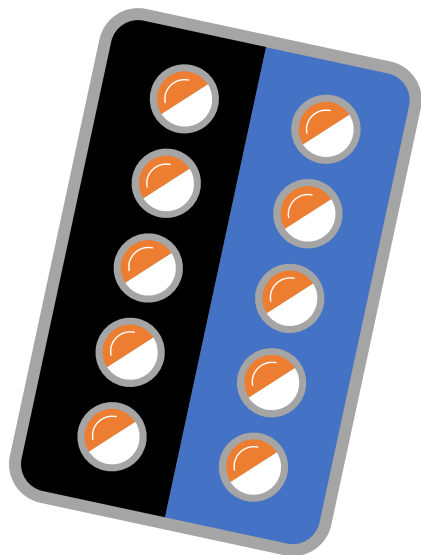


# ยาที่เกิด ADR บ่อยและการเฝ้าระวัง

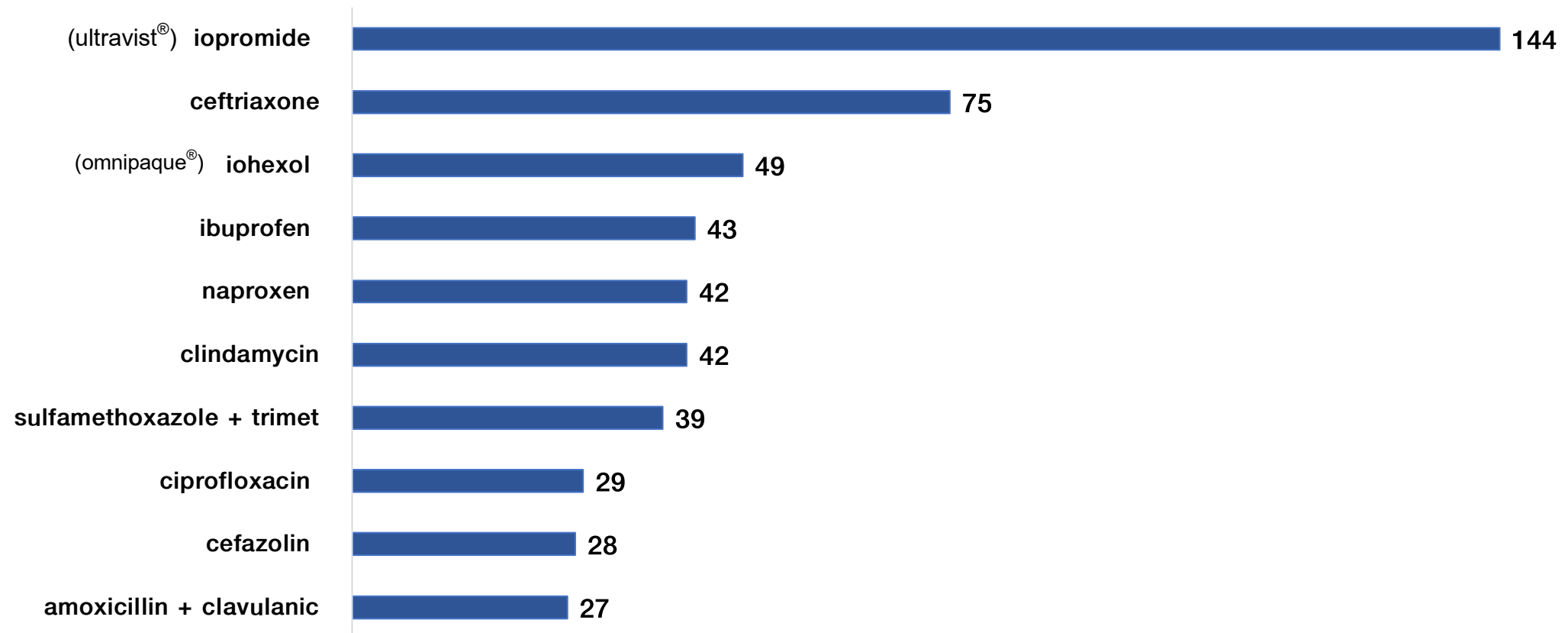


ภญ.อัญธิดา เสี่ยงมเฉย  
ฝ่ายเภสัชกรรม รพ.สงขลานครินทร์

# อาการไม่พึงประสงค์จากยา

- ระบบผิวหนัง
- ระบบหัวใจและหลอดเลือด
- ไต
- ระบบทางเดินอาหาร
- ตับ
- ระบบต่อมไร้ท่อ
- เมแทบอลิซึม
- ระบบเลือด
- สมดุล กรด-ด่าง

# TOP 10 ADR **type B (Drug allergy)** ปีงบ 2565





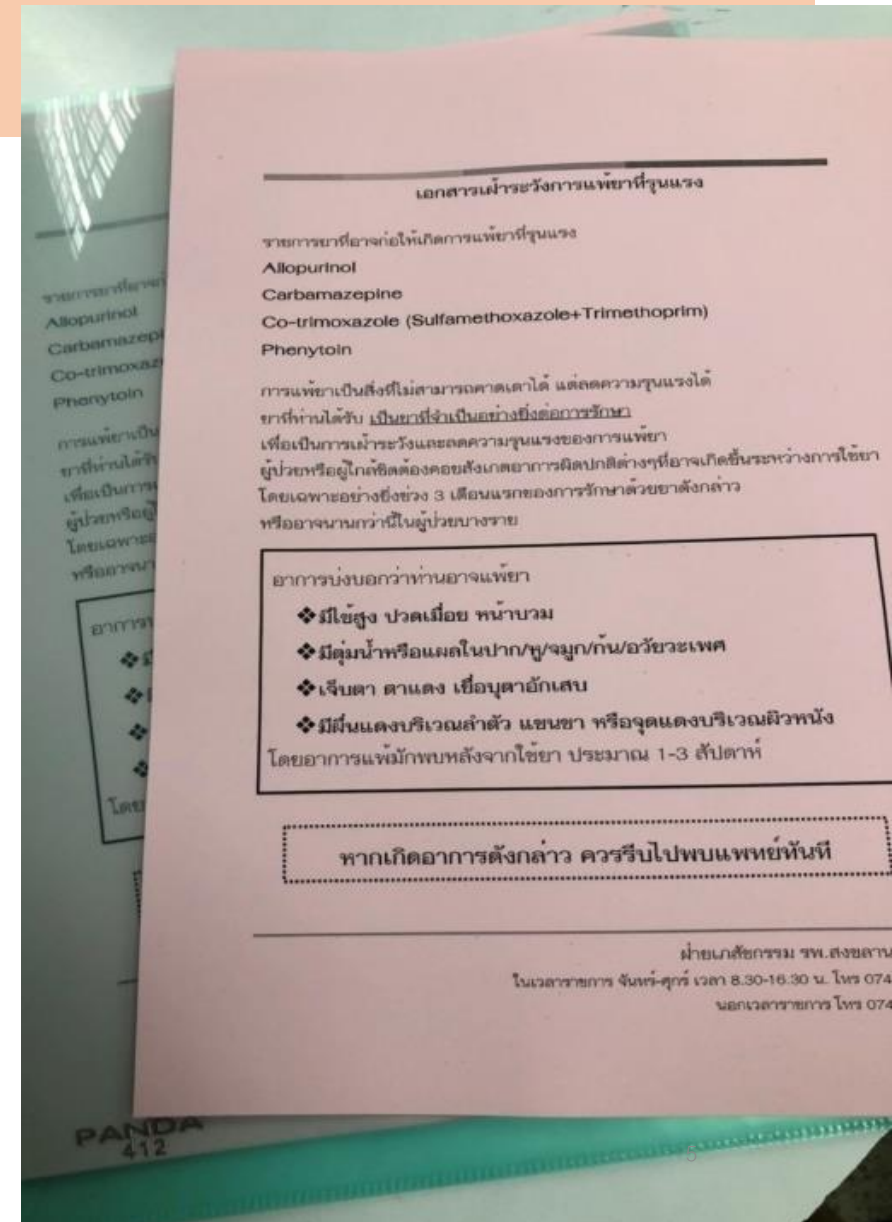
อาการ (จำนวนผู้ป่วย)	รายการยา (จำนวนผู้ป่วย)
<p><b>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) (22 คน)</b></p>	<p><b>phenytoin (5), allopurinol (2), abacavir (1), baclofen+gabapentin(1), carboplatin+fluorouracil (1), ceftriaxone+clindamycin(1), ciprofloxacin+metronidazole(1), cisplatin+metronidazole(1), dapsone(1), ethambutol(1), ibuprofen+nifuroxazide(1), isoniazid(1), carboplatin+paclitaxel(1), phenobarbital(1), piperacillin/tazobactam(1), pyrazinamide+rifampicin(1), sulfamethoxazole+trimethoprim(1)</b></p>
<p><b>Steven Johnsons Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) (14 คน)</b></p>	<p><b>phenytoin (2), amino acids (1), azathioprine(1), celecoxib+piperacillin/tazobactam (1), ciprofloxacin+meropenem (1), ciprofloxacin (1), clindamycin (1), ethambutol+isoniazid+pyrazinamide(1), pyrazinamide(1), sorafenib (1), spironolactone (1), sulfadiazine (1), sulfamethoxazole + trimethoprim(1)</b></p>
<p><b>Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) (6 คน)</b></p>	<p><b>Amoxicillin(1), ceftriaxone (1), ceftriaxone+clindamycin(1), covid vaccine :pfizer (1), meropenem (1), piperacillin/tazobactam (1)</b></p>

