

ระเบียบวิธีวิจัยและการรวบรวมข้อมูล

คำถามของการวิจัย

ศึกษาอุบัติการณ์การเกิดผื่นผิวหนังแพ้ยาของผู้ป่วยนอก และผู้ป่วยใน โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. ศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดผื่นผิวหนังแพ้ยา ของผู้ป่วยนอก และ ผู้ป่วยใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. ศึกษาลักษณะผื่นผิวหนังแพ้ยา ในผู้ป่วยนอก และ ผู้ป่วยใน โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์

วัตถุประสงค์และวิธีการ

ประชากรเป้าหมาย : ผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยว่าเกิดผื่นผิวหนังแพ้ยาที่มารักษาที่
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงเวลาดำหนดการวิจัย

ผู้ป่วยนอก : ผู้ป่วยที่รักษาที่คลินิกโรคผิวหนังแผนกผู้ป่วยนอก และคลินิกผู้ป่วยนอกทุกแผนก ที่
สงสัยว่าเป็นผื่นแพ้ยา ในช่วงเวลาที่กำหนดการวิจัย

ผู้ป่วยใน : ผู้ป่วยที่รับไว้รักษาตัวอยู่ในแผนกต่างๆทุกแผนกภายใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ใน
ช่วงเวลาที่กำหนดการวิจัย

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ามาศึกษา : ผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดผื่นผิวหนังแพ้ยา โดยผู้ป่วยมีประวัติการ
ใช้ยาร่วมกับมีผื่นเกิดขึ้นตามร่างกาย

รูปแบบการวิจัย : การศึกษาเชิงพรรณนาไปข้างหน้า (Descriptive design)

ระยะเวลาวิจัย : 1 ธันวาคม 2538 - 31 พฤษภาคม 2540 รวมเวลา 1 ปี 6 เดือน

เนื่องจากมีระยะเวลาในการทำวิจัยจำกัด

วิธีการ : ขอความร่วมมือไปยังคลินิกผู้ป่วยนอกของทุกแผนก และ แผนกผู้ป่วยในทุกแผนกให้ส่งต่อผู้
ป่วยหรือส่งปรึกษาผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดผื่นผิวหนังแพ้ยามายังคลินิกผิวหนังทุกรายในช่วงกำหนดเวลา
วิจัย ตั้งแต่วันที่ 1 ธันวาคม 2538 ถึง 31 พฤษภาคม 2540 รวมระยะเวลา 1 ปี 6 เดือน
หลังจากนั้นผู้วิจัยจะทำการดังนี้

1. ชักประวัติ (ตั้งรายละเอียดตามแบบฟอร์มการซักประวัติในภาคผนวก)
2. ตรวจร่างกาย(ตั้งรายละเอียดตามแบบฟอร์มการตรวจร่างกายในภาคผนวก)
3. ตรวจพิเศษเพิ่มเติมเช่น ตรวจเม็ดเลือด(Complete Blood Count), ตรวจการทำงานของ

ตับ(Liver function test) หรือตรวจพิเศษอื่น ๆเฉพาะในรายที่มีประวัติได้รับยาที่สงสัยว่าจะมีผลต่ออวัยวะ
อื่น ๆในร่างกาย หรือในรายที่ตรวจร่างกายแล้วสงสัยว่าจะมีอาการของอวัยวะภายในร่วมด้วย หรือ ในผู้
ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่ชวนให้สงสัยว่ามีการแพ้ยาในอวัยวะอื่น ๆร่วมด้วย(Systemic
involvement)

4. การระบุเชื้อยาที่ผู้ป่วยได้รับจนเกิดการแพ้ยา

4.1 ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้วิจัยสามารถทราบชื่อยาได้จากกระเป๋ยาประวัติผู้ป่วยนอก หรือ แฟ้มประวัติผู้ป่วยใน

4.2 ในกรณีที่คนไข้ได้รับยาจากโรงพยาบาลอื่น หรือ คลินิกส่วนตัวแพทย์

*ถ้าผู้ป่วยยังมียาเหลือให้แพทย์ดู ก็จะดูชื่อยาจากซองยา หรือนำเอายาที่มีอยู่ไปปรึกษาเภสัชกรเพื่อระบุชื่อยา

*ถ้าผู้ป่วยไม่มียาเหลืออยู่แพทย์ก็จะเขียนจดหมายให้ผู้ป่วยนำไปที่เดิมที่ได้รับยามาเพื่อไปสอบถามชื่อยาที่ผู้ป่วยได้รับ

4.3 ในกรณีที่คนไข้ซื้อยารับประทานเอง

*ถ้ามียาเหลืออยู่ให้แพทย์ดู โดยดูชื่อยาจากซองยาหรือนำไปปรึกษาเภสัชกรเพื่อระบุชื่อยา

