

แนวคิด หลักการ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ภญ.อัญธิดา เสงี่ยมเฉย

ฝ่ายเภสัชกรรม รพ.สงขลานครินทร์

21 กุมภาพันธ์ 2566

OUTLINE

01

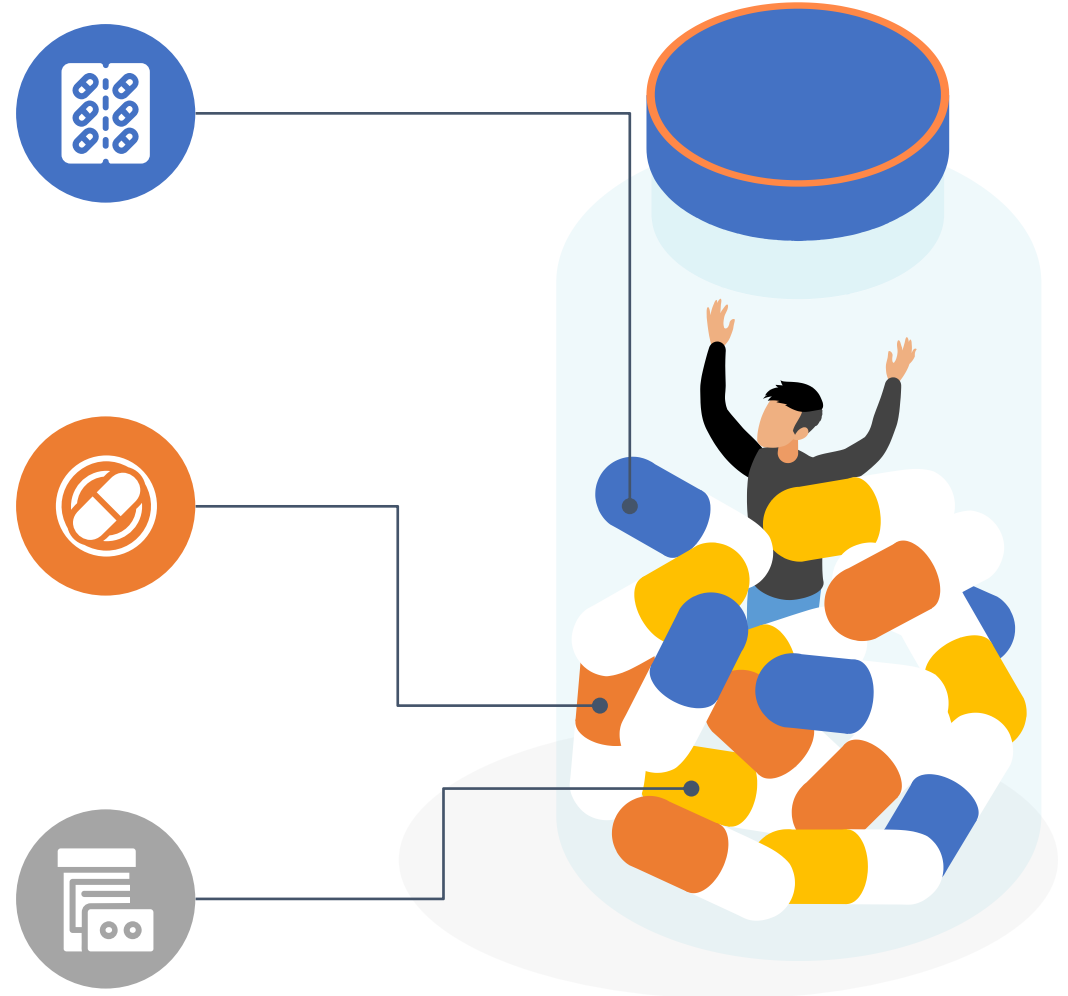
นิยามและความหมาย

02

Preventable ADE/ADR

03

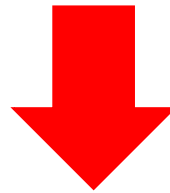
การเชื่อมโยง ME และ ADE/ADR



นิยามที่เกี่ยวข้อง

AE (Adverse Event)

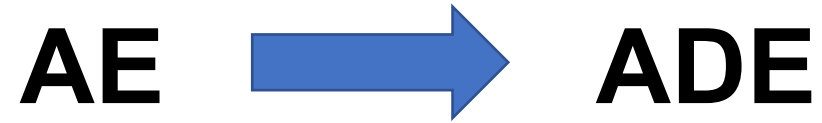
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา อาจสัมพันธ์หรือไม่สัมพันธ์กับการใช้ยาก็ได้



ประเมินเหตุการณ์

ADE (Adverse Drug Event)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา และได้รับการประเมินแล้วว่ามี ความสัมพันธ์กับการใช้ยา



