

# กรณีศึกษา: Piperacillin/Tazobactam กระตุ้นการเกิดภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตก Case Report: Piperacillin/Tazobactam Induced Hemolytic Anemia

นิพนธ์ปริทัศน์

Review Article

วิภา Wachiratreeat\*

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล บางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

\* Corresponding author: wipa.wac@mahidol.edu

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2566;18(4):423-428.

Wipa Wachiratreeat\*

Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Faculty of Medicine, Mahidol University, Bangkok Noi, Bangkok, 10700, Thailand

\* Corresponding author: wipa.wac@mahidol.edu

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2023;18(4):423-428.

## บทคัดย่อ

ยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบกแทม (piperacillin/tazobactam) เป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแบบปานกลางถึงรุนแรง บทความนี้กล่าวถึงรายงานกรณีศึกษาผู้ป่วยรายหนึ่งที่ได้รับยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบกแทมเพื่อรักษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection, UTI) ด้วยยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบกแทมแล้วเกิดภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตก กลไกการเกิดมาจากระบบภูมิคุ้มกัน เกิดขึ้นหลังการรักษาด้วยยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบกแทม 5 วัน มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ ดังนี้ ฮีโมโกลบิน (hemoglobin) และฮีมาโตคริต (hematocrit) ลดลงจากค่าปกติของผู้ป่วย ประกอบกับผลตรวจ direct antiglobulin test ให้ผลบวกซึ่งจำเพาะต่อ immunoglobulin G หากพบภาวะดังกล่าวควรรักษาโดยการให้เลือดร่วมกับหยุดยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบกแทม หลังจากหยุดยาแล้วติดตามผลการรักษา พบว่ามีฮีโมโกลบิน และฮีมาโตคริตเพิ่มขึ้น

**คำสำคัญ:** พิเพอราซิลลิน/ทาโซแบกแทม, ภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกโดยอโตอิมมูน, ภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกโดยเกิดจากยา, ภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตก

### Editorial note

Manuscript received in original form: July 26, 2023;

Revision notified: August 21, 2023;

Revision completed: September 15, 2023;

Accepted in final form: September 18, 2023;

Published online: December 31, 2023.

Piperacillin/tazobactam is an antibiotic to treat moderate-severe bacterial infections. This article discusses a case report of an elderly woman receiving treatment for urinary tract infections with piperacillin/tazobactam. Piperacillin/tazobactam induces hemolytic anemia by mechanism of immune system. After treatment with piperacillin/tazobactam for 5 days, hemoglobin (Hb) and hematocrit (Hct) reduced from baseline of this patient. In addition, the direct antiglobulin test result was positive which is specific to immunoglobulin G. When this condition was found, blood transfusion and discontinuation of piperacillin/tazobactam should be prescribed. Following these treatments, blood counts increased to nearly baseline of this patient. This report illustrates the importance of early identification of drug-induced hemolytic anemia.

**Keywords:** Piperacillin/tazobactam, Autoimmune hemolytic anemia (AIHA), Drug-induced hemolytic anemia (DIHA), Hemolysis

Journal website: <http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index>

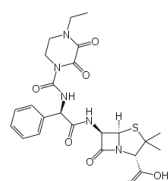
## บทนำ

ยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบกแทม (piperacillin/tazobactam) เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม penicillin ผสมกับยาต้านเอนไซม์ beta lactamase ที่เชื้อแบคทีเรียปล่อยออกมาทำลายยา penicillin โดยมีข้อบ่งใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบบปานกลางถึงรุนแรง ที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียในระบบทางเดินหายใจ ทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อบริเวณกระดูกและข้อ การติดเชื้อภายในช่องท้องและการติดเชื้อในกระแสเลือด โดยยานี้จะครอบคลุมการรักษาการติดเชื้อ *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides* และเชื้อแบคทีเรียแกรมลบอื่น ๆ<sup>1</sup>

