอื่น ๆ ล้มเหลวอันเป็นผลมาจาก DILI
5 - Fatal/transplantation	เสียชีวิตหรือได้รับการปลูกถ่ายตับอันเป็นผลมาจาก DILI

หมายเหตุ: ALT = alanine transferase; ALP = alkaline phosphatase; TBL = total bilirubin; INR = international normalized ratio; ULN = upper limit of normal

Drug-induced liver disease (DILI) phenotype

$$R \text{ value} = \frac{(\text{ALT} \div \text{ULN}^* \text{ ALT})}{(\text{ALP} \div \text{ULN}^* \text{ ALP})}$$

* ULN = upper limit of normal
ยึดตามค่าที่กำหนดโดยห้องปฏิบัติการของแต่ละโรงพยาบาล

Cholestatic injury

$$R \leq 2$$

ตัวอย่างยาที่อาจเป็นสาเหตุ

- Amoxicillin-Clavulanate
- Androgens
- Cephalosporins
- Chlorpromazine
- Erythromycin
- Flucloxacillin
- Oral contraceptives
- Penicillins
- Sulfonamides
- Terbinafine

Mixed injury

$$2 < R < 5$$

ตัวอย่างยาที่อาจเป็นสาเหตุ

- Carbamazepine
- Lamotrigine
- Phenytoin
- Sulfonamides

Hepatocellular injury (cytotoxic injury)

$$R \geq 5$$

ตัวอย่างยาที่อาจเป็นสาเหตุ

- Diclofenac
- Disulfiram
- Efavirenz
- Fenofibrate
- Isoniazid
- Lamotrigine
- Minocycline
- Nevirapine
- Nitrofurantoin
- Pyrazinamide
- Rifampicin

หมายเหตุ: ALT = alanine transferase
ALP = alkaline phosphatase

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด Drug-induced liver disease (DILI)

สำหรับใช้ประกอบการประเมินความเป็นสาเหตุ (causality assessment)
ของการเกิด DILI

Host factors

- Age
- Sex
- Pregnancy
- Malnutrition
- Obesity
- Diabetes mellitus
- Comorbidities including underlying liver disease
- Indications for therapy
- Genetic