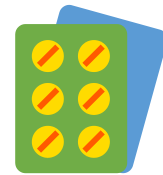
พิจารณาความสัมพันธ์จาก 4 ปัจจัยหลัก ได้แก่

1. Time relation
2. Other cause : โรคหรือโรคร่วม ยาที่ใช้ร่วม ปัจจัยบุคคล
3. Dechallenge : การหยุดผลิตภัณฑ์ที่สงสัยว่าทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (อาการดีขึ้นในระยะเวลาที่เหมาะสม เมื่อหยุดผลิตภัณฑ์ที่สงสัยว่าทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์)
4. Rechallenge : การได้รับผลิตภัณฑ์ที่สงสัยว่าทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์อีกครั้ง หลังจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดในครั้งแรกหายไป แล้วเกิดอาการเช่นเดิม

นิยามที่เกี่ยวข้อง

ADR (Adverse Drug reaction)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วยยาในขนาดปกติ และได้รับการประเมินแล้วว่ามีความสัมพันธ์กับการใช้ยา



การแบ่งประเภทของ ADR (Adverse Drug reaction)

Type A (side effect)

- overdose*, side effect, drug interaction
- ความรุนแรงของอาการสัมพันธ์กับขนาดยา
- เป็นฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ทำนายได้
- พบบ่อย (85-90%) มีโอกาสทำให้เกิดการเจ็บป่วยได้มาก แต่อาการที่เกิดขึ้นมักไม่รุนแรง โอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตน้อย
- รักษาโดยการลดขนาดยา

Type B (drug allergy)

- Intolerance, Immune/Hypersensitivity, idiosyncratic
- ส่วนใหญ่ไม่สัมพันธ์กับขนาดยา
- ไม่สามารถทำนายฤทธิ์การเกิดได้ด้วยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา*
- พบน้อย (10-15%) แต่อาการที่เกิดขึ้นมักรุนแรง เสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูง
- รักษาโดยการหยุดยา

*นิยามของ WHO ไม่นับ toxicity of overdose เป็น ADR

‡ แต่ปัจจุบันพบว่าอาการไม่พึงประสงค์บางอย่างอาจทำนายได้

Classification of adverse drug reactions

Drug reaction	Examples
Type A: Reactions occurring in most normal patients, given sufficient dose and duration of therapy: Common and predictable	
Overdose	Hepatic failure (acetaminophen) Metabolic acidosis (aspirin)
Side effects	Nausea, headache (with methylxanthines) Oral thrush or vaginal candidiasis (with glucocorticoids) Nephrotoxicity (with aminoglycosides)
Secondary or indirect effects	Diarrhea due to alteration in GI bacteria after antibiotics Phototoxicity (with doxycycline or thiazide diuretics)
Drug interactions	Macrolide antibiotics increasing theophylline, digoxin, or statin blood levels
Type B: Drug hypersensitivity reactions restricted to a small subset of the general population: Rare and mostly unpredictable	
Intolerance*	Tinnitus after a single aspirin tablet
Idiosyncrasy [¶] (pharmacogenetics)	G6PD deficiency: Hemolytic anemia after antioxidant drugs (eg, dapsone) ^Δ TPMT deficiency: Toxicity during azathioprine therapy ^Δ Pseudoallergic reaction (with NSAIDs)
Immunologic drug reactions (allergy)	Anaphylaxis from beta-lactam antibiotics Photoallergy with quinidine Immune-mediated thrombocytopenia (with heparin) Serum sickness (with antivenom preparations) Vasculitis (with phenytoin) Stevens-Johnson syndrome (with trimethoprim-sulfamethoxazole) Drug-induced hypersensitivity syndrome (with allopurinol in HLA-B*58:01 individuals) ^Δ

GI: gastrointestinal; G6PD: glucose-6-phosphate dehydrogenase; TPMT: thiopurine methyltransferase; NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

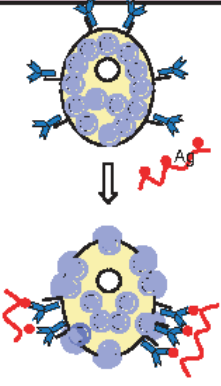
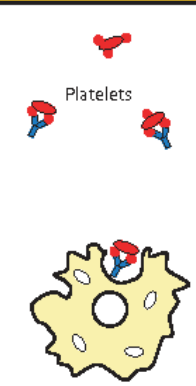
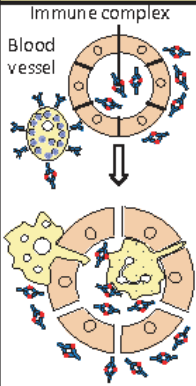
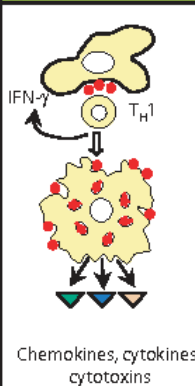
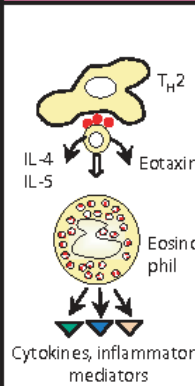
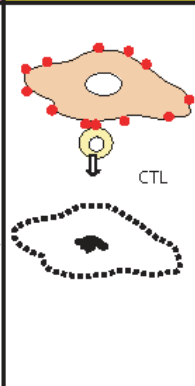
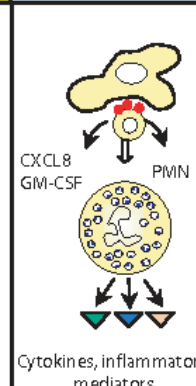
* Side effects at subtherapeutic doses.