SCARs : Severe cutaneous adverse reactions >>> SJS, TEN, DRESS, AGEP

# โครงการป้องกันการเกิดการแพ้ยาแบบรุนแรง (ACCP SCARs Preventing Project)

(เริ่มโครงการ เมื่อ 9/9/2562)

- ให้คำแนะนำและแจกเอกสารในผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาครั้งแรก
  - Allopurinol
  - Co-trimoxazole
  - Carbamazepine
  - Phenytoin
- ติดตามการใช้ยาเป็นระยะเวลา 3 เดือนเมื่อผู้ป่วยมารับยาในครั้งถัดไป



# การตรวจคัดกรองยีนก่อนการได้รับยา

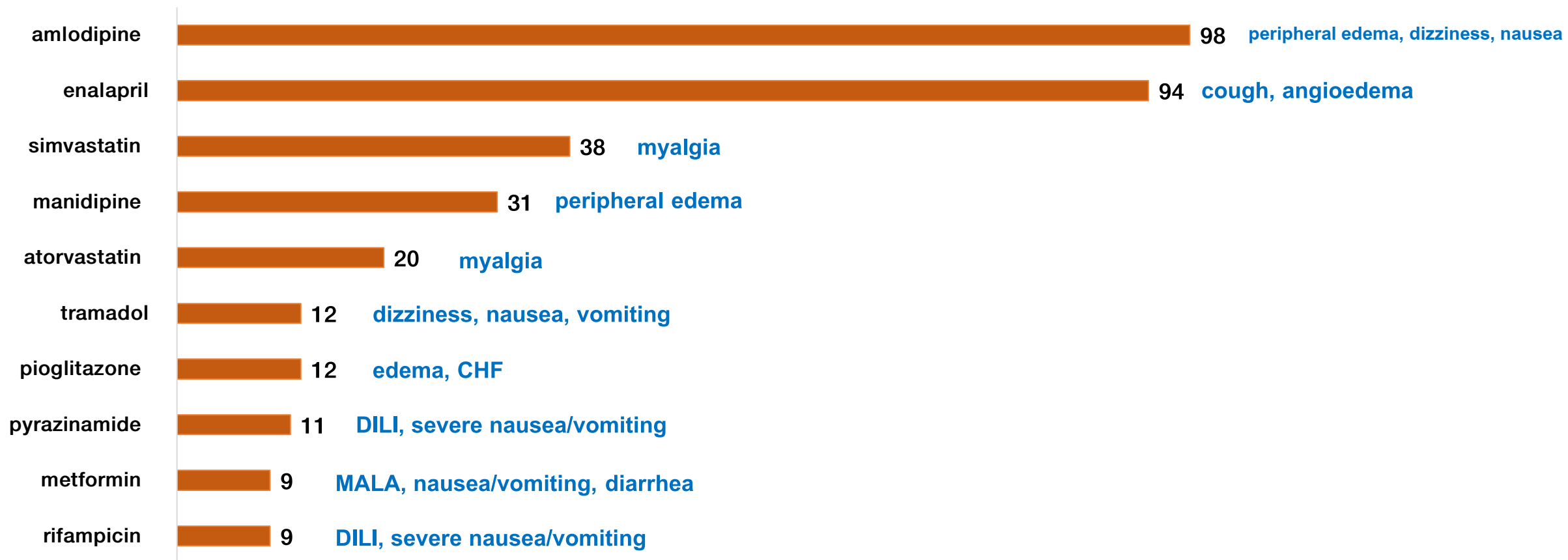
- Carbamazepine : *HLA-B\*15:02*
- Allopurinol : *HLA-B\*58:01*
- Abacavir : *HLA-B\*57:01*

## กรณีผล positive

- ระบบจะแจ้งเตือนในหน้าจอแพทย์ >> lock การสั่งยา
- เกสซ์กรออกบัตร์เตือน ห้ามการใช้ยาที่เกี่ยวข้อง

ยาที่สงสัย (ชื่อการค้า)	อาการไม่พึงประสงค์	ผลการประเมิน*	หน่วยงาน/ชื่อผู้รายงาน วดป. ที่รายงาน		
Carbamazepine (คาร์-บา-มา-ซี-พีน)	HLA-B*15:02 positive มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด การแพ้ยาแบบ SJS/TEN จาก carbamazepine, oxcarbazepine ซึ่งอาจรุนแรงจนถึงแก่ชีวิตได้		รพ.สงขลานครินทร์ ญญ.อัญธิดา 18/08/59		
*ห้ามใช้ยา carbamazepine และ oxcarbazepine ส่วนยาในกลุ่ม aromatic anticonvulsant อื่น ๆ ได้แก่ phenytoin, phenobarbital, lamotrigine หากจำเป็นต้องใช้ยาให้ติดตามอาการใกล้ชิด					
		ยาที่สงสัย (ชื่อการค้า)	อาการไม่พึงประสงค์	ผลการประเมิน*	หน่วยงาน/ชื่อผู้รายงาน วดป. ที่รายงาน
หมายเหตุ *1 = ใช่แน่นอน 2 = 1		Allopurinol (อัล-โล-พู-รี-นอล)	HLA-B*58:01 positive มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด การแพ้ยาแบบ SJS/TEN/DRESS และ MPE จากยา allopurinol ซึ่งอาจรุนแรงจนถึงแก่ชีวิตได้ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาดังกล่าว		รพ.สงขลานครินทร์ ญญ.อัญธิดา 18/08/59
หมายเหตุ *1 = ใช่แน่นอน 2 = น่าจะใช้ 3 = อาจจะใช้ H = ประวัติดการใช้ยา					

# TOP 10 ADR **type A (Side effect)** ปีงบ 2565



MALA : Metformin – Associated Lactic Acidosis

DILI : Drug-Induced Liver Injury

# ADR type A

- **Drug-induced liver injury (DILI)**
- **Drug-induced renal disorders**
- **Drug induced Hypokalemia**
- **Drug induced movement disorder**
- **Drug induced Hematologic Disorders**
- **Drug-induced Cardiovascular Diseases**
- **Others : Maculopathy due to chloroquine & hydroxychloroquine toxicity**



# Drug-induced liver injury (DILI)

## Types of Drug-induced Liver Injury

Type	Enzymatic profile	Prognosis
Hepatocellular	ALT > 2ULN Serum ALT/Serum Alk. Phos $\geq 5^*$	More severe prognosis
Cholestatic	Alk Phos $\geq 2$ ULN Serum ALT/Serum Alk Phos $\leq 2^*$	More prone to chronic disease
Mixed	ALT > 2 ULN Serum ALT/Serum Alk Phos between 2 and $5^*$	More prone to chronic disease

\*The values in the ratios are expressed as ULN multiples.

ALT = alanine aminotransferase; ULN = upper limit of normal; Alk Phos = alkaline phosphatase.

## ตัวอย่างยาที่ทำให้เกิด DILI

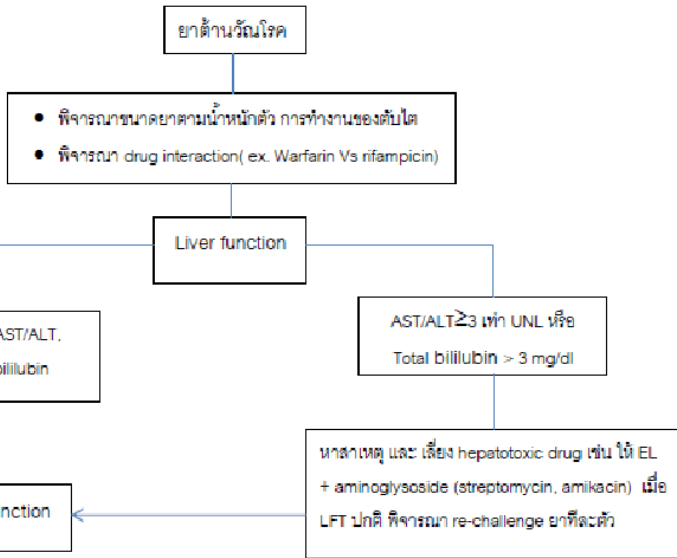
**TABLE I: CLASSIFICATION OF DILI ACCORDING TO PATTERN OF INJURY**

<b>HEPATOCELLULAR</b> (ALT ELEVATED)	<b>CHOLESTATIC</b> (ALP AND BILIRUBIN ELEVATED)	<b>MIXED</b> (ELEVATED ALP AND ALT)
Aspirin	Chlorpromazine	Amitriptyline
Allopurinol	Clopidogrel	Azathioprine
Amiodarone	Amoxicillin/clavulanic acid	Cyclosporine
Bupropion	Co-trimoxazole	Carbamazepine
Ciprofloxacin	Efavirenz	Clindamycin
Isoniazid	Erythromycin	Co-trimoxazole
Ketoconazole	Nevirapine	Enalapril
Losartan	Oral contraceptives	Erythromycin
Methotrexate	Phenothiazines	Phenobarbital
Nevirapine	Terbinafine	Phenytoin
NSAIDs		Sulphonamides
Paracetamol		Trazodone
Protease inhibitors		Verapamil
Pyrazinamide		
Rifampicin		
Risperidone		
Sertraline		
Statins		
Valproic acid		
Venlafaxine		

*Adapted and expanded from: Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med 2006;16;354(7):731-739.*