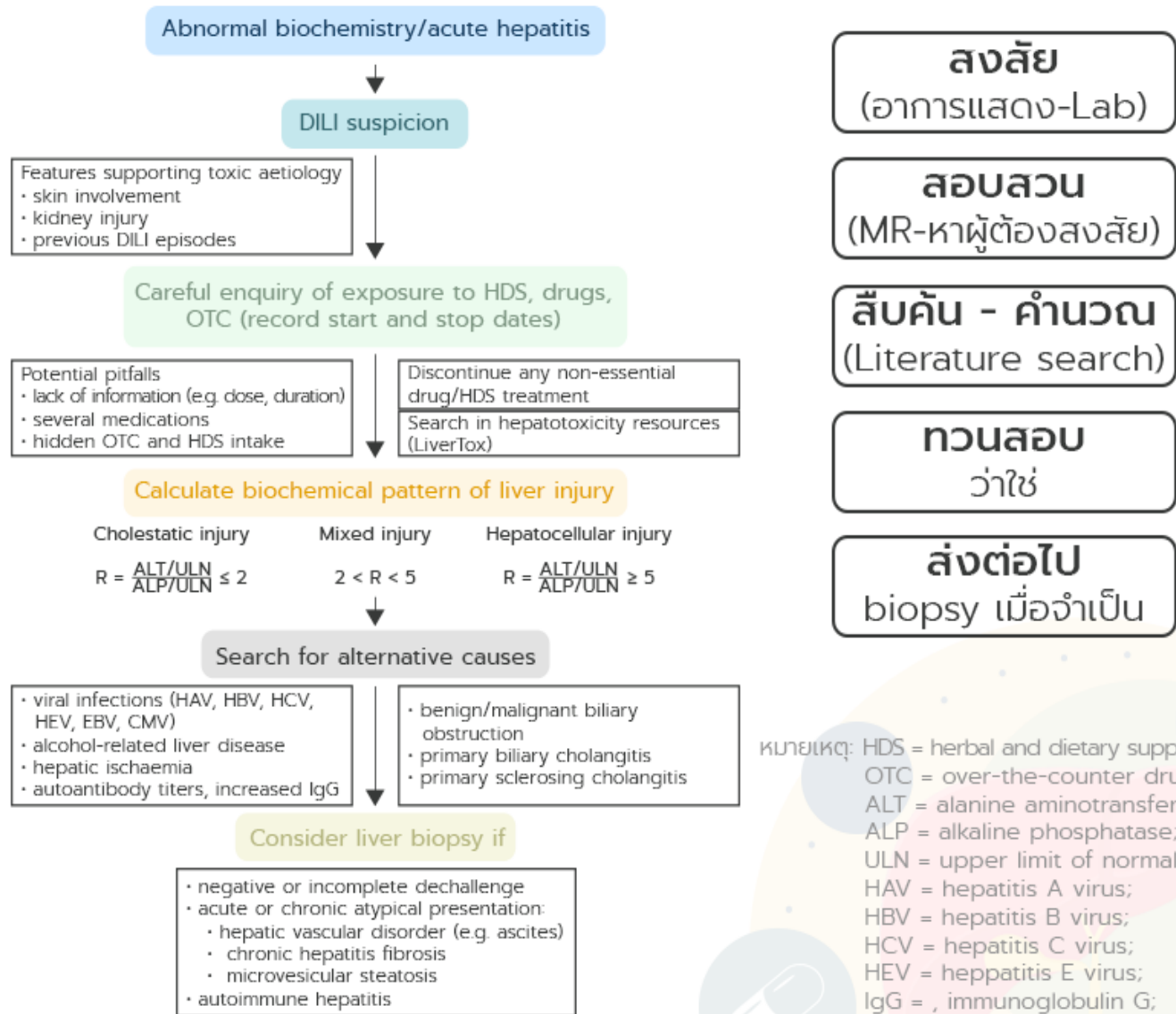
Environmental factors

- Smoking
- Alcohol consumption
- Infection and inflammatory episodes

Drug-related factors

- Daily dose
- Metabolic profile (lipophilicity and reactive metabolites)
- Class effect and cross-sensitization
- Drug interactions and polypharmacy

Stepwise approach to Drug-induced liver disease (DILI) diagnosis



หมายเหตุ: HDS = herbal and dietary supplements;
 OTC = over-the-counter drugs;
 ALT = alanine aminotransferase;
 ALP = alkaline phosphatase;
 ULN = upper limit of normal;
 HAV = hepatitis A virus;
 HBV = hepatitis B virus;
 HCV = hepatitis C virus;
 HEV = hepatitis E virus;
 IgG = immunoglobulin G;
 MR = medication reconciliation

Drug-induced cardiovascular diseases: basic and practical issues for patient management (1)



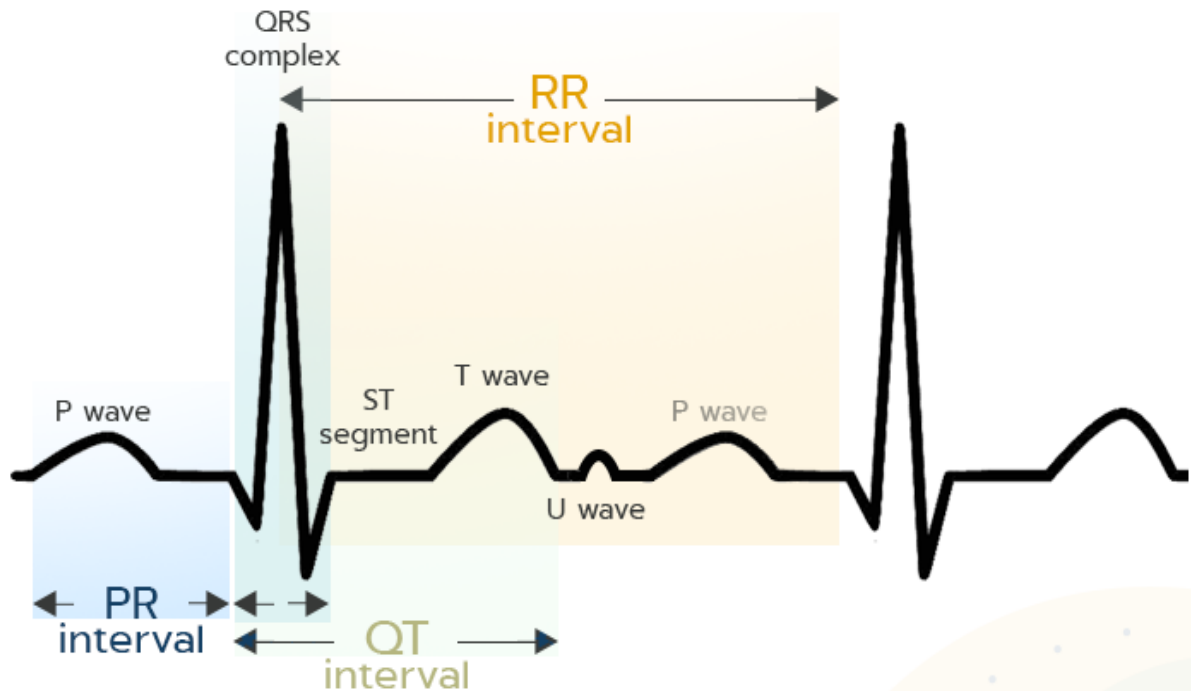
Electrocardiogram (ECG)

P wave
atrial
depolarization

QRS complex
ventricular
depolarization

ST-T wave
ventricular
repolarization

U wave
after ventricular
depolarization



PR interval

onset of atrial depolarization (beginning of P wave) to onset of ventricular depolarization (beginning of Q wave)