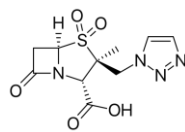
ยา piperacillin/tazobactam มีคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียแบบขึ้นอยู่กัระยะเวลา (time-dependent activity) ซึ่งความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาในรูปอิสระ (unbound concentration) สูงกว่า minimum inhibitory concentration (MIC) ของเชื้อ (fT > MIC) ทั้งนี้ยาจะมีความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียเพิ่มขึ้นเมื่อความเข้มข้นมากกว่า MIC 4-5 เท่า จากข้อมูลในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบว่า เพื่อให้ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ผลดี ระดับยา piperacillin/tazobactam ในรูปอิสระต้องสูงกว่า MIC เป็นระยะเวลาอย่างน้อยร้อยละ 50 - 70 ของช่วงห่างการให้ยาในแต่ละครั้ง (dosing interval)<sup>4</sup>

การดูดซึม (absorption) ยาไม่ถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหาร การกระจายตัว (distribution) ของยา piperacillin และ tazobactam มีการกระจายตัวไปยังบริเวณเนื้อเยื่อและอวัยวะในร่างกายได้มาก เช่น บริเวณเยื่อหุ้มทางเดินอาหาร หนองน้ำดี ปอด มดลูก รังไข่ ตับอ่อน เป็นต้น ทำให้ความเข้มข้นของยาที่บริเวณเนื้อเยื่อดังกล่าวมีค่าประมาณร้อยละ 50 - 100 เมื่อเทียบกับความเข้มข้นของยาในเลือด ในขณะที่พบการกระจายตัวไปยังน้ำไขสันหลังได้น้อยในผู้ที่

## โครงสร้างและคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา



Piperacillin



Tazobactam

รูปที่ 1 โครงสร้างยา piperacillin และยา Tzobactam<sup>2,3</sup>

ไม่มีภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบ และมีการจับกับโปรตีนค่อนข้างน้อย คือ piperacillin มี plasma protein binding ประมาณร้อยละ 26 - 30 และ tazobactam ประมาณร้อยละ 31 - 32 การเมตาบอลิซึม (metabolism) ยา piperacillin และ tazobactam ผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมน้อยเมื่อเทียบกับการขับออกทางไต การกำจัด (elimination) ยา piperacillin/ tazobactam มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 0.7 - 1.2 ชั่วโมง ยาทั้งสองส่วนออกจากร่างกายทางไตเมื่อแยกตามชนิดของยาพบว่า piperacillin ถูกขับออกในรูปแบบเปลี่ยนแปลงทางไตร้อยละ 68 ส่วน tazobactam ขับออกผ่านทางไตร้อยละ 80 ค่าการกำจัด (clearance) ของยาทั้งสองชนิดขึ้นอยู่กับการทำงานของไตผู้ป่วย และต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง กรณีผู้ป่วยมีภาวะ hepatic cirrhosis ค่าครึ่งชีวิตของ piperacillin และ tazobactam จะเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 25 และ 18 ตามลำดับ แต่ยังไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว<sup>4</sup>

### กลไกการออกฤทธิ์และผลทางเภสัชวิทยา

Piperacillin sodium และ tazobactam sodium เป็นยาต้านจุลชีพรูปแบบฉีด ยา piperacillin sodium ออกฤทธิ์โดยการจับกับ penicillin binding protein ซึ่งจะทำให้เกิดการยับยั้งการสร้าง peptidoglycan และนำไปสู่การยับยั้งการสร้างผนังเซลล์แบคทีเรียจึงสามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ (bactericidal activity) ในขณะที่ tazobactam sodium มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ beta-lactamases โดยใช้ beta-lactam ring ในโครงสร้างของยาไปจับกับเอนไซม์ beta-lactamases ที่เชื้อแบคทีเรียสร้างขึ้นเพื่อทำลายยาปฏิชีวนะ การจับในลักษณะนี้เป็นแบบไม่ย้อนกลับ (irreversible) ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อ piperacillin ไม่ให้ถูกทำลายโดยเอนไซม์ beta-lactamases ซึ่งเป็นการช่วยเสริมฤทธิ์ piperacillin ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้อย่าง

### อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์จากยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบกแทมที่พบบ่อยที่สุด คือ ระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสีย เป็นต้น และทางผิวหนัง เช่น ผื่น เป็นต้น ผลข้างเคียงอื่น ๆ เช่น ความเป็นพิษต่อระบบประสาท ความเป็นพิษต่อตับ ความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ ความผิดปกติของสมดุลกรดเบส ความผิดปกติของภาวะเลือดออก ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) และภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic anemia) เป็นต้น<sup>5</sup>

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) จัดอยู่ในกลุ่มโรคออโตอิมมูนในระบบเลือด (autoimmune blood diseases) มีลักษณะสำคัญคือ มีภาวะเม็ดเลือดแดงอายุสั้น หรือกล่าวได้ว่ามีภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) เกิดขึ้นเนื่องจากการสร้างออโตแอนติบอดี (autoantibody) ต่อเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยเอง โดย

การตรวจพบแอนติบอดี (antibody) และ/หรือ คอมพลีเมนต์ (complements) บนเม็ดเลือดแดง โดยปฏิกิริยา direct antiglobulin test (DAT) หรือ direct Coombs' test<sup>6</sup>

บทความนิพนธ์ปริทรรศน์ (review article) เผยแพร่ใน International Journal of Clinical Pharmacy ปี 2020 ได้รวบรวมกรณีศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดของยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบกแทม จากฐานข้อมูล Medline และ Embase ตั้งแต่เริ่มจนถึงเดือนธันวาคม ปี 2561 แล้ววิเคราะห์ข้อมูล พบว่าจากผู้ป่วย 62 ราย เกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังนี้ ภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตก 25 ราย คิดเป็น 40.3% ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ 23 ราย คิดเป็น 37.1% และ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ 12 ราย คิดเป็น 19.4%<sup>5</sup>

### กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 90 ปี ภาวะติดเตียง ประวัติโรคประจำตัวผู้ป่วย ได้แก่ old ischemic stroke status with recurrent stroke, hypertension, calcium pyrophosphate dehydrate (CPPD), xerotic dermatitis, presbycusis, vitamin D deficiency, leukopenia from colchicine, secondary hypothyroid, valvular heart disease

1 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีไข้ ไอ หอบเหนื่อยมากขึ้น เสมหะสีเหลือง จึงมาโรงพยาบาล

ที่แผนกฉุกเฉิน สัตถุญาณชีพแรกรับของผู้ป่วย อุณหภูมิร่างกาย 39 องศาเซลเซียส ความดันโลหิต 98/61 มิลลิเมตรปรอท อัตราการเต้นของหัวใจ 109 ครั้งต่อนาที ค่าอิมตัวของออกซิเจน (หายใจอากาศปกติ) 87 เปอร์เซ็นต์ จากนั้นสวมหน้ากากพร้อมถุงเก็บอากาศ 10 ลิตรต่อนาที ผลตรวจร่างกายพบปอดมีเสียงหายใจปกติ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ วิเคราะห์ผลตรวจปัสสาวะพบจำนวนเม็ดเลือดขาว (white blood cell; WBC) 100 - 200 cells/HPF (ค่าปกติ 0 - 1 cells/HPF) วิเคราะห์ผลตรวจเลือดพบฮีโมโกลบิน (hemoglobin; Hb) 9.6 กรัมต่อเดซิลิตร (ค่าปกติ 12 - 15 กรัมต่อเดซิลิตร) ฮีมาโตคริต (hematocrit; Hct) 32 เปอร์เซ็นต์ (ค่าปกติ 36 - 45 เปอร์เซ็นต์) จำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาว (white blood cell; WBC) 7,400 เซลล์ต่อไมโครลิตร (ค่าปกติ 4,000 - 10,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร) เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil) 79 เปอร์เซ็นต์ (ค่าปกติ 40 - 80 เปอร์เซ็นต์) เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (lymphocyte) 13 เปอร์เซ็นต์ (ค่าปกติ 20 - 40 เปอร์เซ็นต์) วินิจฉัยว่าติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection; UTI) จึงให้การรักษาด้วย ยาฉีดเซฟไตรอะซอน (ceftriaxone) ขนาด 2 กรัมเข้าหลอดเลือดดำทุก 24 ชั่วโมง และมียาที่ผู้ป่วยได้รับรวม ได้แก่