# TB clinic รพ.สงขลานครินทร์

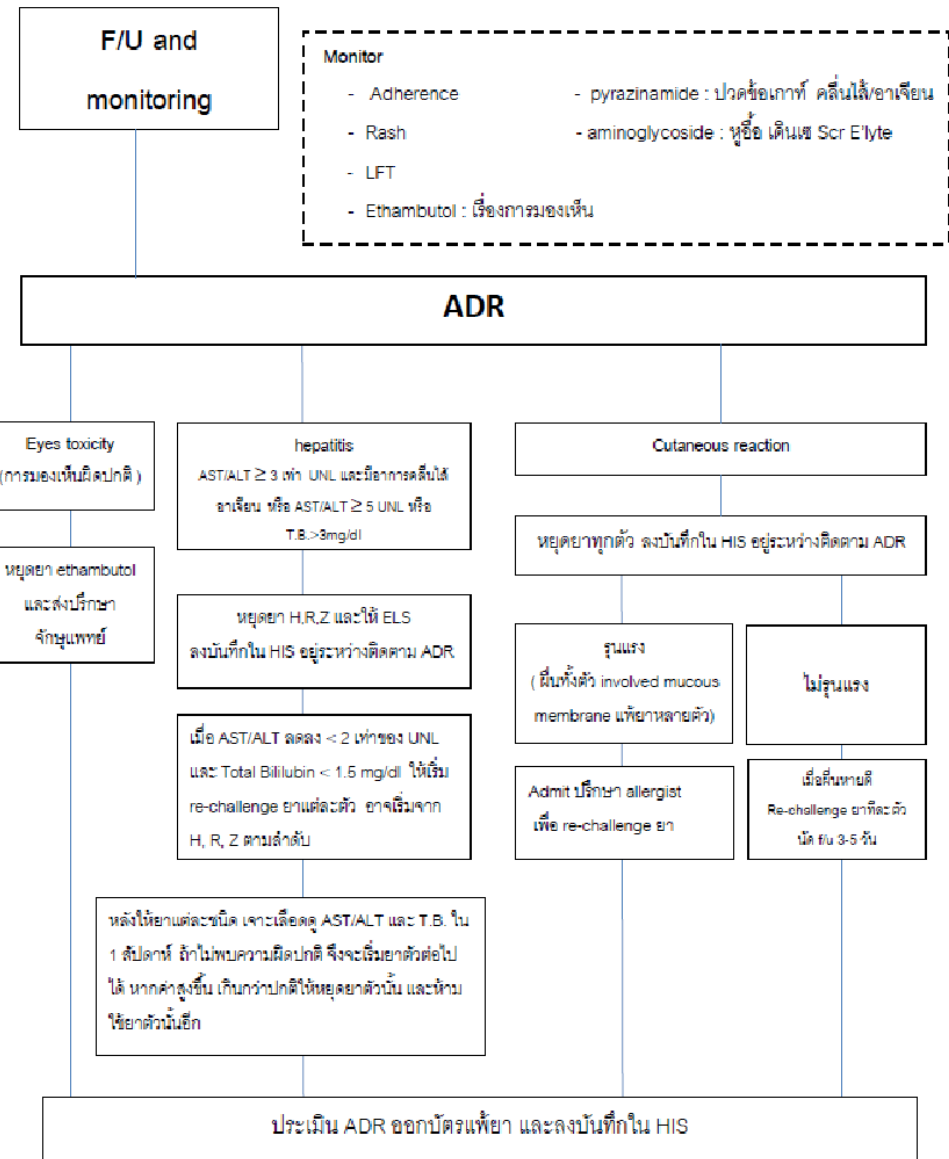
## ยาต้านวัณโรคในผู้ใหญ่ (f/u and monitoring)



- Isoniazid : 4-6 MKD (Max 300mg/day)
- Rifampicin : 8-12 MKD (Max 600mg/day)
- Pyrazinamide : 15-30 MKD (Max 2000mg/day)
- Ethambutol : 15-20 MKD (Max 1600mg/day)
- Streptomycin : 12-18 MKD (Max 1000mg/day)
- Levofloxacin : 10-15 MKD (Max 1000mg/day)

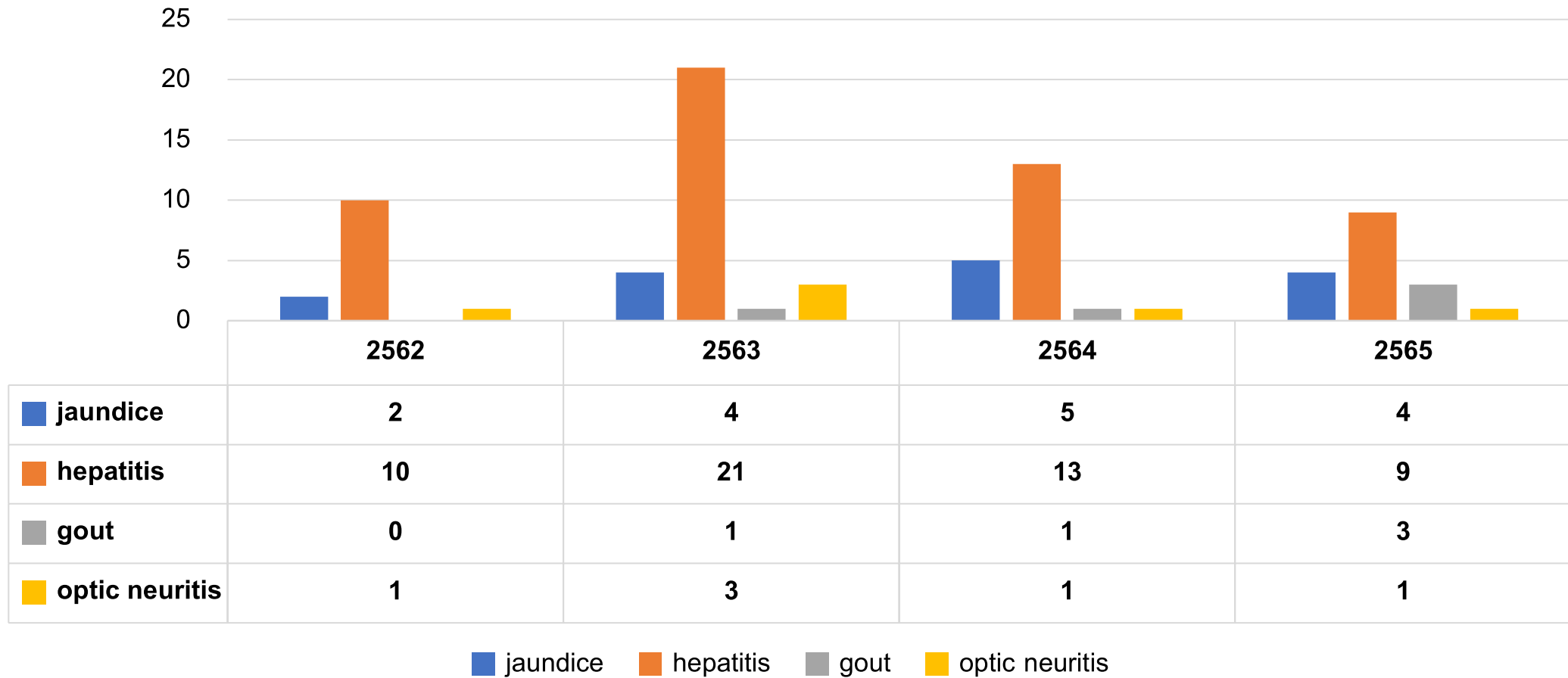
	CrCl <30 ml/min or Hemodialysis	Peritoneal dialysis (PD)
Isoniazid	no adjustment	no adjustment
Rifampicin	no adjustment	no adjustment
Pyrazinamide	25-35 mg/kg/dose three time per week	no adjustment
Ethambutol	15-25 mg/kg/dose three time per week	15 mg/kg q 48 hr
Streptomycin	12-18 mg/kg/dose three time per week	15 mg/kg and TDM
Levofloxacin	750-1000 mg/dose three time per week	750 mg then 500 mg q 48 hr

แผนภาพ 1: แสดงการพิจารณาขนาดยาต้านวัณโรค



แผนภาพ 2 : แสดงการปรับยาต้านวัณโรคเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

# ADR TYPE A- ANTITUBERCULOSIS DRUGS



# ADR TYPE A- ANTITUBERCULOSIS DRUGS

	2562	2563	2564	2565
<b>Jaundice</b>				
<input type="checkbox"/> RMP	2	4	4	2
<input type="checkbox"/> PZA	0	0	1	0
<input type="checkbox"/> RMP & PZA	0	0	0	2
<b>Hepatitis</b>				
<input type="checkbox"/> INH	1	2	0	0
<input type="checkbox"/> RMP	2	7	1	0
<input type="checkbox"/> PZA	7	12	9	7
<input type="checkbox"/> IRZ	0	0	3	0
<input type="checkbox"/> RMP & PZA	0	0	0	2
<b>Optic neuritis</b>				
<input type="checkbox"/> EMB	1	3	1	1
<b>Gout</b>				
<input type="checkbox"/> PZA	0	1	1	3

# Drug-induced renal disorders

## **Tubular epithelial cell damage**

### Acute tubular necrosis

- Aminoglycoside antibiotics
- Radiographic contrast media
- Cisplatin, carboplatin
- Amphotericin B
- Cyclosporine, tacrolimus
- Adefovir, cidofovir, tenofovir