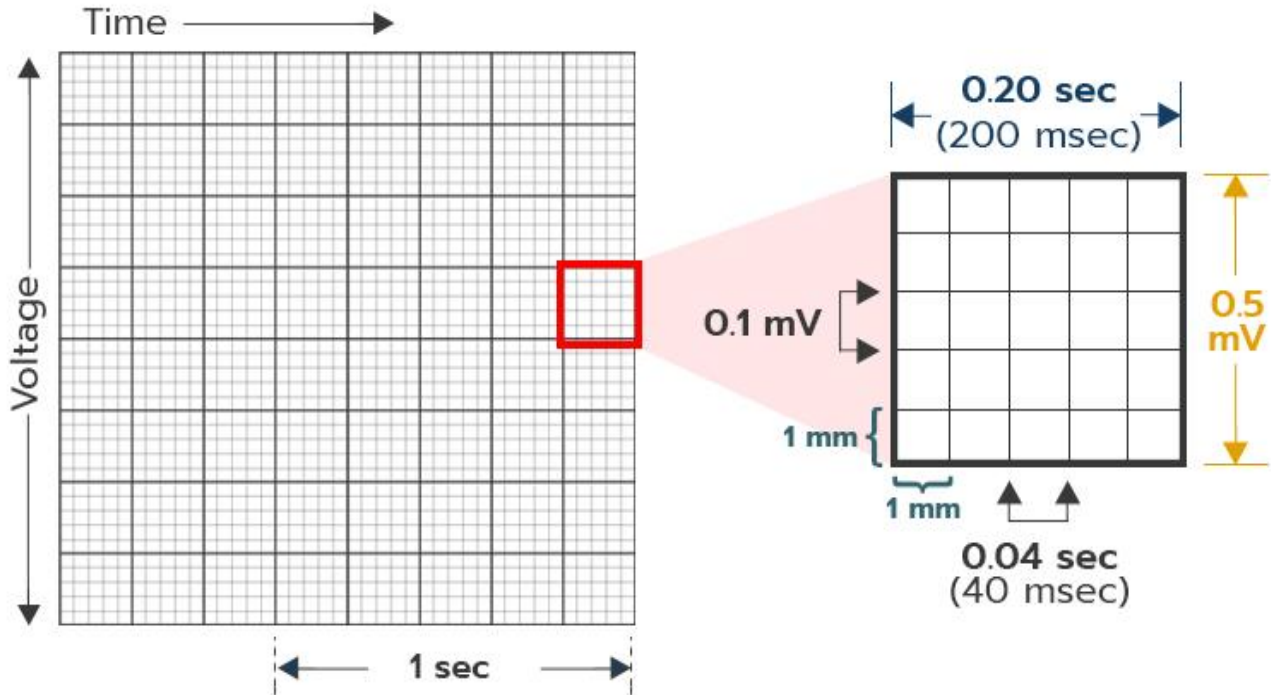
QT interval

duration of ventricular depolarization and repolarization

RR interval

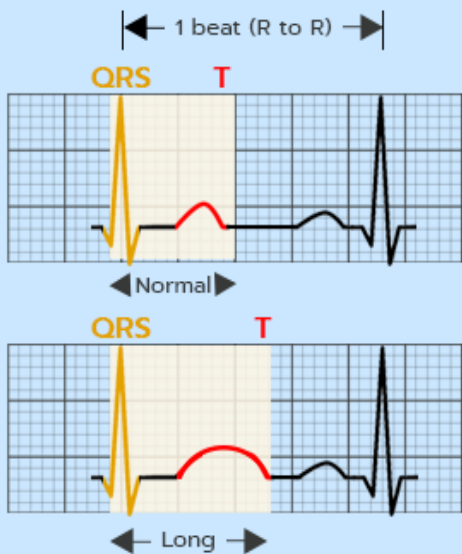
duration of ventricular cardiac cycle (an indicator of ventricular rate)

Electrocardiogram (ECG) interpretation



Drug-induced QT prolongation and Torsades de Pointes

QT prolongation



Corrected QT (QTc)

• Bazett's formula

$$QTc_B = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Best when HR between 60 and 100 beats/min

• Friderica's formula

$$QTc_F = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

Best when HR outside normal range

Normal QTc

≤430 ms (male)

≤450 ms (female)

Prolonged QTc

>440 (450) ms (male)

>460 (470) ms (female)

หมายเหตุ: RR interval = 60/HR

Prolonged QTc

Risk of arrhythmia increases significantly beyond 500 msec or increase from baseline > 60 msec

Tosades de Pointes (polymorphic ventricular tachycardia)

Sudden cardiac death

Drug-induced QT prolongation and Torsades de Pointes

Common drugs known to cause Torsades de Pointes

- Antiarrhythmics: disopyramide, procainamide, quinidine, sotalol
- Macrolides: azithromycin, clarithromycin, erythromycin
- Fluoroquinolones: ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin
- Antifungals: fluconazole, ketoconazole, pentamidine, voriconazole
- Antipsychotics: haloperidol, thioridazine, ziprasidone
- Antidepressants: citalopram, escitalopram
- Antiemetics: dolasetron, droperidol, granisetron, ondansetron
- Opioids: methadone
- Miscellaneous: cocaine, cilostazol, donepezil

Risk factors of drug-induced QT prolongation

- Age > 65 years
 - Female gender
 - Congenital long QT syndrome
 - Heart failure
 - Recent cardioversion
 - Hepatic dysfunction
 - Impaired renal/hepatic function
 - Thyroid disorders (more common with hypothyroid)
- Potentially modifiable**
- Hypomagnesemia
 - Hypokalemia
 - Hypocalcemia (rarely)
 - Bradycardia
 - Concomitant use >1 drug that prolong QT interval

Role of pharmacist

- เฝ้าระวังการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง

- พิจารณา baseline electrocardiogram (ECG) ก่อนเริ่มยา
- หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่อาจเกิด drug interaction

- เตือนผู้ป่วยถึงอาการแสดงของ Torsades de Pointes (TdP)