¶ Drug effect not attributable to known pharmacologic properties of drug and not immune-mediated.

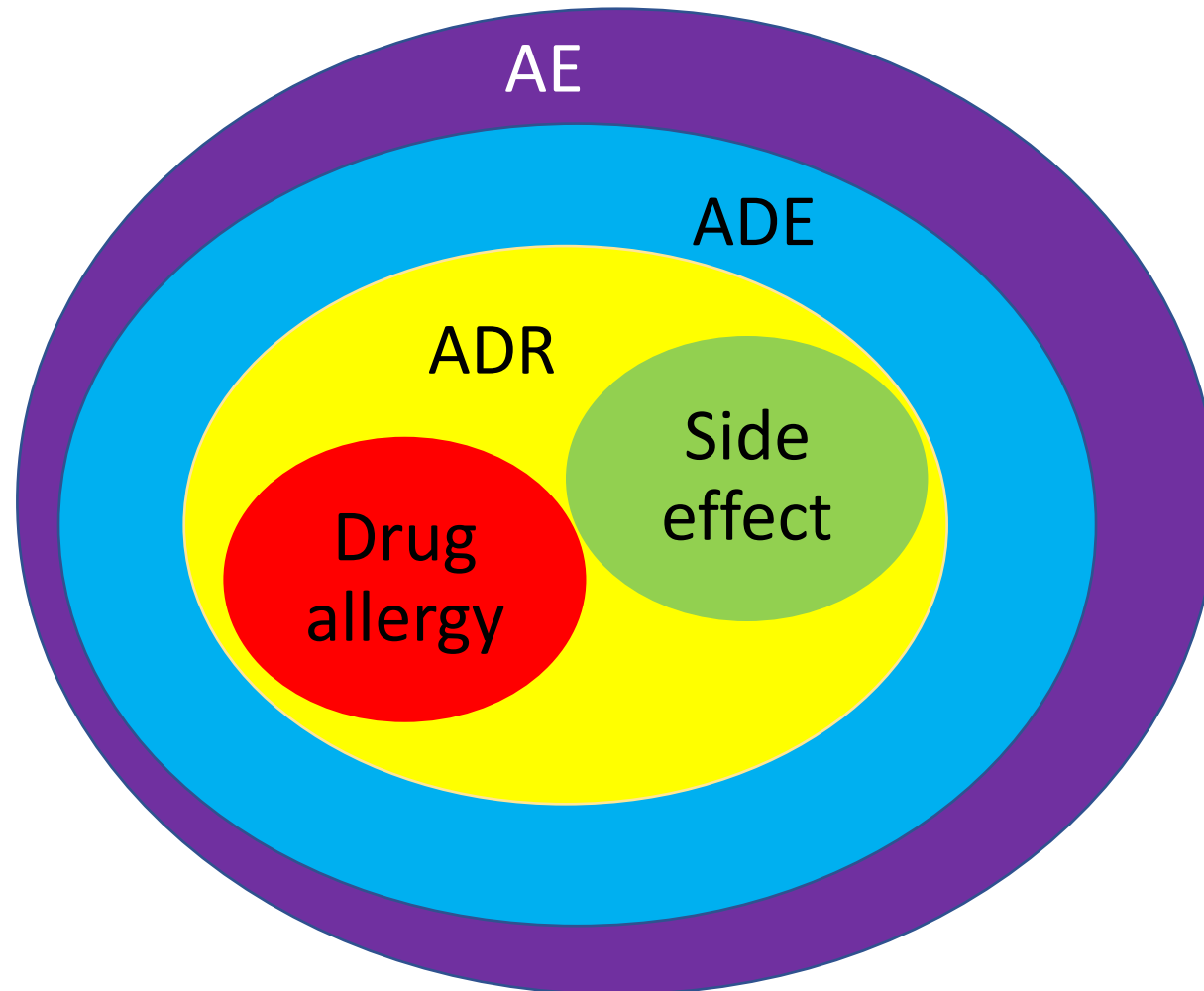
Δ This is an example of a type B reaction that is predictable.