- Pentamidine
- Foscarnet
- Zoledronate

### Osmotic nephrosis

- Mannitol
- Dextran
- IV immunoglobulin

## **Hemodynamically mediated kidney injury**

- Angiotensin-converting enzyme inhibitors
- Angiotensin II receptor blockers

- Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)
- Cyclosporine, tacrolimus
- OKT3

## **Obstructive nephropathy**

### Intratubular obstruction

- Acyclovir
- Sulfonamides
- Indinavir
- Foscarnet
- Methotrexate

### Nephrolithiasis

- Sulfonamides
- Triamterene
- Indinavir

### Nephrocalcinosis

- Oral sodium phosphate solution

## **Glomerular disease**

- Gold
- Lithium

- NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors
- Pamidronate

## **Tubulointerstitial disease**

### Acute allergic interstitial nephritis

- Penicillins
- Ciprofloxacin
- NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors
- Proton pump inhibitors
- Loop diuretics

### Chronic interstitial nephritis

- Cyclosporine
- Lithium
- Aristolochic acid

### Papillary necrosis

- NSAIDs, combined phenacetin, aspirin, and caffeine analgesics

## **Renal vasculitis, thrombosis, and cholesterol emboli**

### Vasculitis and thrombosis

- Hydralazine
- Propylthiouracil
- Allopurinol
- Penicillamine
- Gemcitabine
- Mitomycin C

- Methamphetamines
- Cyclosporine, tacrolimus
- Adalimumab
- Bevacizumab

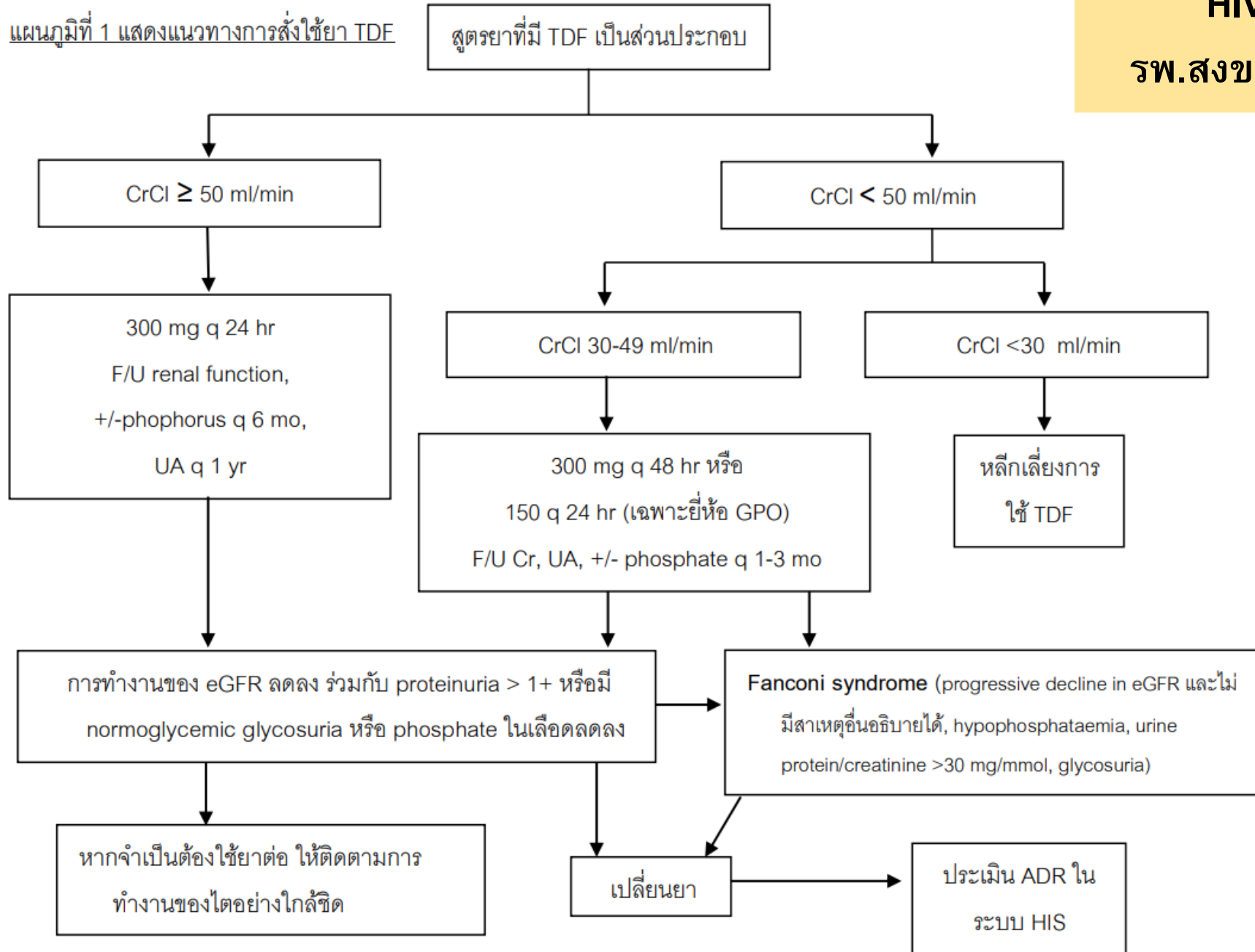
### Cholesterol emboli

- Warfarin
- Thrombolytic agents

## Drug-induced renal disorders

- Aminoglycoside; amikacin, gentamicin, streptomycin
- Amphotericin B
- Colistin
- Vancomycin
- Tenofovir(TDF)

แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางการสั่งใช้ยา TDF





**จำนวน ADR ของยา TDF ในผู้ป่วย HIV  
(1/1/61-30/9/65)**

ยา	อาการ	จำนวน ADR
<b>TDF</b>	<b>renal toxicity</b>	<b>50</b>
	- Fanconi syndrome	<b>13</b>
	- SCr rising	<b>37</b>
	<b>rash</b>	<b>5</b>
	<b>osteomalacia/osteoporosis</b>	<b>3</b>
	<b>anorexia</b>	<b>1</b>
<b>TDF+3TC+DTG (Acriptega<sup>®</sup>)</b>	<b>MP rash</b>	<b>1</b>
	<b>Vomiting</b>	<b>1</b>

## รายการยา/กลุ่มยาที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

รายการยา	ระยะของโรคไต	eGFR-EPI	เหตุผล
Glibenclamide	CKD stage 3 ขึ้นไป	< 60	เพิ่มความเสี่ยงทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ
Metformin	CKD stage 4 ขึ้นไป	< 30	เพิ่มความเสี่ยง Lactic acidosis
NSAIDs	CKD stage 4 ขึ้นไป	< 30	เสี่ยงเกิดไตวายเฉียบพลัน
K-Sparing diuretic	CKD stage 4 ขึ้นไป	< 30	เพิ่มความเสี่ยง Hyperkalemia
Morphine, Pethidine	CKD stage 4 ขึ้นไป	< 30	เพิ่มความเสี่ยง neurotoxicity ชัก

# MALA : Metformin – Associated Lactic Acidosis

HN [ ] นาย [ ] (อายุ 86 ปี) : ข้าราชการเบิกจ่ายตรง รพ.มอ. BW 60.6 Ht 157 BSA 1.63 sq.m  
นัด 25 สค.63 (70 วัน)

ลำดับ	เงื่อนไข	รายการยาที่สั่ง	Preg	ราคา/หน่วย	จำนวนหน่วย	ราคารวม

**คำเตือนคำ Lab ที่มีผลกับการสั่งยา Metformin 500 mg Tab**  
**ผู้ป่วยมี eGFR < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>**  
**หลีกเลี่ยงการใช้ยา Metformin**  
**เพิ่มความเสี่ยง Lactic acidosis**  
**(ผลตรวจ eGFR=5 ตรวจเมื่อวันที่ 10-06-2563)**  
**ออกจากคำเตือน**

ยา ME  
เงื่อนไข  
วิธีใช้ยา

กยาแล้ว)  
มกับห้องเสียบ  
ยาและพบแพ  
↑

F6 ลวงวันที่สั่งยา ล่วงหน้า	จำนวนยา ถึงวันที่	F2 ไขใบสั่งยาเก่า	แสดงยา คงเหลือ	Insert เพิ่มรายการยา	F4 ไขใบสั่งยา	F8 ยกเลิกใบสั่งยา
F3 ไขใบสั่งยา ล่วงหน้า	ค่า Lab ที่มีผล ต่อการสั่งยา	แก้ไขใบสั่งยา sendวันนี้		Delete ลบรายการยา	Enter แก้ไขวิธีใช้ยา	F10 ออกจากการสั่งยา

พบปัญหา โทร 1951 ฝ่าย IT(พัฒนาศูนย์/อภิชาติ) HIS61853 F1-รายการยาที่สั่งไว้ก่อน Esc ยกเลิก Enter เลือกรายการ

+ [ ] [ ] ENG 9:0

# Drug induced Hypokalemia

Medication Class	Examples of Common Drugs	Mechanism
Antimicrobials	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampicillin</li> <li>• Aminoglycosides *</li> <li>• Amphotericin B *</li> </ul>	Renal potassium loss
Beta2-receptor agonists	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudoephedrine</li> <li>• Terbutaline</li> </ul>	Shift of potassium from extracellular fluid to intracellular fluid compartment
Diuretics	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetazolamide</li> <li>• Chlorthalidone</li> <li>• Furosemide</li> <li>• Thiazides</li> </ul>	Renal potassium loss

# Drug induced Hypokalemia

Medication Class	Examples of Common Drugs	Mechanism
Mineralocorticoids and glucocorticoids	<ul style="list-style-type: none"><li>•Hydrocortisone</li><li>•Prednisone</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Renal potassium loss</li><li>- Increases potassium excretion nonspecifically through effect on filtration rate and distal sodium delivery</li></ul>
Xanthines	<ul style="list-style-type: none"><li>•Theophylline</li><li>•Caffeine</li></ul>	Shift of potassium from extracellular fluid to intracellular fluid compartment

# Drug induced movement disorder

## Akathisia

- Subjective feeling of restlessness and need to move.
- Objective symptoms of pacing, walking in place, foot or toe tapping, and rocking while seated.
- Distress if restrained or unable to move.
- Symptoms may improve during sleep or in a supine position.