*ถ้าไม่มียาเหลืออยู่แพทย์จะให้ผู้ป่วยไปซื้อยาชุดเดิมมาให้เพื่อนำไปปรึกษาเภสัชกรเพื่อระบุชื่อยา

ในกรณีที่ไม่สามารถระบุชื่อยาที่ผู้ป่วยได้รับได้ก็จะไม่รวมผู้ป่วยนั้นเข้ามาในการศึกษา

5.การทดลองกระตุ้นให้ยาที่สงสัยว่าแพ้ซ้ำอีกครั้งเพื่อดูว่ามีผื่นแพ้ยาเกิดขึ้นใหม่อีกหรือไม่ (Oral rechallange test) โดยกระทำในผู้ป่วยทุกราย ยกเว้นตามเหตุผลในข้อห้ามการทำ Oral rechallange test

5.1 วิธีการทำ Oral rechallange test

1. ให้ผู้ป่วยหยุดยาที่ได้รับก่อนเกิดผื่นทุกชนิดหยุดยาจนกระทั่งผื่นหายหมดแล้วจึงเริ่มให้ผู้ป่วยกินยาเข้าไปใหม่อีกครั้งหนึ่ง

2. เริ่มให้ผู้ป่วยกินยาเข้าไปใหม่

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้ยาชนิดเดียว(Single drug) : ให้ผู้ป่วยกินยาใหม่ในขนาดยาเท่าเดิมที่ผู้ป่วยได้รับถ้ามีผื่นขึ้นก็ให้การวินิจฉัย ถ้ากินยาใหม่แล้วภายใน 1 เดือนยังไม่มีผื่นขึ้นถือว่าการทดสอบให้ผลลบยาตัวนี้ไม่น่าจะเป็นสาเหตุ

ในกรณีที่ได้ยาหลายชนิด(Multiple drugs) : เริ่มให้ผู้ป่วยกินยาเข้าไปใหม่ที่ละชนิดโดยเริ่มจากยาที่คิดว่าเป็นสาเหตุการแพ้ได้น้อยที่สุดเข้าไปก่อนในขนาดยาเท่าเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้รับโดยให้เวลา 1 เดือนในการรอดูผลถ้าเกิดผื่นขึ้นก่อนจึงหยุดยาและให้การวินิจฉัย ถ้าไม่มีผื่นขึ้นยาตัวนี้ก็ไม่น่าจะเป็นสาเหตุการแพ้ยา

5.2 ข้อห้ามในการทำ Oral rechallange test

1.ผู้ป่วยมีผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงและเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ ได้แก่ผื่นชนิดต่อไปนี้

*Toxic epidermal necrolysis

*Steven-Johnson syndrome

*Erythema multiforme

*Anaphylaxis

*Urticaria with bronchospasm

2.ผู้ป่วยหนักมี Underlying disease และอาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้

3.ผู้ป่วยใน (Inpatients) ที่เป็นคนไข้พิเศษ ไม่สามารถ Rechallange ได้

4. ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอม Rechallenge test หลังจากที่แพทย์ได้อธิบายรายละเอียดข้อดีและข้อเสียของการทำ Rechallenge test ต่อผู้ป่วยแล้ว

6. ให้ An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions ในการให้คะแนนยาแต่ละชนิดที่ผู้ป่วยได้รับเพื่อวินิจฉัยแยกโรค และ วินิจฉัยยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้ออกมา เป็น 4 ระดับคือ Definite , Probable , Possible , Unlikely (ตามวิธีในภาคผนวก 1)

เกณฑ์ในการตัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา

1. ในผู้ป่วยที่แพทย์ไม่สามารถทราบชื่อยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเกิดผื่นแพ้ยา
2. ผู้ป่วยที่หายไปจากการศึกษา หรือไม่สามารถมาติดต่อกับแพทย์ตามนัดได้
3. ผู้ป่วยที่ได้คะแนนจาก Algorithm น้อยกว่า 0 (Unlikely)

การรายงานผล : 1. รายงานอุบัติการณ์ตามสูตรคำนวณข้างล่างนี้

: สถิติที่ใช้คือ สถิติเชิงพรรณนา(Descriptive statistics)