- Light-headed
- Dizzy
- Palpitations
- Transient shortness of breath

ถ้าพบอาการผิดปกติ ให้ปรึกษาแพทย์โดยด่วน

Tisdale risk score: assess risk for developing TdP

Risk factor	Points	Risk score category	Risk score
Age ≥ 68 years	1	Low	< 7
Female gender	1		
Loop diuretics	1		
Serum K < 3.5 mEq/L	2	Moderate	7-10
Presenting QTc ≥ 450 msec	2		
Acute myocardial infarction	2		
Sepsis	3		
Heart failure	3	High	≥ 11
1 QTc prolonging drug	3		
≥ 2 QTc prolonging drugs (additional)	3		
Maximum risk score	21		

Moderate risk category:
 Sensitivity: 0.67
 Specificity: 0.88
 PPV: 0.55
 NPV: 0.88

High-risk category:
 Sensitivity: 0.74
 Specificity: 0.77
 PPV: 0.79
 NPV: 0.76

หมายเหตุ: PPV = Positive predictive value, NPV = Negative predictive value

Drug-induced cardiovascular diseases: basic and practical issues for patient management (2)



Drug-induced bradycardia

Resting
heart rate

< 60 bpm

Symptoms

- Fatigue
- Light-headedness
- Postural unsteadiness
- Vertigo
- Syncope or falls

Drugs that may cause bradycardia

Cardiovascular drugs

- Beta-blockers
- Verapamil, diltiazem
- Clonidine
- Digoxin
- Ivabradine

Non-cardiovascular drugs

- Serotonin reuptake inhibitors
- Acetylcholinesterase inhibitors
- Corticosteroids
- Fingolimod
- Lithium
- Methadone

Role of pharmacist

- ฝ้าระวังการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง
 - หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่อาจเกิด drug interaction
- เตือนผู้ป่วยถึงอาการแสดงของ bradycardia โดยเฉพาะอย่างยิ่งขณะเริ่มใช้ยา

ถ้าพบอาการผิดปกติ ให้ปรึกษาแพทย์โดยด่วน

Drug-induced tachycardia

Resting
heart rate

> 100 bpm

Symptoms

- Palpitations
- Hypotension
- Heart failure
- Shortness of breath
- Angina → myocardial infarction
- Shock

Drugs that may cause tachycardia

Sympathetic cardiac stimulation

- Sympathomimetics (pseudoephedrine)
- Anticholinergics

Decrease blood pressure → reflex tachycardia

- Alpha-blockers โดยเฉพาะอย่างยิ่งขณะเริ่มใช้ยา
- Dihydropyridine calcium channel blockers
- Vasodilators (nitrates, minoxidil)
- Phosphodiesterase-5 inhibitors (sildenafil, theophylline, milrinone)

Role of pharmacist

- ฝ้าระวังการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง
 - หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่อาจเกิด drug interaction
- เตือนผู้ป่วยถึงอาการแสดงของ tachycardia โดยเฉพาะอย่างยิ่งขณะเริ่มใช้ยา

ถ้าพบอาการผิดปกติ ให้ปรึกษาแพทย์โดยด่วน

Drug-induced hypertension

Drugs that may cause hypertension

Increase sympathetic activity

e.g. decongestants, caffeine, cocaine, antidepressants (TCA, SNRI)

Alteration in peripheral vascular tone

- Decrease production of vasodilators (nitric oxide, PGs)
- Increase secretion of vasoconstrictors from endothelial cells (thromboxane A, endothelin-1)
- Upregulation of AT-1 receptor
- Direct smooth muscle cells vasoconstriction

Alteration in Na⁺ homeostasis

e.g. NSAIDs, sex hormone, corticosteroids

Other drugs that can cause or worsen hypertension

- Ergotamine
- Sympathomimetics
- Monoamine oxidase (MAO) inhibitors
- Licorice (glycyrrhizic acid)
- Anticholinergics
- Alcohol excess

หมายเหตุ: TCA = tricyclic antidepressant, SNRI = serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors
PG = prostaglandin, AT-1 = angiotensin 1, NSAIDs = non-steroidal antiinflammatory drugs

Drug-induced heart failure

Drugs that may cause heart failure

Drugs cause sodium and fluid retention

Thiazolidinediones, DPP-4 inhibitors, NSAIDs, COX-2 inhibitors, sodium-containing preparation, corticosteroids

Drugs cause negative inotropic effect

- Calcium channel blockers ยกเว้น *amlodipine, felodipine*
- Antiarrhythmics โดยเฉพาะ class I และ III ยกเว้น *amiodarone*
- Itraconazole

Drug cause direct myocardial toxicity

- Anthracyclines (e.g. doxorubicin, epirubicin, mitoxantrone)
- Alkylating agents (e.g. cyclophosphamide, mitomycin)
- Antimetabolites (e.g. capecitabine, fluorouracil)
- Antimigraine agents (e.g. ergotamine, methysergide)
- Appetite suppressants (e.g. fenfluramine, sibutramine) [ถอนทะเบียนแล้ว]
- Infliximab (high dose: > 5 mg/kg)
- Itraconazole (high dose, long-term use)
- Interferon alpha-2
- Pergolide [ถอนทะเบียนแล้ว]
- Trastuzumab
- Clozapine
- Eterncept
- Interleukin-2
- Lithium

หมายเหตุ: DPP-4 = dipeptidyl peptidase 4, NSAIDs = non-steroidal antiinflammatory drugs
COX-2 = cyclooxygenase-2