## Tardive Dyskinesia

- Abnormal involuntary choreoathetoid movements affecting the orofacial region and tongue.
- Less commonly affected areas include the extremities and trunk.
- Lip smacking, chewing movements, and tongue protrusion are common.
- Symptoms are not painful but may result in embarrassment in social settings and in difficulty with chewing, speech, and swallowing.

## Dystonia

- Sustained involuntary muscular contractions or spasms resulting in abnormal postures or twisting and repetitive movements.
- Affected body parts include the back, neck, upper and lower extremities, jaw, and larynx.
- Symptoms are associated with distress.
- Pain may or may not be present.
- Difficulty with ambulation, breathing, head turning, speech, and swallowing may occur.

## Parkinsonism

- Tremor, rigidity, and slowness of movement affecting bilateral upper and lower extremities and truncal regions.
- Difficulty arising from a seated position, gait imbalance, masked facies, micrographia, slow shuffling gait, and stooped posture maybe observed.

# Drug induced movement disorder

## Acute and Tardive Akathisia

<b>Antiemetics</b>	Molindone
Droperidol	Phenothiazines (e.g., chlorpromazine, fluphenazine, mesoridazine, perphenazine, thioridazine, trifluoperazine)
Metoclopramide	
Prochlorperazine	
Promethazine	
<b>Antiepileptics</b>	Thioxanthenes (e.g., thiothexene)
Carbamazepine	Reserpine
<b>Psychotropics</b>	Selective serotonin-reuptake inhibitors
Lithium	
Neuroleptics	Tricyclic antidepressants
Haloperidol	

## Acute and Tardive Dyskinesia

<b>Antiemetics</b>	Molindone
Metoclopramide	Phenothiazines (e.g., chlorpromazine, fluphenazine, mesoridazine, perphenazine, thioridazine, trifluoperazine)
Prochlorperazine	
<b>Antiepileptics</b>	
Phenytoin	
<b>Psychotropics</b>	Olanzapine (high dosage)
Amoxapine	Pimozide
Haloperidol	Risperidone (high dosage)
Lithium	Thioxanthenes (e.g., thiothexene)

## Acute and Tardive Dystonia

<b>Antiemetics</b>	Molindone
Droperidol	Olanzapine (high dosage)
Metoclopramide	Phenothiazines (e.g., chlorpromazine, fluphenazine, mesoridazine, perphenazine, thioridazine, trifluoperazine)
Prochlorperazine	
Promethazine	
<b>Psychotropics</b>	Risperidone (high dose)
Amoxapine	Thioxanthenes (e.g., thiothexene)
Neuroleptics	
Haloperidol	

## Parkinsonism

<b>Antiemetics</b>	Molindone
Droperidol	Olanzapine (high dosages)
Metoclopramide	Phenothiazines (e.g., chlorpromazine, fluphenazine, mesoridazine, perphenazine, thioridazine, trifluoperazine)
Prochlorperazine	
Promethazine	
<b>Antiepileptics</b>	Risperidone (high dosages)
Valproate	Thioxanthenes (e.g., thiothexene)
<b>Cardiovascular agents</b>	
Alpha-Methyl dopa	<b>Vestibular sedatives</b>
Reserpine	Cinnarizine and Flunarizine*
<b>Psychotropics</b>	<b>Miscellaneous</b>
Amoxapine	Pimozide
Neuroleptics	Tetrabenazine*
Haloperidol	

\* Not marketed in the U.S.

# Metoclopramide

## ขนาดยาปรับตามการทำงานของไต

### Injection, Oral:

#### Altered kidney function (Ref):

CrCl >60 mL/minute: No dosage adjustment necessary.

CrCl >10 to 60 mL/minute: Administer ~50% of usual total daily dose.

CrCl ≤10 mL/minute: Administer ~33% (or less) of usual total daily dose.

**Hemodialysis, intermittent (thrice weekly):** Not significantly dialyzed (Ref): Administer ~33% (or less) of usual total daily dose (Ref).

**Peritoneal Dialysis:** Not significantly dialyzed (Ref): Administer ~33% (or less) of usual total daily dose (Ref).

**CRRT :** Not likely to be substantially removed due to large volume of distribution: Administer ~50% of usual total daily dose (Ref).

**PIRRT (eg, sustained, low-efficiency diafiltration):** Not likely to be substantially removed due to large volume of distribution: Administer ~50% of usual total daily dose (Ref).

- Injection: IM, direct IV push, short infusion (at least 15 minutes), or continuous infusion
- lower doses ( $\leq 10$  mg) of metoclopramide can be given IV push undiluted over 1 to 2 minutes
- higher doses ( $>10$  mg) to be diluted in 50 mL of compatible solution (preferably NS) and given IVPB over at least 15 minutes.
- Note: Rapid IV administration may be associated with a transient (but intense) feeling of anxiety and restlessness, followed by drowsiness.



# The risk factors for EPS

- The risk factors for EPS
  - Patient vulnerability
  - EPS potential of the drug
  - High doses, longer duration of treatment, and rapid titration of medications
- Patient factors
  - older age
  - preexisting movement disorders
  - female gender
  - HIV
  - Schizophrenia
  - cocaine abuse

# Drug induced Hematologic Disorders

- Drug-induced aplastic anemia
- Drug-induced Hemolytic anemia
- Drug-induced Neutropenia and agranulocytosis
- Drug-induced Thrombocytopenia
- .....

# Drug induced Hematologic Disorders

Syndrome	Examples of associated drugs	References
Immuno-hemolytic anemia	Pencillins, cephaloporins, alpha-methyl-DOPA, oxaliplatin, fludarabine, anti-Rh D antiglobulin	[1–4]
Nonimmune hemolytic anemia	Ribavirin, phenazopyridine, chloroquine,	[5, 6]
Methemoglobinemia	Phenazopyridine, dapsone, benzocaine, prilocaine	[7–13]
Megaloblastic anemia	Rrimethoprim, pyrimethamine, diphenylhydantoin	[14–16]
Sideroblastic anemia	Isoniazid, chloramphenicol, linezolid	[17–22]
Aplastic anemia	Chloramphenicol, gold, NSAIDs,	[23–27]
Pure red cell aplasia	Diphenylhydantoin, azathioprine, chlopropamide, isoniazid, erythropoietin	[28–33]
Immune thrombocytopenia	Quinine, quinidine, heparin, vancomycin, sulfas, pencillins, glycoprotein IIb-IIIa inhibitors	[34–40]
Thrombotic microangiopathy	Quinine, quinidine, clopidogrel, ticlopidine, cyclosporine A, mitomycin-C, cisplatin	[41–45]
Platelet dysfunction	Pencillins, beta-lactam antibiotics, aspirin, NSAIDs	[46, 47]
Hypercoagulability	Estrogens, tamoxifen, asparaginase, heparin, bevacizumab, thalidomide/lenalidomide, COX-2 inhibitors, erythropoietin	[48–66]
Circulating anticoagulants	Isoniazid, hydralazine, procainamide	[67–70]
Hypoprothrombinemia	Cephalosporins, pencillins, sulfas	[71–73]
Neutropenia	Antithyroid drugs, procainamide, sulfas, captopril, phenothiazines, diphenylhydantoin, rituximab	[74–77]
Neutrophilia	Glucocorticoids, lithium, G- and GM-CSF	[78–81]
Eosinophilia	Pencillins, sulfas, allopurinol, diphenylhydantoin	[82, 83]
Polycythemia	Erythropoietin, anabolic steroids, diuretics	[84]
Acute leukemia/myelodysplasia	Alkylating agents, topoisomerase II inhibitors	[85–95]

# Drug-induced Cardiovascular Diseases

Drug-induced....

- QT prolongation & Torsade de Pointes
- Bradycardia & Tachycardia
- Hypertension
- Heart failure exacerbation
- Pulmonary arterial hypertension
- Acute coronary syndrome

# Drug-induced Torsade de Pointes

**Table 2 Common Drugs Known to Cause Torsades de Pointes<sup>11,18</sup>**

<b>Class</b>	<b>Examples</b>
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

# Drug-induced bradycardia

**Table 3** Drugs used in clinical practice that have bradycardia and/or conduction disturbances listed as possible side effects

Drugs with non-CV indications	Drugs with CV indications
Benzodiazepines	Alpha-adrenergic agonists (phenylpropanolamine)
Clonidine*	Class Ib AA (lidocaine, mexiletine, phenytoin*)
Lithium	Class Ic AA (flecainide, propafenone)
Ophthalmic beta-blockers (timolol)	Class II AA beta-blockers
Opiates	Class III AA (amiodarone, sotalol, dofetilide, bretylium)
Phenytoin*	Class IV AA (diltiazem, verapamil) and other calcium antagonists
Physostigmine, neostigmine	Digitalis glycosides
Propoxyphene	Dronedarone
Sultopride	Ticagrelor
Tricyclic antidepressants	

AA, antiarrhythmic; CV, cardiovascular. \*Both CV and non-CV indications.