I = อุบัติการณ์การเกิดผื่นแพ้ยา

$n1$ = จำนวนผู้ป่วยแพ้ยาทั้งหมดของแผนกผู้ป่วยนอกภายในเวลาวิจัย

$n2$ = จำนวนผู้ป่วยแพ้ยาทั้งหมดของแผนกผู้ป่วยในภายในเวลาวิจัย

$N1$ = จำนวนผู้ป่วยนอกทั้งหมด ภายในช่วงเวลาดำเนินการวิจัย

$N2$ = จำนวนผู้ป่วยในทั้งหมดภายในช่วงกำหนดวิจัย

$$I = \left(\frac{n1 + n2}{N1 + N2} \right) \times 100 \%$$

2. รายงานลักษณะผื่นแพ้ยาโดยการบรรยาย รูปภาพ และ ตาราง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตัวอย่างแสดงวิธีการใช้ Algorithm ในการวินิจฉัยแยกโรคและวินิจฉัยยาที่เป็นสาเหตุ
ในกรณีได้รับยาชนิดเดียว (Single drug)

1. ผู้ป่วยหญิง อายุ 15 ปี มารักษาสิ่วที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณได้รับยา Tetracyclin 2x2 เป็นเวลา 2 สัปดาห์ จึงมีผื่นขึ้นตามร่างกาย ไม่เคยแพ้ยามาก่อนหน้านี้ จึงหยุดยาและมาพบแพทย์แพทย์ตรวจร่างกายแล้วให้การวินิจฉัยว่าเป็นผื่นแพ้ยาชนิด Fixed drug eruption จึงรักษาผื่นหายในเวลา 7 วัน จึงเริ่มให้ผู้ป่วยรับประทานยาใหม่ในขนาดยาเดิม และเกิดผื่นขึ้นใหม่บริเวณเดิม ขั้นตอนการให้คะแนนยามีดังนี้

Axis 1 :	ข้อ1ใช่ → ข้อ2ใช่ →	= +1
Axis 2 :	ข้อ5ไม่ → ข้อ9ไม่ → ข้อ12ไม่ →	= +2
Axis 3 :	ข้อ14ไม่ → ข้อ15ไม่ → ข้อ16ไม่ → ข้อ17ใช่ →	= +1
Axis 4 :	ข้อ18 ไม่ →	= +0
Axis 5c :	ข้อ41ใช่ → ข้อ42ใช่ → ข้อ43ไม่ → ข้อ45ไม่ →	= +1
Axis 6 :	ข้อ47ใช่ → ข้อ50ไม่ → ข้อ51ใช่ → ข้อ52ไม่ →	= +1

รวมคะแนน = +6 = Definite ดังนั้น Tetracyclin จึงน่าจะเป็นสาเหตุการแพ้ยา

ในกรณีที่ได้รับยาหลายชนิดพร้อมกัน (Multiple drugs)

1. ผู้ป่วยชาย อายุ 25 ปี มีไข้ ไอ น้ำมูก 1 วันไปรักษาที่คลินิกได้ยามา 3 ชนิด รับประทานยาได้ 5 วันมีผื่นขึ้นตามร่างกายจึงหยุดยา และมาพบแพทย์โดยนำยาที่เหลือมาให้แพทย์ดู พบว่ามียา Amoxycillin, Paracetamol, Chlorphenilamine หลังจากนั้นแพทย์ทำการตรวจร่างกายพบว่าไม่มีไข้ ไม่มีต่อมน้ำเหลืองโต ผื่นตามร่างกายเป็นผื่นชนิด Maculopapular rash จึงให้การวินิจฉัยว่าเป็นผื่นแพ้ยา จึงรักษาผื่นหายในเวลา 6 วัน หลังจากนั้นจึงเริ่มให้ผู้ป่วยรับประทานยาเข้าไปใหม่ที่ละชนิด ในขนาดยาเท่าเดิม พบว่ารับประทานยา Amoxycillin แล้วเกิดผื่นขึ้นแต่รับประทานยา Paracetamol และ Chlorphenilamine แล้วไม่มีผื่นใหม่ ขั้นตอนการให้คะแนนยามีดังนี้

สำหรับยา Amoxycillin

Axis 1 :	ข้อ1ใช่ → ข้อ2ใช่ →	= +1
Axis 2 :	ข้อ5ใช่ → ข้อ6ไม่ → ข้อ8ใช่ → ข้อ11ไม่ →	= +0
Axis 3 :	ข้อ14ไม่ → ข้อ15ไม่ → ข้อ16ไม่ → ข้อ17ใช่ →	= +1
Axis 4 :	ข้อ18ไม่ →	= +0
Axis 5c :	ข้อ41ใช่ → ข้อ42ใช่ → ข้อ43ไม่ → ข้อ45ไม่ →	= +1
Axis 6 :	ข้อ47ใช่ → ข้อ50ไม่ → ข้อ51ใช่ → ข้อ52ไม่ →	= +1