Drug-induced pulmonary arterial hypertension (PAH)

Risk level of drugs and toxins induce PAH

Definite

- Aminorex
- Fenfluramine
- Dexfenfluramine
- Toxic rapeseed oil
- Benfluorex
- Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)*

Likely

- Amphetamines
- Dasatinib
- L-tryptophan
- Methamphetamines

Possible

- Cocaine
- Phenylpropanolamine
- St. John's wort
- Amphetamine-like drugs
- Interferon-alpha and Interferon-beta
- Alkylating agents* (mitomycin C, cyclophosphamide)

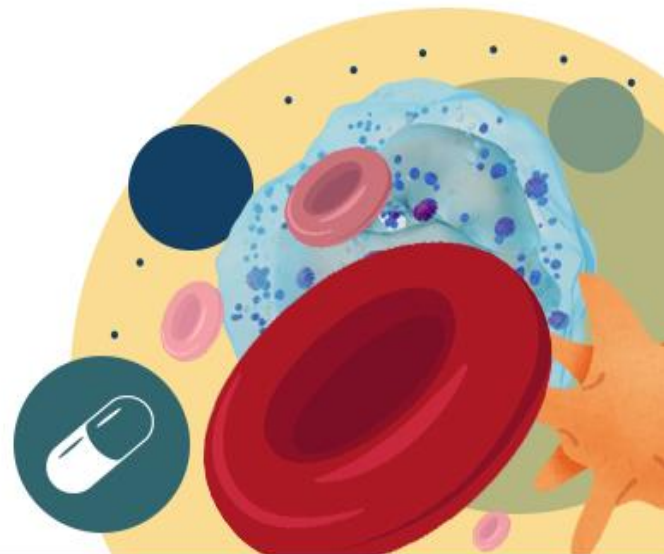
* increased risk of persistent pulmonary hypertension in the newborns of mothers with intake of SSRIs

+ possible causes of pulmonary veno-occlusive disease

Drugs that can lead to or exacerbate PAH

- Appetite suppressants (fenfluramine, dexfenfluramine)
- Catecholamine/serotonergic agents (cocaine, amphetamine, methamphetamine, SSRIs)
- L-tryptophan
- Toxic rapeseed oil

Drug-induced hematologic disorders



Drug-induced thrombocytopenia (DITP)

- Develops within hours of drugs exposure if the patient has been previously exposed to the drug
- Generally within one to two weeks of exposure
- Resolve within five to seven days of drug discontinuation
- Confirmation by detection of drug-dependent antibodies if DITP

Terminology	mild	moderate	severe	very severe
Platelet ($10^9/L$)	50-150	30-50	10-30	< 10