# Maculopathy due to chloroquine & hydroxychloroquine toxicity



# ตรวจสอบข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่ปี 2558-มิ.ย.2565

## ICD10

H353-Degeneration of  
macula and posterior pole

H472-Optic atrophy

คนไข้ที่ได้รับยา

Chloroquine และ  
Hydroxychloroquine

26,636 ราย

**N=139**





AMERICAN ACADEMY™  
OF OPHTHALMOLOGY



CrossMark

## American Academy of Ophthalmology Statement

---

# Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision)

---

*Michael F. Marmor, MD,<sup>1</sup> Ulrich Kellner, MD,<sup>2</sup> Timothy Y.Y. Lai, MD, FRCOphth,<sup>3</sup> Ronald B. Melles, MD,<sup>4</sup>  
William F. Mieler, MD,<sup>5</sup> for the American Academy of Ophthalmology*

# Risk Factors for Toxicity

Table 1. Major Risk Factors for Toxic Retinopathy

---

Daily dosage	
HCQ	>5.0 mg/kg real weight
CQ	>2.3 mg/kg real weight
Duration of use	>5 Yrs, assuming no other risk factors
Renal disease	Subnormal glomerular filtration rate
Concomitant drugs	Tamoxifen use
Macular disease	May affect screening and susceptibility to HCQ/CQ

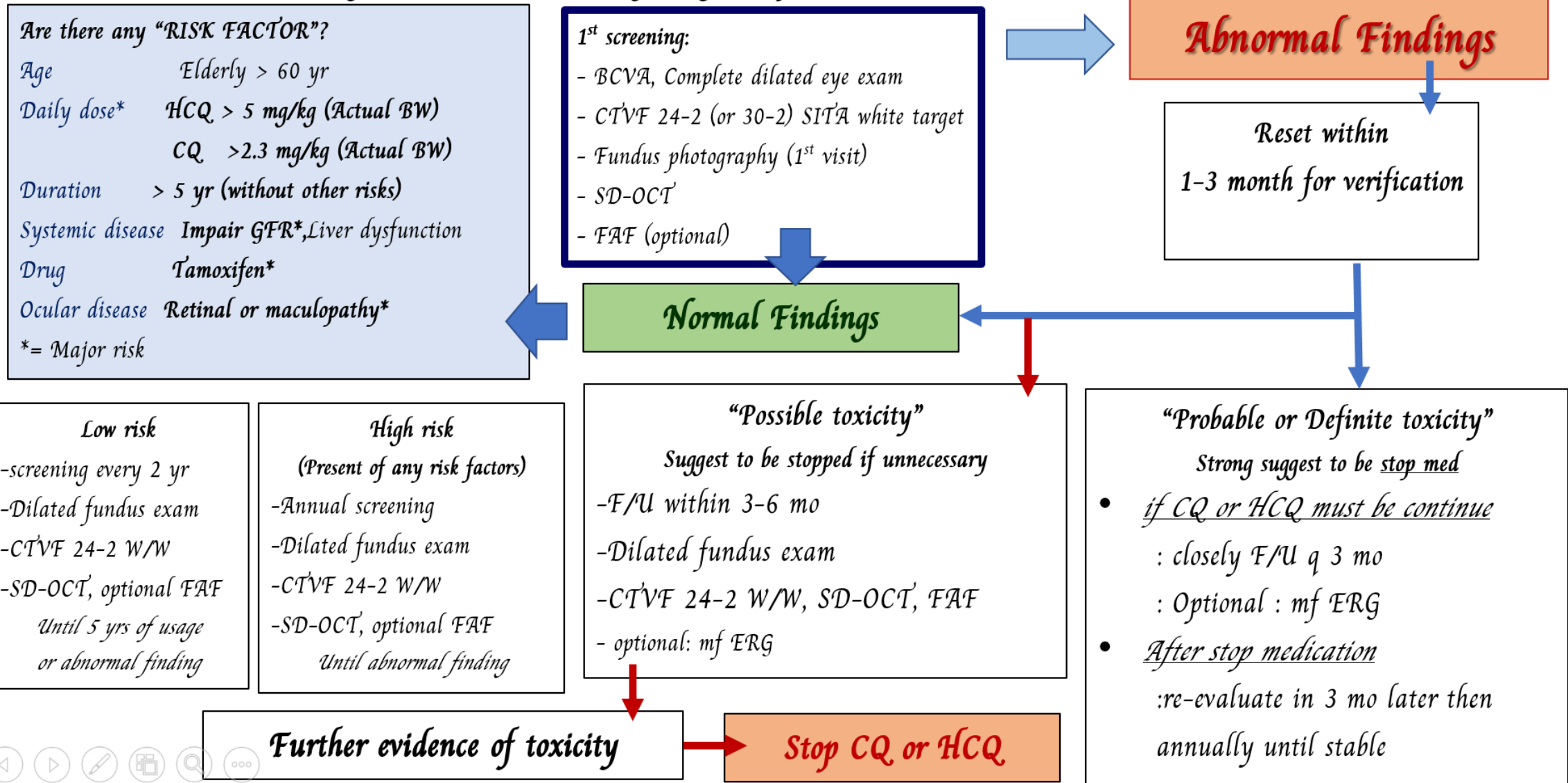
CQ = chloroquine; HCQ = hydroxychloroquine.

---

# Recommendation on Screening for CQ and HCQ retinopathy in PSU

Version 2016

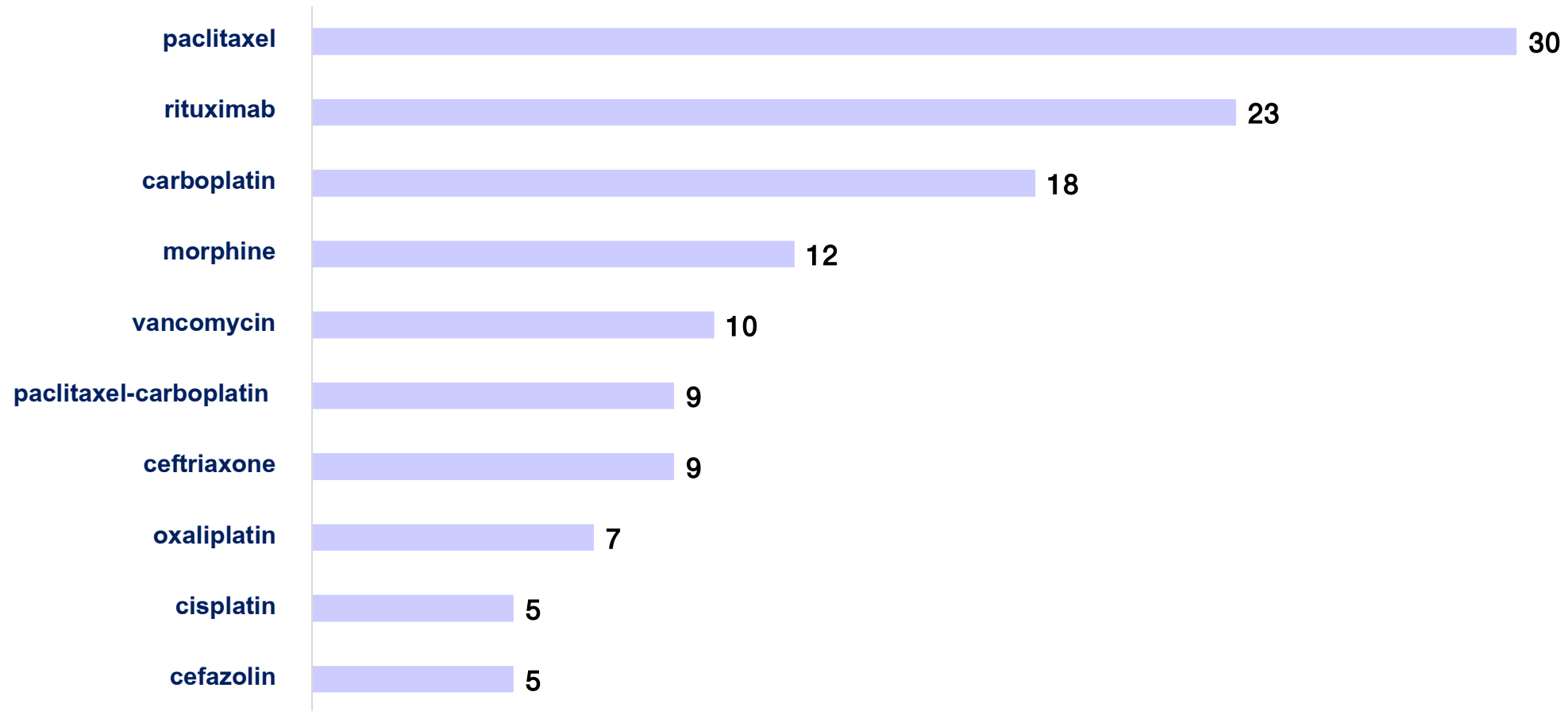
When should screening be done? Within the **first year** after start CQ, HCQ