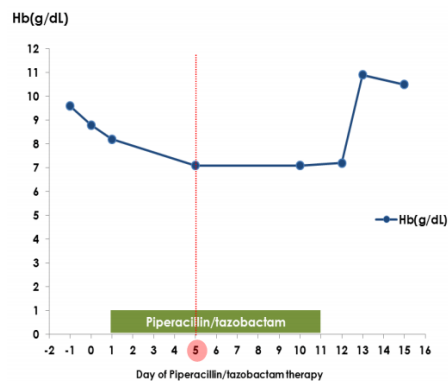
1. แอสไพริน (aspirin) 81 มิลลิกรัม รับประทาน 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
2. โอเมพราโซล (omeprazole) 20 มิลลิกรัม รับประทาน 1 แคปซูล วันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า

- อะทอร์วาสแตติน (atorvastatin) 10 มิลลิกรัม รับประทาน 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน
- กรดโฟลิก (folic acid) 5 มิลลิกรัม รับประทาน 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
- วิตามินบี 1 บี 6 บี 12 (vitamin B1 B6 B12) รับประทาน 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้า และเย็น
- วิตามินรวม (multivitamin) รับประทาน 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง หลังอาหารเช้า กลางวัน และเย็น
- วิตามินดี 2 (vitamin D2) 20,000 IU รับประทาน 1 แคปซูล
- หลังอาหารเช้า ทุกวันจันทร์ และวันพฤหัสบดี
- วิตามินบี 1 (vitamin B1) ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 100 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง
- พาราเซตามอล (paracetamol) 500 มิลลิกรัม รับประทาน ครั้งละ 1 เม็ด ทุก 6 ชั่วโมง เวลาปวด หรือมีไข้

วันถัดมา ผู้ป่วยยังคงมีไข้ อุณหภูมิร่างกาย 39.3 องศาเซลเซียส แพทย์จึงเปลี่ยนยาปฏิชีวนะเป็น ยาฉีดเพอราซิลลิน/ทาโซแบ็กแทมขนาด 4.5 กรัมเข้าหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง

วันที่ 5 ของการรักษาด้วยยาเพอราซิลลิน/ทาโซแบ็กแทม ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการวิเคราะห์ผลตรวจเลือดพบฮีโมโกลบิน 7.1 กรัมต่อเดซิลิตร (ค่าปกติ 12 - 15 กรัมต่อเดซิลิตร) ฮีมาโตคริต 23 เปอร์เซ็นต์ (ค่าปกติ 36 - 45 เปอร์เซ็นต์) ดังแสดงในรูปที่ 2

การตรวจวินิจฉัย ณ วันที่ 11 ของการรักษาด้วยยาเพอราซิลลิน/ทาโซแบ็กแทม พบภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากอิมมูน (immune-mediated hemolysis) ผลตรวจเลือดพบ lactate dehydrogenase level (LDH) 287 ยูนิตต่อลิตร (ค่าปกติ 135 - 214 ยูนิตต่อลิตร) haptoglobin 119.67 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (ค่าปกติ 30 - 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) ค่าบิลิรูบินทั้งหมด (total bilirubin) 0.45 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (ค่าปกติ 0.0 - 1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) ค่าบิลิรูบินชนิดละลายน้ำ (direct bilirubin) 0.29 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (ค่าปกติ 0.0 - 0.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)



รูปที่ 2 ระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) ของผู้ป่วยขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count; CBC) โดยตรวจสเมียร์เลือด (blood smear) พบเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (polychromasia) พบความหลากหลายของขนาดเม็ดเลือดแดง (anisocytosis) พบความหลากหลายของรูปร่างเม็ดเลือดแดง (poikilocytosis) การตรวจทางซีโรโลยี (serological test) ตรวจหาแอนติบอดีบนเม็ดเลือดแดง โดย direct antiglobulin test (DAT) ให้ผลบวก ซึ่งจำเพาะต่อ immunoglobulin G (IgG) และประเมินอาการไม่พึงประสงค์ที่พบโดยใช้ Naranjo พบว่าได้ 4 คะแนน คือ มีความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับยาเพอราซิลลิน/ทาโซแบ็กแทม ส่วนยาอื่นที่ได้รับร่วม นำมาประเมิน Naranjo พบว่า แอสไพริน และพาราเซตามอลได้ 1 คะแนน คือ อาจจะใช้<sup>7, 8</sup> ซึ่งแอสไพริน เป็นยาประจำตัวผู้ป่วย และพาราเซตามอลเป็นยาที่เคยได้รับเป็นประจำ แล้วไม่เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากอิมมูนมาก่อน