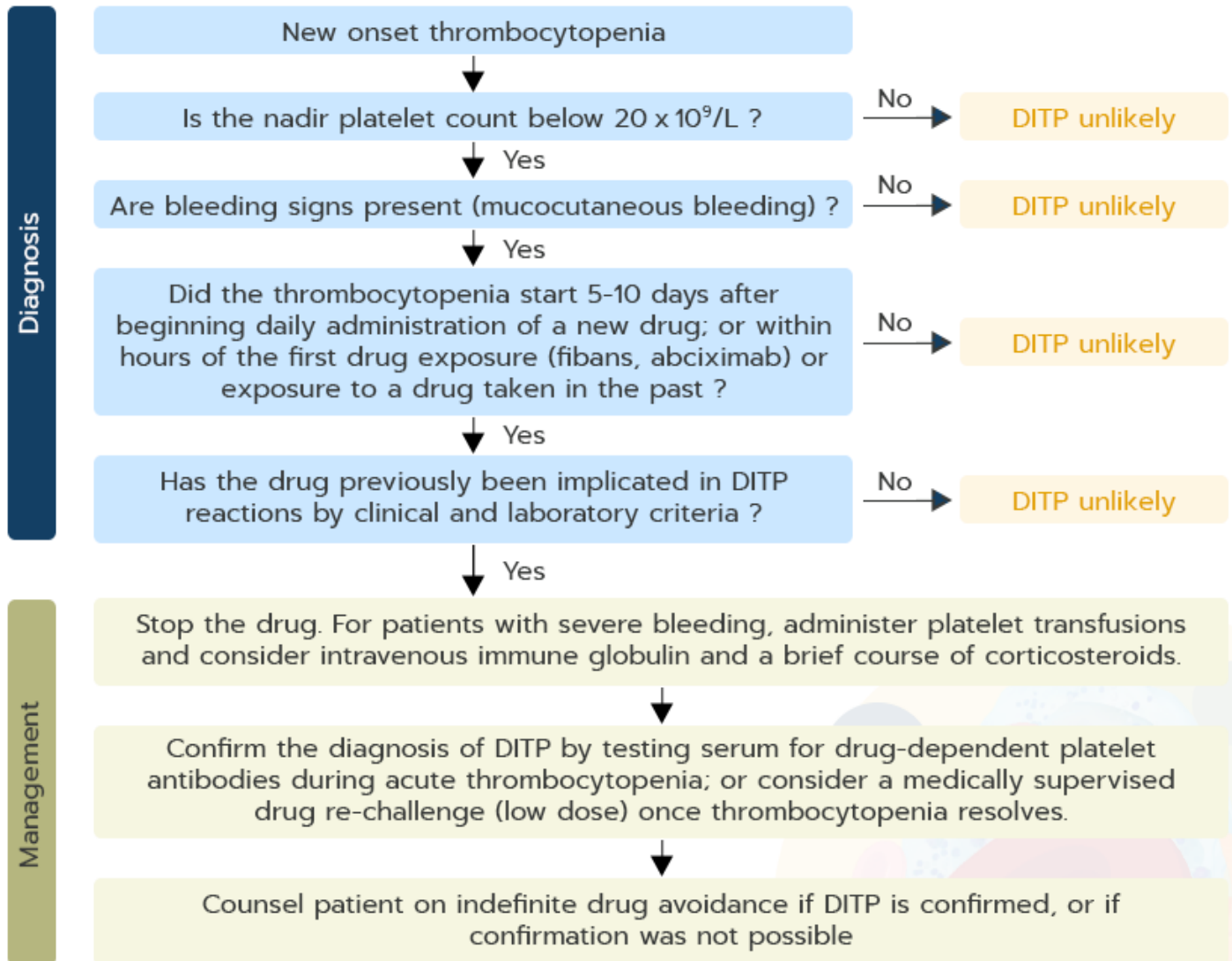
Etiology

- 1 Decreased platelet production in the bone marrow
- 2 Sequestration of platelets in the spleen (splenomegaly)
- 3 Peripheral platelet destruction by antibodies or consumption in thrombi
- 4 Dilution from fluid resuscitation or massive transfusion

High-risk category for causing drug-induced thrombocytopenia

- Antiepileptic drugs: carbamazepine, phenytoin, valproic acid
- Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
- Immunosuppressive agents: chemotherapy, -mab
- Penicillin
- Quinidine/Quinine
- Ranitidine
- Sulfonamides
- Linezolid
- Vancomycin

Approach to patient with new onset thrombocytopenia



หมายเหตุ: DITP = drug-induced thrombocytopenia

อ้างอิง: Blood. 2016;128(26):3032-3042.

Drug-induced thrombocytopenia

Management

- Stop offending drug
- Platelet transfusion based on patient symptoms
 - Profound thrombocytopenia or symptomatic
 - Can present as refractory to transfusion due to ongoing causes (if any)

Goals of treatment

Obtain a hemostatic platelet count to prevent bleeding

Individualized to the patient

Minimizing toxicity associated with treatment

Treatment options

1st line

- Corticosteroids
- Intravenous immunoglobulins (IVIG)

2nd line

- Splenectomy
- Thrombopoietin receptor agonists
- Rituximab

3rd line

- Other immunosuppressive agents

Heparin induced thrombocytopenia (HIT)

Clinical assessment of HIT - 4T

	2 points	1 point	0 point
T hrombocytopenia	>50% decrease and nadir $\geq 20,000$	30-50% decrease and nadir 10-19,000	<30% decrease or nadir <10,000
T iming of fall in platelet count after first heparin administration	clear onset between day 5-10 or ≤ 1 day if prior exposure within the last 30 days	likely onset between day 5-10 or onset after day 10 or onset ≤ 1 day with prior exposure within last 30-100 days	onset <4 days and no recent exposure
T hrombosis or other sequelae	new thrombosis (confirmed) or skin necrosis or acute systemic reaction to IV heparin bolus	progressive or recurrent thrombosis or erythematous skin lesions or unconfirmed thrombosis	none
T hrombocytopenia Other causes for	none apparent	possible	definite

Management

Hold all heparins and LMWH

- Including heparin flushes and heparin-coated catheters

Initiation of a non-heparin anticoagulant

- Argatroban
- Danaparoid
- Direct Oral Anticoagulant (DOACs)
- Fondaparinux
- Bivalirudin

หมายเหตุ: LMWH = low molecular weight heparin

อ้างอิง: Lo et al, J. Thromb. Haemost. 2006;4:759

Drug-induced neutropenia

Neutropenia

Low number of neutrophils in the blood

Febrile
neutropenia

Fever (body temperature > 100.3 °F)
 and absolute neutrophil count (ANC) < 500/ μ L

Grade	I	II	III	IV
ANC (/ μ L)	1,500-2,000	1,000-1,500	500-1,000	< 500

Agranulocytosis

Neutropenia is major risk factor for serious infections

Common causes of agranulocytosis

- Most often induced by drugs (over two-thirds due to drugs)
 - Common: clozapine, antithyroid drugs, sulfonamide, chemotherapy
 - Others: non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), captopril, metronidazole, vancomycin, chloramphenicol
- Other cases: viral, bacterial or parasitic infections