- 
- ข้อมูล มีผู้ป่วยจำนวน 139 คน

Diagnosis	No. of patient
<b>Maculopathy</b>	<b>56</b>
<b>Suspected maculopathy</b>	<b>9</b>
<b>No maculopathy</b>	<b>74</b>

# TOP 10 ของ ยาที่เฝ้าระวังการใช้ : มีแนวทางการจัดการเพื่อป้องกันการเกิด ในครั้งถัดไป ปีงบประมาณ 2565

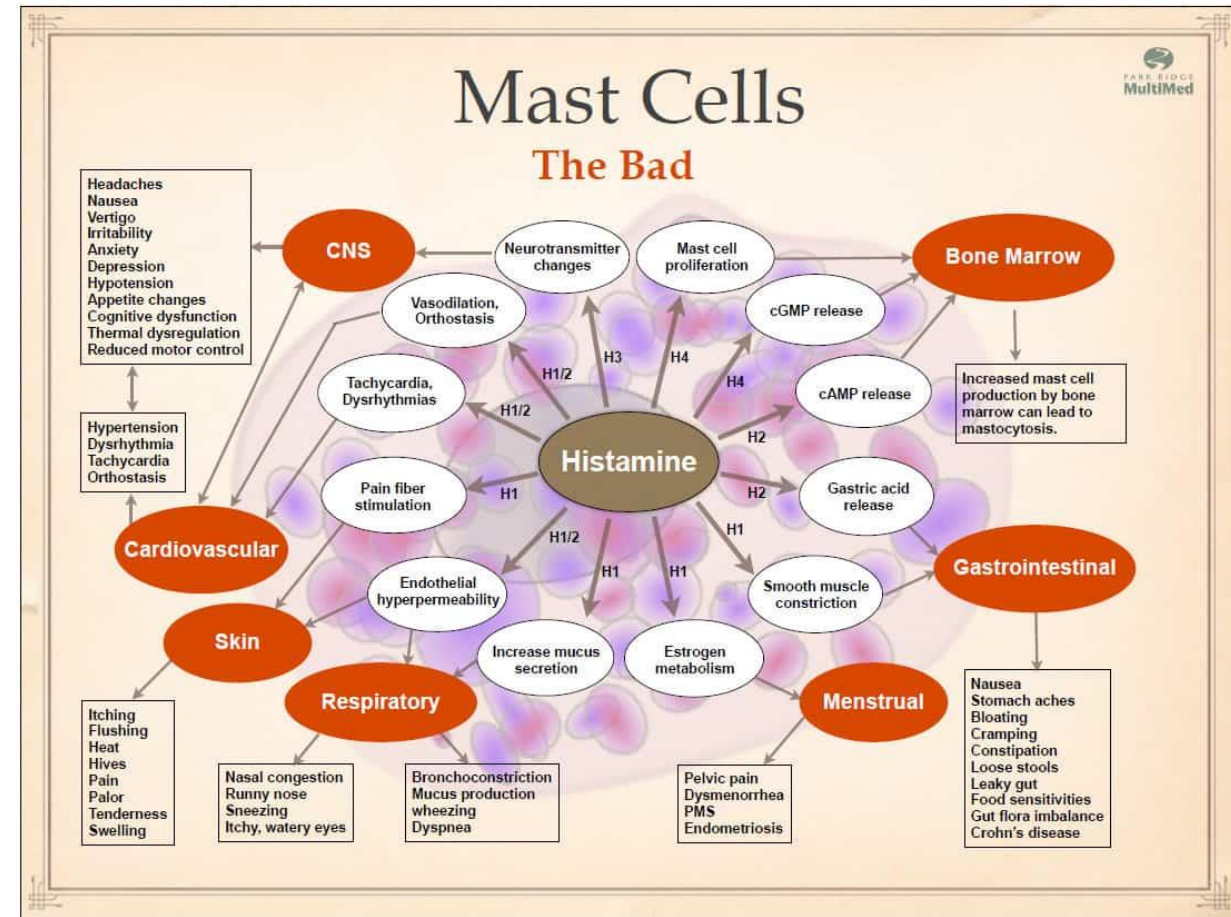


# Infusion related reaction/ Injection site reaction

- infusion-related reactions หรือ infusion reactions : ปฏิกริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ
- Injection site reaction : คันหรือมีผื่นแดงคันบริเวณที่ฉีดยา

โดยยาจะเหนี่ยวนำให้เกิดการหลั่ง cytokine โดยที่ไม่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

แต่อาการไม่พึงประสงค์จะคล้ายคลึงกับการเกิด hypersensitivity reaction



# Signs and symptoms of infusion reactions

- Flushing
- Itching
- Alterations in heart rate and blood pressure
- Dyspnea or chest discomfort
- Back or abdominal pain
- Fever and/or shaking chills
- Nausea, vomiting, and/or diarrhea
- Various types of skin rashes
- Throat tightening
- Hypoxia
- Seizures
- Dizziness and/or syncope

# Phlebitis/ Extravasation

- การอักเสบของหลอดเลือดดำ (phlebitis)
- การรั่วซึมของยาออกนอกหลอดเลือดดำสู่เนื้อเยื่อโดยรอบ และทำลายเนื้อเยื่อ (extravasation)
- การเกิด Phlebitis อาจเกิดได้จากหลายปัจจัย ได้แก่
  - ปัจจัยด้านเทคนิค (mechanical related phlebitis)
  - ปัจจัยด้านการติดเชื้อแบคทีเรีย (bacterial related phlebitis)
  - ปัจจัยด้านตัวผู้ป่วย (patient related phlebitis)
  - **ปัจจัยด้านเคมี (chemical related phlebitis)**



# chemical related phlebitis

- การได้รับสารน้ำ หรือยาฉีดที่มีค่า pH หรือค่า osmolarity แตกต่างกับเลือดมากส่งผลให้หลอดเลือดเกิดการระคายเคืองได้ง่าย
- pH ของเลือดปกติ คือ 7.4 และค่า osmolarity ของเลือด ประมาณ 275-295 mOsm/L

# ยาที่เป็นสาเหตุของการเกิด Extravasation

- ยาที่ออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัว (Vasopressors)
- ยาที่มี osmolarity สูง
- ยาที่มีค่า pH ต่างจากเลือดมาก
- ยาเคมีบำบัด



Subcutaneous tissue ischemia: right forearm



Subcutaneous tissue ischemia: left leg

ยาที่มี pH เป็นกรด หรือต่างสูง	ค่า pH
Morphine	2.5-6.5
Epinephrine	2.2-5
Vancomycin	2.5-4.5
Dopamine	2.5-5.0
Cloxacillin	2.5-5.5
Dobutamine	2.5-5.5
Potassium Chloride	2.5-6.5
Norepinephrine	3.0-4.5
Amikacin	3-5.5
Gentamicin	3-5.5
Ciprofloxacin	3.3-4.6
Nicardipine	3.7-4.7
Amiodarone *ถ้าเข้มข้น >250mg/100ml เพิ่มความเสี่ยง	4.1
Metronidazole	4.5-7
Sodium Chloride 3%	4.8
Cefotaxime	5-7.5
Alprostadil	5.50
Clindamycin	5.5-7
Amphotericin B	5.7
Imipenem	6.5-8.5

ยาที่มี pH เป็นกรด หรือต่างสูง	ค่า pH
Diazepam	6.6-6.9
Ceftriaxone	6.7
Meropenem	7.3-8.3
Ampicillin	8-10
Aminophylline	8.6-9
Dipotassium Phosphate	8.8
Furosemide	8.8-9.3
Phenobarbital	9.2-10.2
Phenytoin	10.0
Acyclovir	11

ตัวอย่างยาที่มีค่า pH เป็นกรด หรือต่างสูง

## ตัวอย่างยาที่มีค่า osmolarity สูง

ยาที่มี osmotically active สูง	osmolality (mOsm/L)
Calcium gluconate 10%	697
Dextrose > 10% ขึ้นไป	>500
Dipotassium phosphate (20mEq/20ml)	7400
Magnesium sulfate 50%	4057
Mannitol 20%	1098
Parenteral nutrition	
Amiparen (10% Amino acid solution)	900
Kidmin (Amino acid solution)	600
Bfluid (Amino acid+CBH+Vit.B1+E'lyte)	900
Kabiven (Glucose+Amino acid+Fat emulsion)	750
Nutriflex lipid VR (Glucose+Amino acid+Fat emulsion)	>900
Potassium Chloride (20mEq/10ml)	4000
Sodium bicarbonate 7.5%	1790
Sodium Chloride 3%	1030

- ยาที่มีค่า osmolarity สูงกว่า 600 mOsm/L จัดเป็นยาที่เสี่ยงมากต่อการเกิดการระคายเคืองของหลอดเลือด ทั้งนี้ถ้าแพทย์สั่งใช้ยาที่มีค่า osmolarity มากกว่า 500 mOsm/L มีข้อแนะนำให้ทาง central line

## รายการยาที่ทำให้เกิด Phlebitis/Extravasation ใน รพ.สงขลานครินทร์

รายชื่อยาที่มีผลทำให้เกิด Phlebitis ระดับ 3-4 แยกตามรายปี	2561	2562	2563	2564	2565	ผลรวมทั้งหมด
Cordarone	13	10	15	7	17	62
ZnSO4	6	2	5	5	3	21
SMOFkabiven Peripher	6		3	5	3	17
Zinc Sol	2	2	3	3	5	15
Dobutamine	0	2	5	3	4	14
Levofloxacin	1	2	4	4	3	14
Cardepine	4	2	5	0	1	12
Fentanyl	1	2	3	2	3	11
Amphotericin B	1	2	2	2	1	8
Ciprofloxacin	0	1	1	4	2	8
CefTRIAxone	2	0	1	3	1	7
Dopamine	4	1	1	1	0	7
Morphine	1	1	0	5	0	7
Kabiven	1	1	0	3	1	6
50% Magsulphate	1	0	2	2	1	6