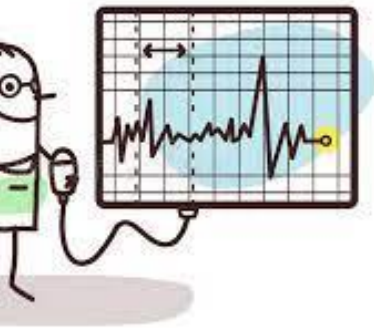
Modified with permission from: Celik G, Pichler WJ, Adkinson NF Jr. Drug Allergy. In: Middleton's Allergy Principles & Practice, 7th ed, Adkinson NF, et al (Ed), Mosby Elsevier, Philadelphia 2009. p.1205-1226. Illustration used with permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

Antibody (I–III) and T-cell orchestrated hypersensitivity reactions (IV a–d)

	Type I	Type II	Type III	Type IVa Type IVb Type IVc Type IVd			
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN- γ , TNF- α (T _H 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T _H 2 cells)	Perforin/ granzyme B (CTL)	CXCL8, GM-CSF (T cells)
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T-cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T-cell stimulation
Effector	Mast cell activation	FcR+ cells (phagocytes, NK cells)	FcR+ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Hemolytic anemia, thrombocytopenia (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis Maculopapular and bullous exanthema Hepatitis	AGEP Behçet's disease

AE & ADE & ADR & side effect & drug allergy





ตัวอย่าง side effect

- Dizziness : antihistamine
- GI irritation : NSAIDs
- Bleeding : Anticoagulant
- Hypoglycemia : Insulin, Glipizide
- Nephrotoxic : Aminoglycoside(Amikacin , Gentamycin , Streptomycin , Kanamycin), Colistin, Amphotericin-B
- Bradycardia : Metoprolol, 5-FU
- Phototoxic : Doxycycline, HCTZ
- Hypokalemia :



ตัวอย่าง drug allergy

- Urticaria, Angioedema, Anaphylactic reaction
- Maculopapular rash (MP rash)
- Exfoliative Dermatitis
- Photoallergy
- Serum sickness
- vasculitis
- Fixed Drug Eruption (FDE)
- Erythema Multiforme(EM)
- Stevens-Johnson Syndrome (SJS)
- Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)
- Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)
- Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP)



Skin reaction บางอย่างอาจไม่ได้เกิดจากยา

Trigger

- ตัวส่งสัญญาณที่กระตุ้นให้คิดว่า ผู้ป่วยอาจเกิด ADE

Drug level

Antidote

Lab

Diagnosis : Drug induced.....

Hold or off drug

ปีงบ 2561-2562

- N = 210
 - OPD = 94
 - Related = 33
 - Not related = 61
- IPD = 116
 - Related = 58
 - Not related = 58

รายการ ICD 10 ที่พบ	
K853	Drug-induced acute pancreatitis
D611	Drug-induced aplastic anaemia
G444	Drug-induced headache, not elsewhere classified
G720	Drug-induced myopathy
G620	Drug-induced polyneuropathy
E064	Drug-induced thyroiditis
N141	Nephropathy induced by other drugs, medicaments and biological substances
N142	Nephropathy induced by unspecified drug, medicament or biological substance
M835	Other drug-induced osteomalacia in adults
G211	Other drug-induced secondary parkinsonism

ปีงบ 2563-2564

- N = 635
 - OPD = 256
 - Related = 216
 - Not related = 39
 - สงวนการดูข้อมูล = 1
- IPD = 379
 - Related = 290
 - Not related = 89

รายการ ICD 10 ที่พบ	
D611	Drug-induced aplastic anaemia
G720	Drug-induced myopathy
N141	Nephropathy induced by other drugs, medicaments and biological substances
N142	Nephropathy induced by unspecified drug, medicament or biological substance
N144	Toxic nephropathy, not elsewhere classified
T886	Anaphylactic shock due to adverse effect of correct drug or medicament
T887	Unspecified adverse effect of drug or medicament
E872	Acidosis (ดู MALA จากยา metformin)

- ❖ Under report 14%
- ❖ Preventable ADR
 - ❖ Cross allergy
 - ❖ Extravasation: CMT, contrast media
 - ❖ Chloral hydrate overdose
 - ❖ Drug interaction:
 - digoxin vs itraconazole, carvedilol, verapamil
 - Warfarin vs levofloxacin (รับยาจากที่อื่น) INR 5.38