การรักษาที่ได้รับ หยุดยาเพอราซิลลิน/ทาโซแบ็กแทม และผู้ป่วยได้รับเลือด 2 ยูนิตของ packed red blood cells (PRC) หลังจากนั้นติดตามผลการรักษา ผลตรวจเลือดพบฮีโมโกลบิน 10.9 กรัมต่อเดซิลิตร (ค่าปกติ 12 - 15 กรัมต่อเดซิลิตร) ฮีมาโตคริต 32.9 เปอร์เซ็นต์ (ค่าปกติ 36 - 45 เปอร์เซ็นต์) สูงขึ้นเทียบเท่าเดิมของผู้ป่วย และผลตรวจหาแอนติบอดีบนเม็ดเลือดแดง โดย direct antiglobulin test (DAT) ให้ผลลบ

ตารางที่ 1 แสดงรายงานกรณีศึกษาจากยาเพอราซิลลิน/ทาโซแบ็กแทมกระตุ้นการเกิดภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกผ่านอิมมูน (Piperacillin/tazobactam-induced immune hemolytic anemia)<sup>9</sup>

อ้างอิง	ปี (ค.ศ.)	อายุ/เพศ	วันที่เริ่มแสดงอาการ	DAT	IgG	รายงานอาการแสดง	การรักษา	ผลการรักษา
Johnson et al.	1994	46/ชาย	7	+	+	AA	NR	NR
Audeh and Wehrli	2002	46/หญิง	7-9	+	+	AA	NR	เสียชีวิต
Shirey et al.	2005	62/หญิง	NR	+	+	AA, HU, RS, N	ให้เลือด, หยุดยา Pip-Tazo	รอดชีวิต
Mohammed and Greer	2005	58/ชาย	2	+	+	AA	ให้เลือด, หยุดยา Pip-Tazo	รอดชีวิต
Shirey et al.	2007	68/หญิง	1	+	+	AA, HU	ให้เลือด, หยุดยา Pip-Tazo	รอดชีวิต
Garcia Gala et al.	2009	55/ชาย	6	+	+	AA	ให้เลือด, หยุดยา Pip-Tazo	รอดชีวิต
Mahesh Bandara et al. <sup>9</sup>	2010	33/หญิง	7	+	+	AA, HU, N	ให้เลือด, หยุดยา Pip-Tazo, IVMP, IVIG	รอดชีวิต
Elizabeth Epstein et al. <sup>10</sup>	2020	48/หญิง	12	+	+	AA, HU	ให้เลือด, หยุดยา Pip-Tazo, ให้ยาสเตียรอยด์	รอดชีวิต

AA = ภาวะซีดเฉียบพลัน (Acute anemia)

HU = ภาวะฮีโมโกลบินในปัสสาวะ (Hemoglobinuria)

IVIG = อิมมูโนโกลบูลินที่ให้ทางหลอดเลือดดำ (Intravenous immunoglobulin)

IVMP = เมทิลเพรดนิโซโลนที่ให้ทางหลอดเลือดดำ (Intravenous methylprednisolone)

N = คลื่นไส้และ/หรือ อาเจียน (Nausea and/or vomiting)

Pip-Tazo = เพอราซิลลิน-ทาโซแบ็กแทม (Piperacillin-Tazobactam)

RS = อาการแสดงทางระบบหายใจ (Respiratory symptoms)

NR = ไม่รายงาน (Not reported)