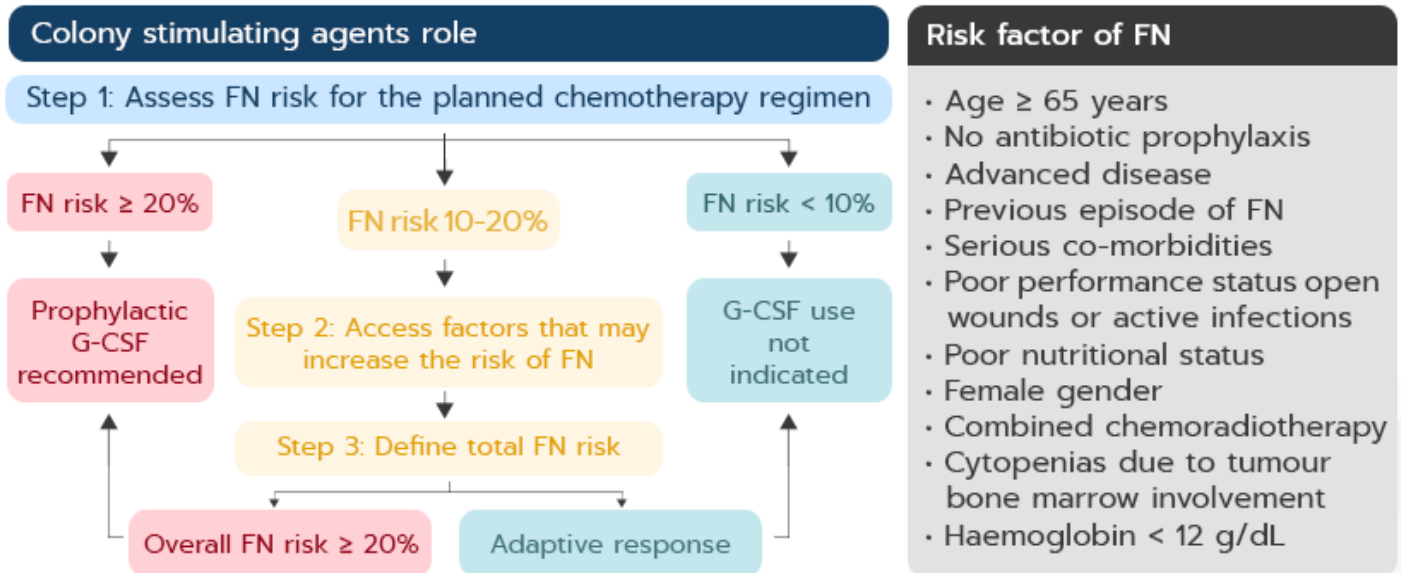
Drug-induced neutropenia management

Withdraw the offending agents

Recover may vary, typically 1-3 weeks

Difficult to find only one cause

- Some medications are dose-limiting toxicity (Chemotherapy)
- Colony stimulating agents may shorten duration of neutropenia
 - Unclear role: no established guidelines except for febrile neutropenia (FN)
- Infection is precaution during neutropenic condition



Adverse reactions of Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)

- Bone pain is the chief complaint | may also complain of flu-like syndrome
- Warnings: allergic reactions, pulmonary toxicity with bleomycin, splenic rupture, acute respiratory syndrome, alveolar hemorrhage and hemolysis, sickle cell crises in patients with sickle cell disease, myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia

Drug-induce neurological disorders: basic and practical issues for patient management



Common drug-induced neurological disorders

Drug-induced disorder	Related disorders	Adverse effects
Cerebrovascular disease	Stroke, cerebellar syndrome	Ataxia; dysarthria; nystagmus
Cognitive impairment	Dementia	Confusion; memory loss; decreased ability to concentrate, think, and reason
Delirium	Not available	Disturbance in consciousness; impaired cognition
Headache	Medication-overuse headache, intracranial hypertension	Headaches ranging in symptom type (cluster, migraine, generalized)
Nerve and muscle disorders	Peripheral neuropathy, GBS, neuromuscular blockade, myopathy, demyelination	Muscular weakness, loss of coordination, possible paralysis
Neuroleptic malignant syndrome	Not available	Fluctuating heart rate, respiration levels, and level of consciousness
Movement disorders	Akathisia, dystonia, tardive dyskinesia, parkinsonism	Tremor; muscular spasm; facial grimacing; tongue protrusion
Optic neuritis, visual disturbances	Not available	Loss of visual acuity; color blindness
Seizure disorders	Withdrawal seizure, iatrogenic seizure, threshold reduction	Possible loss of consciousness
Serotonin syndrome	Not available	Cognitive behavioral changes; autonomic instability; neuromuscular excitability
Sleep disorders	Drug-induced insomnia	Excessive daytime sleepiness; decreased ability to concentrate, think, and reason

หมายเหตุ: GBS = Guillain-Barre syndrome

วิทยากร: รศ.ภค.สุนรัตน์ ลวลาเหล็ก

อ้างอิง: Demler TL. US Pharm 2014;39:47-51.

Drug-induced thromboembolism

Most common agent

Estrogens and/or progestin therapy
(including hormone replacement therapy)

Risk factors

Hypertension, diabetes, smoking,
hypercholesterolemia

Inherited thrombophilia

Gain of function mutation:

- Factor V Leiden mutation
- Prothrombin G20210A mutation

Loss of function mutation:

- Protein C deficiency
- Protein S deficiency
- Antithrombin deficiency

Acquired thrombophilia

- ≥65 years
- Malignancy
- Trauma
- Surgery
- Obesity
- Chemotherapy
- Heart failure
- Severe liver disease
- Central venous catheter
- Hormonal therapy (e.g. COC, HRT)
- Immobilization (e.g. casts)
- Long-range travel/flight
- Pregnancy and postpartum
- Antiphospholipid syndrome
- Nephrotic syndrome
- Inflammatory bowel disease