Preventable ADE/ADR

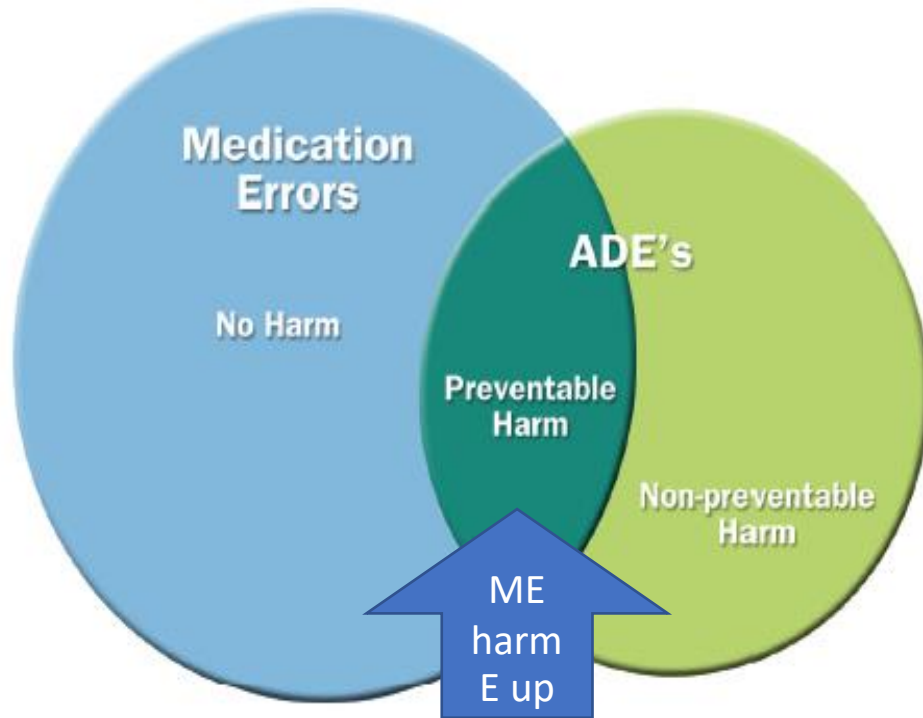
แนวทางการประเมิน Preventable ADR

Preventable ADR

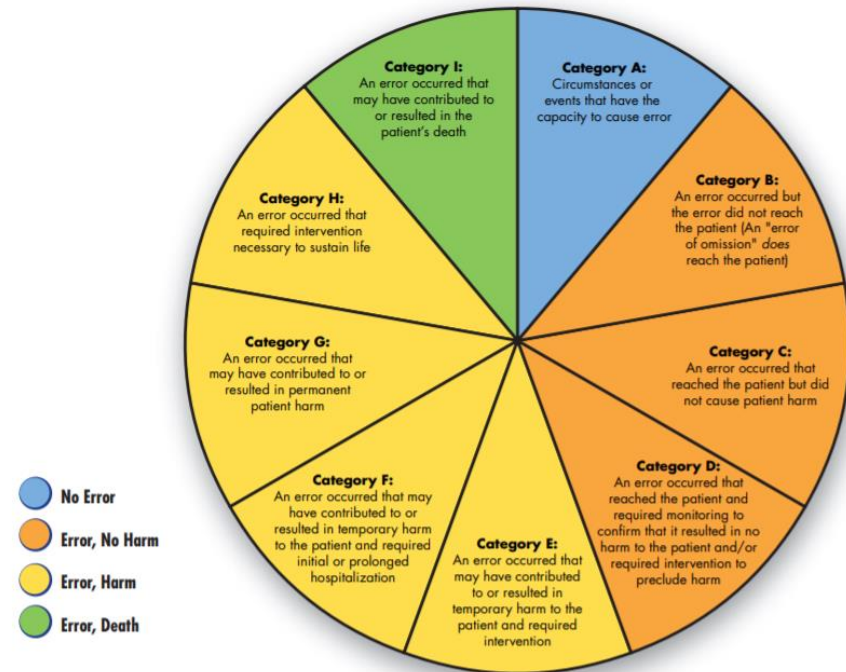
- อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สามารถป้องกันหรือลดความรุนแรงได้
- การประเมินว่าอาการไม่พึงประสงค์ใดเป็น “preventable ADR” ให้ใช้แนวทางการประเมินของ Schumock & Thornton ซึ่งประกอบด้วยคำถาม 7 ข้อ หากผลการประเมินพบว่ามีอย่างน้อย 1 ข้อตอบว่า “ใช่” อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวจะจัดเป็น “preventable ADR”
- รายงานอุบัติการณ์ความคลาดเคลื่อนทางยา ระดับความรุนแรง E ขึ้นไป