## วิจารณ์

ภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกโดยภูมิคุ้มกัน drug-induced immune hemolytic anemia (DIIHA) เป็นอันตรายถึงชีวิต ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ<sup>9</sup> ข้อมูลจากยา 127 รายการที่มีหลักฐานว่าทำให้เกิด drug-induced immune hemolytic anemia (DIIHA) พบว่าเป็นยาต้านจุลชีพร้อยละ 42 รองลงมาเป็นยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory) ยาต้านมะเร็ง ยาลดความดันโลหิตหรือยาขับปัสสาวะ ร้อยละ 16, 13 และ 6 ตามลำดับ<sup>11</sup> สำหรับกลุ่มยาต้านจุลชีพที่พบบ่อยที่สุด คือ กลุ่มยาเซฟาโลสปอริน (cephalosporins) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นยาเซฟไตรอะซอน

ส่วนยาในกลุ่มเพนิซิลลิน (penicillin) ร่วมกับสารยับยั้ง beta-lactamase เช่น พิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทม และแอมพิซิลลิน/ซัลแบคแทม (ampicillin/sulbactam) มีรายงาน Drug-induced immune hemolytic anemia (DIIHA) ที่เพิ่มขึ้น

Drug-induced immune hemolytic anemia (DIIHA) เกิดขึ้นหลังการรักษาด้วยยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทม หรือยาเซฟไตรอะซอนประมาณ 7-12 วัน<sup>9, 11</sup> อาการแสดง คือ มีภาวะโลหิตจางชนิดเฉียบพลันและรุนแรง ซึ่งอาจร่วมกับมีฮีโมโกลบินในปัสสาวะ (hemoglobinuria) คลื่นไส้ เจ็บหน้าอก ปวดหลังหรือข้อภาวะเหงื่อออกมากกว่าปกติ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย และอาการขาดทางห้องปฏิบัติการพบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ที่บ่งชี้การบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ (lactate dehydrogenase) การเพิ่มขึ้นของบิลิรูบินรวม (total bilirubin) และบิลิรูบินชนิดละลายไขมัน (indirect bilirubin) และผลตรวจหาแอนติบอดีบนเม็ดเลือดแดง โดย direct antiglobulin test (DAT) ให้ผลบวก<sup>9</sup>

จากข้อมูลในตารางที่ 1 ยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทม กระตุ้นการเกิดภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกผ่านภูมิคุ้มกัน ทุก รายงานให้ผลตรวจแอนติบอดีบนเม็ดเลือดแดง โดย direct antiglobulin test (DAT) เป็นบวก และมีอาการแสดงภาวะซีดเฉียบพลัน (Acute anemia) การรักษาที่ได้รับ คือ ให้เลือด และหยุดยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทม

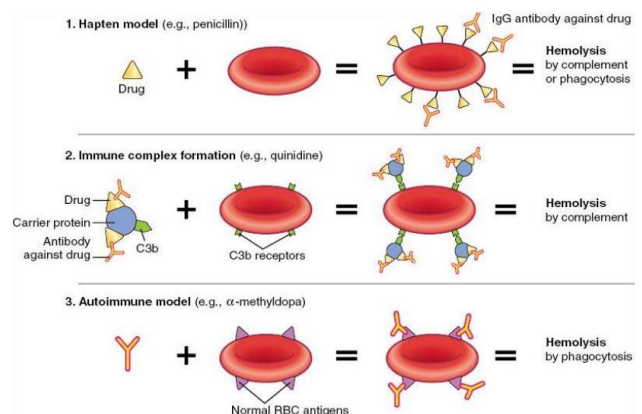
สาเหตุของการเกิด autoimmune-induced haemolytic anemia (AIHA) แบ่งออกเป็น 2 ลักษณะ

1) ประเภทที่ไม่ทราบสาเหตุ เรียกว่า primary หรือ idiopathic AIHA

2) ประเภทที่ทราบสาเหตุ เรียกว่า secondary AIHA โดยมักเป็นผลจากพยาธิสภาพ หรือเป็นโรคอื่นมาก่อน หรือพบร่วมกับโรคอื่น ได้แก่ autoimmune diseases เช่น systemic lupus erythematosus (SLE), lymphoproliferative disorder เช่น malignant lymphoma, chronic lymphocytic leukemia หรือจากการได้รับยาบางชนิด เช่น methyldopa เป็นต้น<sup>12</sup>