รวมคะแนน = +4 = Probable

สำหรับยา Paracetamol

Axis 1 :	ข้อ1ใช่ → ข้อ2ใช่ →	= +1
Axis 2 :	ข้อ5ใช่ → ข้อ6ไม่ → ข้อ8ใช่ → ข้อ11ไม่ →	= +0
Axis 3 :	ข้อ14ไม่ → ข้อ15ไม่ → ข้อ16ไม่ → ข้อ17ใช่ →	= +1
Axis 4 :	ข้อ18ไม่ →	= +0
Axis 5c :	ข้อ41ใช่ → ข้อ42ใช่ → ข้อ43ไม่ → ข้อ45ไม่ →	= +1
Axis 6 :	ข้อ47ใช่ → ข้อ50ไม่ → ข้อ51ไม่ → ข้อ53ไม่ → ข้อ55ไม่ →	= -1

รวมคะแนน = +2 = Possible

สำหรับยา Chlorphenilamine

Axis 1 : ข้อ1ใช่ → ข้อ2ใช่ →	= +1
Axis 2 : ข้อ5ใช่ → ข้อ6ไม่ → ข้อ8ใช่ → ข้อ11ไม่ →	= +0
Axis 3 : ข้อ14ไม่ → ข้อ15ไม่ → ข้อ16ไม่ → ข้อ17ใช่ →	= +1
Axis 4 : ข้อ18ไม่ →	= +0
Axis 5c : ข้อ41ใช่ → ข้อ42ใช่ → ข้อ43ไม่ → ข้อ45ไม่ →	= +1
Axis 6 : ข้อ47ใช่ → ข้อ50ไม่ → ข้อ51ไม่ → ข้อ53ไม่ → ข้อ55ไม่ →	= -1

รวมคะแนน = +2 = Possible

แต่ยา Amoxycillin ได้คะแนนมากที่สุดดังนั้นจึงน่าจะเป็นสาเหตุการแพ้มากที่สุด

2.ผู้ป่วยเอดส์ รับประทานยา IRZE จากโรงพยาบาลจุฬามาเป็นเวลา 2 เดือน เกิดผื่นขึ้นตามร่างกาย ไม่มีไข้ ไม่มีน้ำมูกหรือเจ็บคอ ปฏิเสธยาอื่น ๆ ร่วมกับมีอาการคันบริเวณที่เป็นผื่น แพทย์ตรวจร่างกายพบ ผื่นชนิด Maculopapular rash จึงให้การวินิจฉัยว่าเป็นผื่นแพ้ยา จึงให้ผู้ป่วยหยุดยาทุกชนิด และรักษาจน ผื่นหายหลังจากนั้นจึงเริ่มให้ผู้ป่วยรับประทานยาใหม่ทีละชนิด ผลพบว่าเมื่อรับประทานยา INHใหม่มี ผื่นเกิดขึ้น แต่ยา Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamide ไม่มีผื่นใหม่เกิดขึ้น ขั้นตอนการให้คะแนนยามี ดังนี้

สำหรับยา INH

Axis1 : ข้อ1ใช่ → ข้อ2ใช่ →	= +1
Axis2 : ข้อ5ไม่ → ข้อ9ไม่ → ข้อ12ไม่ →	= +2
Axis3 : ข้อ14ไม่ → ข้อ15ไม่ → ข้อ16ไม่ → ข้อ17ใช่ →	= +1
Axis4 : ข้อ18ไม่ →	= +0
Axis5c : ข้อ41ใช่ → ข้อ42ใช่ → ข้อ43ไม่ → ข้อ45ไม่ →	= +1
Axis6 : ข้อ47ใช่ → ข้อ50ไม่ → ข้อ51ใช่ → ข้อ52ไม่ →	= +1

รวมคะแนน = +6 = Definite

สำหรับยา Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamide

Axis1 : ข้อ1ใช่ → ข้อ2ใช่ →	= +1
Axis2 : ข้อ5ไม่ → ข้อ9ไม่ → ข้อ12ไม่ →	= +2
Axis3 : ข้อ14ไม่ → ข้อ15ไม่ → ข้อ16ไม่ → ข้อ17ใช่ →	= +1
Axis4 : ข้อ18ไม่ →	= +0
Axis5c : ข้อ41ใช่ → ข้อ42ใช่ → ข้อ43ไม่ → ข้อ45ไม่ →	= +1
Axis6 : ข้อ47ใช่ → ข้อ50ไม่ → ข้อ51ไม่ → ข้อ53ไม่ → ข้อ55ไม่ →	= -1

รวมคะแนน = +4 = Probable

แต่ INH ได้คะแนนมากที่สุดดังนั้น INH จึงน่าจะเป็นสาเหตุการแพ้ยามากที่สุด