ลำดับ	คำถาม	คำตอบ	
		ใช่	ไม่ใช่
1	ยาที่สงสัยไม่เหมาะสมต่อโรคหรือภาวะของผู้ป่วยใช่หรือไม่		
2	ขนาดยา วิธี ความถี่ของการบริหารยาที่สงสัยไม่เหมาะสมต่ออายุ น้ำหนัก ผลทางห้องปฏิบัติการ หรือสถานะของโรคของผู้ป่วยใช่หรือไม่		
3	ไม่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือด หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น หรือมีการตรวจในความถี่ที่ไม่เพียงพอใช่หรือไม่		
4	ผู้ป่วยมีประวัติการแพ้ยา หรือเคยเกิดปฏิกิริยาต่อยาที่สงสัยมาก่อนใช่หรือไม่		
5	อาการไม่พึงประสงค์ครั้งนี้เกิดจาก drug interaction ใช่หรือไม่		
6	มีผลการตรวจวัดระดับยาในเลือดพบว่าอยู่ในระดับที่สูงกว่าระดับรักษาใช่หรือไม่		
7	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบเกิดจากความไม่ร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วย (non-compliance) ใช่หรือไม่		

Figure 1: Relationship between medication errors and ADEs



NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors



Definitions

Harm
Impairment of the physical, emotional, or psychological function or structure of the body and/or pain resulting therefrom.

Monitoring
To observe or record relevant physiological or psychological signs.

Intervention
May include change in therapy or active medical/surgical treatment.

Intervention Necessary to Sustain Life
Includes cardiovascular and respiratory support (e.g., CPR, defibrillation, intubation, etc.)

© 2001 National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. All Rights Reserved.
* Permission is hereby granted to reproduce information contained herein provided that such reproduction shall not modify the text and shall include the copyright notice appearing on the pages from which it was copied.