รายชื่อยาที่ทำให้เกิด Extravasation แยกรายปี	2561	2562	2563	2564	2565	ผลรวมทั้งหมด
Levophed	7	11	23	10	3	54
Cordarone	6	4	5	4	2	21
Norepinephrine	7	0	0	6	4	17
5FUเภสัชเตรียม	2	3	6	2	0	13
NSS	3	3	1	2	1	10
Dipotassium phosphate	1	3	3	2	0	9
Paclitaxel	3	2	3	1	0	9
TPN	2	2	3	2	0	9
Sodium bicarb 7.5%	3	1	3	1	0	8
D 5 S 1/2 Sol 1000 ml	3	0	4	0	0	7
KCL	0	0	2	4	1	7
3%NaCl	1	1	4	1	1	7
Carboplatinเภสัชเตรียม	2	3	1	0	0	6
D 5 S 1/3 Sol 1000 ml	4	2	0	0	0	6
SMOF Kabiven	3	1	2	0	0	6
Cardepine	1	2	0	1	1	5
Dobutamine	1	1	1	1	1	5
Oliclino(N4)Peripheral2L	2	2	0	0	1	5
Fentanyl	0	1	0	1	2	4
Calcium gluconate(1gm Inj	1	0	1	1	0	3
CeFAZOLIN(1gm) Inj	1	1	1	0	0	3
Mag.sulfate50% Inj1g/2ml	0	2	0	1	0	3
Ultravist 370 mg Inj 50ml	0	1	1	1	0	3
contrast media	0	0	0	2	0	2

ขอบคุณข้อมูลจาก พว.คณิงนิตย์

# Vancomycin

- Concentration: **5 mg/ml** ; Fluid restriction: 10 mg/ml, but risk of infusion-related reactions
- Rate of administration: Infusion rate over at least 60 min or a **MAX rate not exceed 10 mg/min**, whichever is longer  
  
500 mg infuse  $\geq$  1 hr.; 1 g infuse  $\geq$  2 hrs.; 1.5 g infuse  $\geq$  3 hrs.; 2 g infuse  $\geq$  4 hrs;
- Rate of administration by IDSA guideline:  $\geq$  30 mins for every 500 mg eg. 1.5 g infuse over 1.5 hrs ; 2 g infuse over 2 hrs but risk of infusion-related reactions
- Rapid infusion may cause Redman's syndrome (RMS) ; rate-dependent infusion reaction variable in any patient.

# VANCOMYCIN INFUSION REACTION (VIR)

- "red man syndrome" or "red neck syndrome"
- VIR may develop with the **first administration** of vancomycin.
- It is characterized by flushing, erythema, and pruritus, usually affecting the **upper body, neck, and face more than the lower body**. Pains and muscle spasms in the back and chest, dyspnea, and hypotension may also occur.
- Prevention of VIR involves the use of **slower infusion rates**, and in some situations, **premedication**.
- We advise even slower rates of infusion for patients who are also receiving **opioids** or other medications that predispose to mast cell activation

## Medications that can cause histamine release

Antibiotics
Ciprofloxacin, vancomycin
Barbiturates
Narcotic analgesics*
Neuromuscular antagonists
Quaternary amine
Succinylcholine
Benzyloquinolinium compounds
Atracurium, cisatracurium, doxacurium, mivacurium, tubocurarine
Plasma expanders
Dextran, polygeline (Haemacel [brand name])
Radiocontrast agents

The medications listed above can cause nonimmunologic histamine release, which can predispose patients to vancomycin reactions and/or prevent successful vancomycin desensitization.

---

\* Fentanyl rarely induces histamine release.

---

*Reproduced and modified with permission from: Wazny LD, et al. Desensitization protocols for vancomycin hypersensitivity. The Annals of Pharmacotherapy 2001; 35:1458. Copyright © 2001 Harvey Whitney.*



# Amphotericin-B

- Infusion-related reactions : nausea, vomiting, chills, rigors
  - **Premedication:** 30-60 min. prior or concurrent to Ampho B administration  
Infusion related reaction:
    - Paracetamol oral 500-1000 mg (10-15mg/kg/dose)
    - CPM inj 10 mg IV(0.1 mg/kg/dose)
    - Nephrotoxicity: 0.9% NaCl 500 ml (10-20 ml/kg) (In absence of contraind.)
- \*\*Premedication must be prescribe in all patient has experience S/E\*\***

- Administration: ห้ามผสมและห้ามให้ Y-site กับสารน้ำ/ยาที่มี NaCl หรือ สารละลายเกลือทุกชนิด
- Max conc. < 0.1 mg/ml (peripheral line), central line ได้ถึง 0.25 mg/ml
- Rate of administration: **Infusion time over 4 hrs. (range 2-6 hrs.)**
- Drug interaction: เพิ่ม nephrotoxic effect eg.AMGs ,Colistin,NSAIDs,Vancomycin >> ควรติดตามค่า SCr every 3-7 day

# Ciprofloxacin inj / Levofloxacin inj

- **Ciprofloxacin IV :**

- slow IV infusion over 60 minutes into a large vein (reduces risk of venous irritation)
- Too rapid of infusion can lead to **Red-Man Syndrome, hypotension**

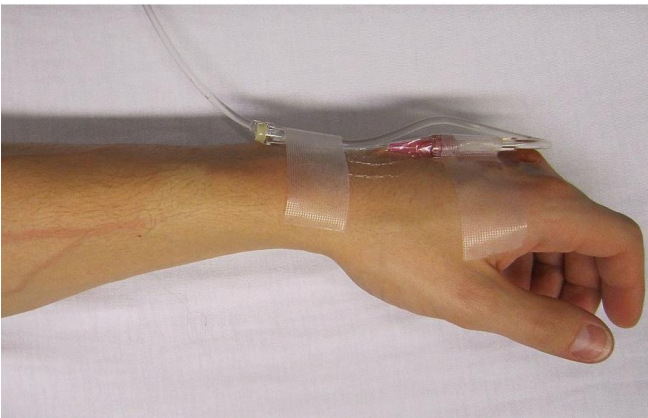
- **Levofloxacin IV :**

- Infuse 250 to 500 mg IV solution over 60 minutes
  - infuse 750 mg IV solution over 90 minutes.
  - Too rapid of infusion can lead to hypotension.
- Avoid administration through an intravenous line with a solution containing multivalent cations (eg, magnesium, calcium)



# Morphine inj

- Rapid IV
  - chest wall rigidity
  - Direct stimulation of mast cells and/or basophils causing release of mediators >> Pruritus, urticaria
- IV: **slow IV push over 4 to 5 minutes**
- Intermittent IV infusion: Further dilute and administer over 15 to 30 minutes.



A localized side effect of morphine due to histamine release  
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:MorphineRx.JPG>

# Phenytoin inj

- การให้ยาในอัตราเร็วเกินไปอาจทำให้เกิด extravasation, hypotension, bradycardia, arrhythmia, cardiovascular collapse
- Propylene glycol ในตำรับ >>> metabolic acidosis >>> hyperkalemia >>> bradycardia
- ผสมใน **NSS only** ห้ามผสมสารละลายที่มี dextrose และใช้ทันทีภายใน 1 ชม.หลังการผสม ไม่นำยาที่เจือจางแล้วเก็บในตู้เย็นเพราะอาจเกิดการตกตะกอนได้
- **ความเข้มข้นสูงสุด 10 mg/ml**
- IV push/IV infusion : neonate 0.5-1 mg/kg/min, infant/children/adult 1-3mg/kg/min ; **Max. rate : 50 mg/min** กรณีผู้ที่ไวต่อยามากกว่าปกติ เช่น ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจ ควรให้ rate ช้าลงประมาณครึ่งหนึ่ง เช่น 20 mg/min
- หลังการฉีดทุกครั้งควร flush ด้วย NSS 3-5 ml ; ห้ามให้ Y-site ร่วมกับยาอื่น

- **Vitamin B complex inj.**
  - IV slowly push > 5 mins, IM ครั้งละ 1 ml
  - IV infusion : dilute ด้วยสารน้ำ 50-100 ml , infusion time 15-30 mins
- **Vitamin B1 inj. (100 mg/ml)**
  - IV : Dilute in NSS or D5W in 100 ml
  - IV infusion : over 30 mins
  - Rapid IV may anaphylaxis
- **Vitamin K 1 inj. (10 mg/ml)**
  - IV, IM, SC, oral
  - IV : Dilute in NSS or D5W in minimum of 50 ml
  - Infusion over a minimum of 20 mins, **rate not exceed 1 mg/min**
  - **ห้ามให้ IV push เนื่องจากอาจเกิด anaphylaxis , shock, cardiac or respiratory arrest**

- **Ceftriaxone inj**

- Conc. 10-40 mg/ml
- Infuse as an intermittent infusion over 30 minutes >>> recommend over 60 mins
- IV push resulted in tachycardia, restlessness, diaphoresis, and palpitations

- **Cefazolin inj**

- IV: Inject direct IV over 3 to 5 minutes or may infuse as an intermittent infusion over 30 to 60 minutes.



**Thank you  
for your attention**