หมายเหตุ: COC = Combine oral contraceptive; HRT = Hormone replacement therapy

Drug-induced delirium

Common drug-induced delirium

High risk

- Anticholinergic drugs
- Antidepressants: TCAs, paroxetine, fluvoxamine
- Antipsychotics: low-potency antipsychotics, clozapine, olanzapine
- Lithium
- Sedating antihistamine
- Drugs used in Parkinson's disease: benztropine, trihexylphenidryl
- Analgesics: opioids, NSAIDs (indomethacin, high dose aspirin)

Medium risk

- Benzodiazepines
- H₂-receptor antagonists: cimetidine, famotidine, ranitidine
- Antiarrhythmic drugs: disopyramide, quinidine, verapamil
- B-blockers: propranolol
- Theophylline
- Antiseizure drugs
- Diuretics: acetazolamide, thiazides

Risk factors for delirium based on systematic reviews

Preexisting cognitive impairment such as

- | | |
|----------------------------------|------------------------------|
| • Dementia | • Abnormal serum sodium |
| • Depression | • Visual impairment |
| • Use of an indwelling catheter | • Use of physical restraints |
| • Severe illness e.g. septicemia | • Male gender |

หมายเหตุ: TCAs = tricyclic antidepressants;
NSAIDs = non-steroidal
anti-inflammatory drugs

Common medication-induced tremors

Medication class	Action or postural tremor	Intention tremor	Resting tremor
Antiarrhythmics	Amiodarone	-	Amiodarone
Antidepressants/ mood stabilizers	Amitriptyline, lithium, SSRIs	Lithium	Lithium, SSRIs
Antiepileptics	Valproic acid	-	Valproic acid
β -Adrenergic agonists	Albuterol, salmeterol	Albuterol, salmeterol	-
Chemotherapeutics	Cytarabine	Cytarabine	-
Drugs of abuse	Cocaine, ethanol	Ethanol	Cocaine, ethanol
Gastrointestinal drugs	Metoclopramide	-	Metoclopramide, promethazine
Hormones	Thyroxine, epinephrine	Thyroxine, epinephrine	-
Immunosuppressants	Tacrolimus, cyclosporine	Tacrolimus, cyclosporine	-
Methylxanthines	Theophylline	-	-
DBAs/dopamine depleters	Haloperidol, tetrabenazine	-	Haloperidol, tetrabenazine

หมายเหตุ: SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors

อ้างอิง: Morgan JC, et al. Tremor Orther Hyperkinet Mov (N Y). 2017 Nov 22;7:442.

Other drug-induced neurological disorders

Neuroleptic malignant syndrome (NMS)

- Rare and potentially life-threatening syndrome
- Mostly occurs after administration of antipsychotics (blockade of D₂ receptor)
- NMS complications are common: electrolyte imbalance, thrombosis, pulmonary artery embolism, pneumonia, seizures, rhabdomyolysis, acute renal failure, sepsis, multi-organ failure

Serotonin syndrome

SSRIs/SNRIs



Tramadol, Pethidine,
Methadone, Phentermine,
Sibutramine, Lithium
Dextromethorphan,
Linezolid, St.John's wort

Clinical presentation of serotonin syndrome

- Altered mental status e.g. agitation, confusion, anxiety
- Autonomic dysfunction e.g. hypertension, diaphoresis, hyperthermia, nausea, vomiting, diarrhea, mydriasis
- Neuromuscular abnormalities e.g. tremor, clonus, hyperreflexia, muscle rigidity, akathisia
- Serious complications e.g. rhabdomyolysis, metabolic acidosis, myoglobinuria, renal failure, respiratory failure

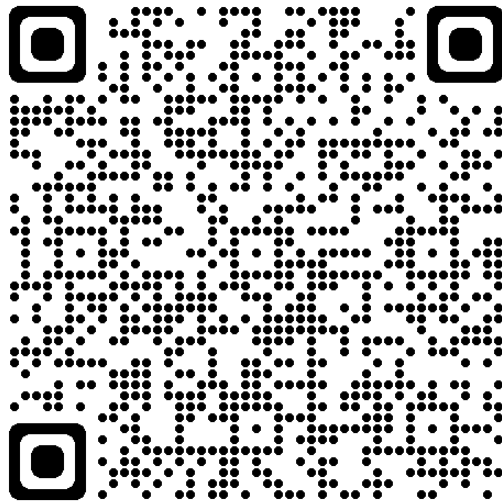
Drug-induced seizures

- Common toxic complications of numerous drugs and poisons, as well as drug withdrawal syndromes
- Many substances can lower the seizure threshold (an individual's unique balance between inhibition and excitation signals in the brain)
- Symptoms associated with drug-induced seizures are similar to those of non-drug-related seizures
- The majority of seizures induced by drugs present as generalized tonic-clonic seizures

หมายเหตุ: SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors; SNRIs = Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors

อ้างอิง: Kuhlilm L, et al. Acta Psychiatr Scand. 2020 Sep;142(3):233-241;
Zick JE, et al. Curr Psychiatry 2019 July;18(7):38-42.;
Boyer EW and Shannon M. N Engl J Med 2005;352:1112-20.;
Chen HY, et al. Br J Clin Pharmacol. 2016 Mar;81(3):412-9.

ร่วมเป็นส่วนหนึ่งในการพัฒนา
การจัดทำสื่อความรู้สำหรับเภสัชกร



ขอบคุณทุกความคิดเห็นและการสนับสนุน
ฝ่ายการสื่อสาร สารสนเทศ และประชาสัมพันธ์
สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)