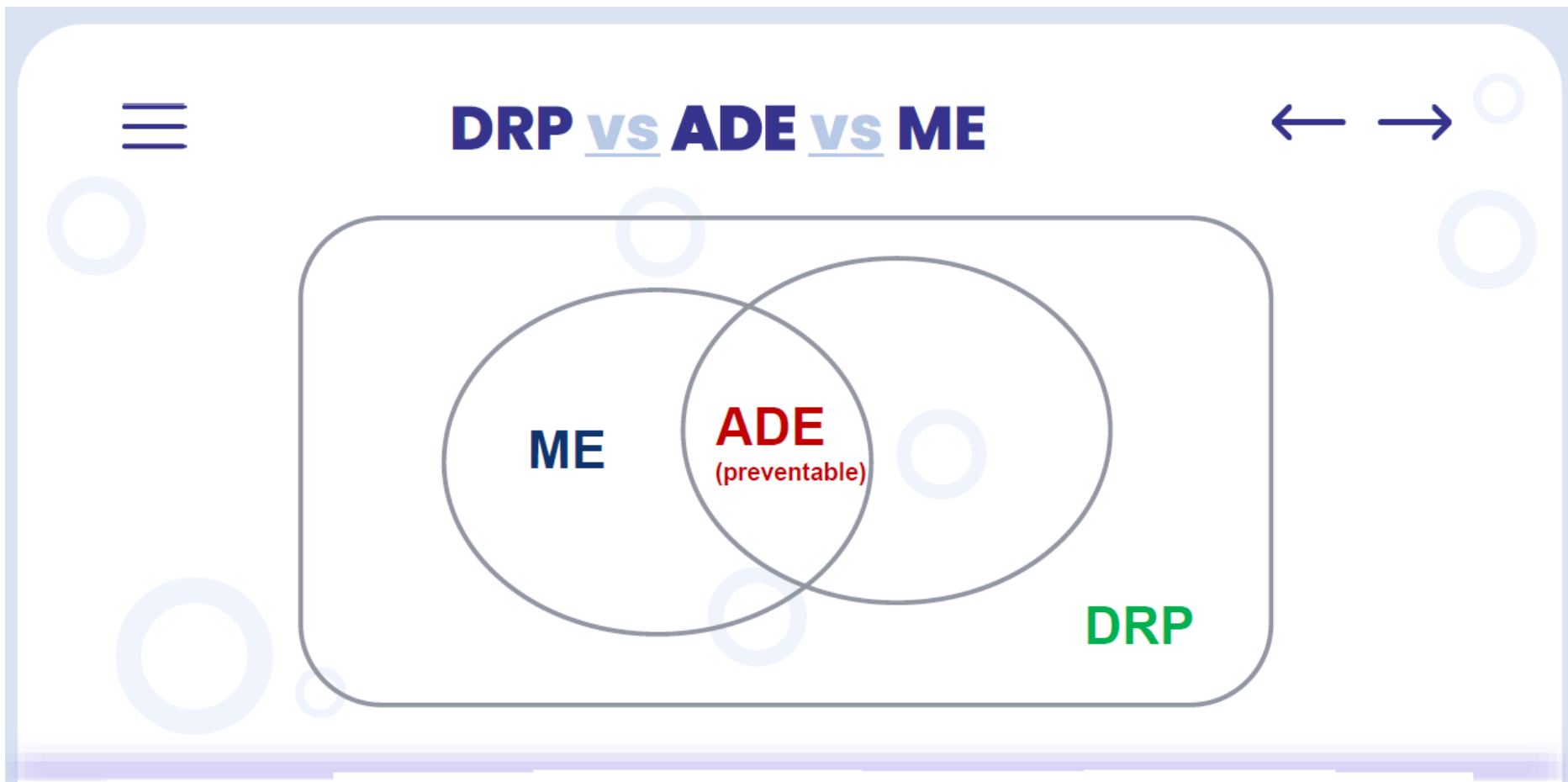


DRP vs Medication Error



Drug related problem (DRP) ปัญหาที่เกี่ยวข้องเนื่องกับการรักษาด้วยยา แบ่งตามมิติความต้องการใช้ยา

Drug related needs	Categories of drug therapy problem
Indication	Unnecessary drug therapy Need additional drug therapy
Effectiveness	Ineffective drug therapy Dosage too low
Safety	Adverse drug reaction/ Drug interaction Dosage too high
Compliance	Non-compliance





การเชื่อมโยง ME และ ADE/ADR



Preventable ADE:



The Practical Point



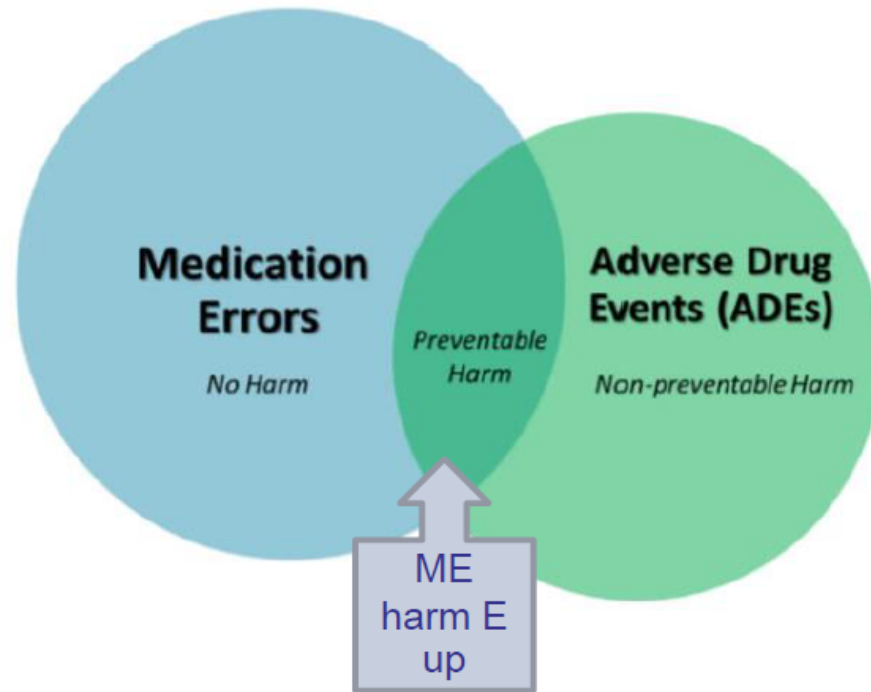
Medication without Harm

☰ การค้นหา pADE



Incidence report

- ☐ Medication Error report
 - ✓ ME harm E up
- ☐ ADR report
 - ✓ แพ้ยาซ้ำ
 - ✓ แพ้ยากลุ่มเดียวกัน



จุดอ่อนของการตัดสินใจผิดพลาด

- ความรู้สึกที่ว่า “แพ้ซ้ำ” เป็นความผิด ทำให้การตัดสินใจ bias ได้
- ไม่เข้าใจความหมายที่แท้จริง
 - การมอง ADR/ ADE เป็น outcome focus
 - การมอง ME เป็น process focus
 - ME เป็นเหตุ ADR/ ADE เป็นผล
- สัมเป้าหมายสำคัญ ---- > การหาโอกาสเพื่อเพิ่มความปลอดภัยให้ผู้ป่วย
“ความพยายามมองหาจุดอ่อน ทำให้มองเห็นโอกาสเสมอ”

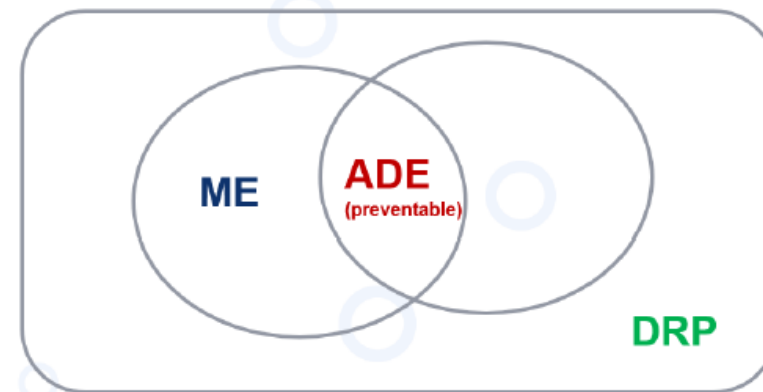
☰ การค้นหา pADE



รายงาน DRP ของงานบริหารเภสัชกรรม

- Acute care
- Ambulatory care

ค้นหา Type A ADR/ side effect
วางระบบป้องกัน ลดความรุนแรง



≡ การค้นหา pADE



จุดอ่อนของการค้นหา pADE ที่เป็น side effect/ type A

❑ Under report เมื่อเจอก็รักษาไป ขาดการรายงานเข้าระบบ

แนวทางค้นหา

- Intensive ADR monitoring ในยาที่พบ ADR บ่อย เช่น targeted drug, chemotherapeutic drugs, HAD, Anti-TB, Anti-HIV, Chloroquine/ Hydroxychloroquine
- กำหนดตัวส่งสัญญาณ เพื่อค้นหา
 - INR \geq 4 +warfarin, SCr > 2 + nephrotoxic drug, naloxone

Common causes of pADE



Preventability Code	Criterion	No. Times Code Used (% Total Uses)	% ADRs with Code
1	Drugs involved were not appropriate for the patient's clinical condition.	12 (2.8)	3.8
2	Dose, route, or frequency of administration was not appropriate for the patient's age, weight, or disease.	216 (49.5)	68.1
3	Required therapeutic drug monitoring or other necessary laboratory tests were not performed or not performed frequently enough.	74 (17.0)	23.3
4	Patient has a history of allergy or previous reaction to the drug.	16 (3.7)	5.0
5	A known drug interaction was the suspected cause of the reaction.	81 (18.6)	25.6
6	A serum drug concentration above the therapeutic range was documented.	15 (3.4)	4.7
7	Noncompliance was associated with the reaction (for outpatient only).	0	0
8	A medication error was associated with the reaction.	22 (5.0)	6.9
	Total	436 (100.0) ^b	137.4

^aADR = adverse drug reaction.
^bSome ADRs were assigned multiple codes.

Top-5

- 1) Inappropriate dose
- 2) Drug interaction
- 3) Ignore therapeutic drug monitoring
- 4) Repeated drug allergy
- 5) Toxic serum drug concentration

Ref: Winterstein AG and et al. Identifying Clinically Significant Preventable Adverse Drug Events Through a Hospital's Database of Adverse Drug Reaction Reports. Am J Health-Syst Pharm 59(18):1742-1749, 2002.

≡ Example causes of pADE



- 1) Repeated drug allergy
- 2) Cross reactivity i.e. NSAIDs, antibiotics, anti-epileptic drugs
- 3) Drug-drug interaction i.e warfarin, ergot
- 4) Drug-disease interaction i.e. NSAIDs vs asthma, G6PD deficiency
- 5) Inappropriate dose in specific patients i.e CKD, elderly, infant
- 6) Inappropriate dose in HAD i.e warfarin
- 7) Injection site reaction i.e extravasation, phlebitis
- 8) Infusion reaction i.e. Red man syndrome
- 9) Dispensing error i.e LASA

นิยามที่เกี่ยวข้อง

- แพ้ยาซ้ำ

เหตุการณ์ที่ผู้ป่วยแพ้ยา ซึ่งเป็นยาตัวเดียวกับที่เคยมีประวัติแพ้(ชื่อสามัญทางยาเดียวกัน) โดยมีอาการแสดงที่เหมือนกัน

- แพ้ยากลุ่มเดียวกัน

เหตุการณ์ที่ผู้ป่วยเกิดอาการแพ้ยา จากยาที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับยาที่มีประวัติแพ้โดยมีอาการเหมือนกัน รวมถึงการแพ้ยาแบบ pseudoallergy ในกลุ่ม NSAIDs

*ยกเว้น การตั้งใจให้ยาซ้ำ (rechallenge) ของบุคลากรทางการแพทย์เพื่อประโยชน์ในการรักษาหรือมีข้อบ่งชี้ทางการแพทย์

ประเมินประเภท ADR :
type A or type B



การเลือกใช้ยาอย่าง
เหมาะสม :
drug allergy or side effect



ป้องกันการเกิด
Medication error :
Preventable ADE





การรายงาน ADE เป็นหน้าที่ของเรา



การพยายามมองหาจุดอ่อน นำไปสู่โอกาสพัฒนา เพื่อ patient safety





**Thank you
for
your attention**