กลไกการเกิด Drug-induced immune hemolytic anemia (DIIHA) อธิบายไว้ 3 กลไก ได้แก่

1. Haptenic mechanism ยาจะไปจับกับโปรตีนบนเม็ดเลือดแดงแล้วกระตุ้นให้ร่างกาย สร้าง antibody ต่อยาและโปรตีนนั้น จากนั้น antibody จะจับกับเม็ดเลือดแดงแล้วกระตุ้นระบบ complement ทำให้เกิดการทำลายเม็ดเลือดแดงขึ้น ในกรณีนี้เม็ดเลือดแดงจะถูกทำลายเมื่อมียาอยู่ในกระแสเลือด ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ penicillins, cephalosporins
2. Immune complex mechanism ยาบางชนิดอาจกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง antibody ต่อโปรตีนบางชนิดในพลาสมา เมื่อเกิด immune complex ขึ้น complex เหล่านี้อาจไปกระตุ้น complement ในพลาสมา หรือไปตกตะกอนที่เม็ดเลือดแดง การที่เม็ดเลือดแดงแตกนั้น เป็นผลมาจากระบบ reticuloendothelial system (RES) ของร่างกายพยายามกำจัด immune complex ที่เกิดขึ้น ในกรณีนี้เม็ดเลือดแดงจะถูกทำลายเมื่อมียาอยู่ในกระแสเลือด ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ quinidine, quinine, isoniazid, sulfonamides, sulfonylurea, thiazide เป็นต้น
3. True autoantibody formation ยาจะกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง antibody ต่อโปรตีนบนเม็ดเลือดแดงโดยตรง และจะทำลายเม็ดเลือดแดงแม้ว่าไม่มียานั้นอยู่ในกระแสเลือดแล้ว ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ methyldopa, levodopa, cefazolin, procainamide, NSAIDs เช่น mefenamic acid, diclofenac, ibuprofen เป็นต้น<sup>13</sup>



รูปที่ 3 แสดงกลไกการเกิด Drug-induced immune hemolytic anemia (DIIHA)<sup>14</sup>

การรักษา autoimmune-induced hemolytic anemia (AIHA) ประกอบด้วย

1. การรักษาโดยทั่วไป ได้แก่ การให้ผู้ป่วยได้พัก ให้ดมออกซิเจนในกรณีที่มีชีพจรผิดปกติ การให้เลือดในกรณีจำเป็น

## 2. การรักษาจำเพาะ

### 2.1 ลดการผลิตแอนติบอดี ได้แก่

2.1.1 Glucocorticoids เช่น prednisolone ขนาดสูง ลดการผลิต IgG antibodies นอกจากนี้พบว่ายา prednisolone ขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน สามารถลดปริมาณแอนติบอดีบนผิวเม็ดเลือดแดงตลอดจนลดการทำลายเม็ดเลือดแดงในผู้ป่วย autoimmune-induced hemolytic anemia (AIHA)

2.1.2 ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) เช่น cyclophosphamide, azathioprine, chlorambucil เป็นต้น โดยทั่วไปมักใช้กรณีที่ต้องต่อ glucocorticoids โดยเป็นการใช้ยาร่วมกับ glucocorticoids ขนาดต่ำ ๆ เพื่อลดผลข้างเคียงของยา

2.1.3 Plasmapheresis เป็นวิธีที่ดึงเอาแอนติบอดีออกจากร่างกาย วิธีนี้เหมาะสำหรับ IgM มากกว่า IgG antibody เนื่องจาก IgG ไม่ได้อยู่เฉพาะในหลอดเลือดแต่กระจายทั่วไป

2.1.4 การตัดม้าม (splenectomy) ม้ามเป็น lymphoid organ ขนาดใหญ่ การตัดม้ามเป็นการกำจัดอวัยวะที่สร้างแอนติบอดีเช่นกัน

### 2.2 การลดการทำลายเม็ดเลือดแดง ได้แก่

2.2.1 การตัดม้าม (splenectomy) ม้ามเป็นอวัยวะที่สำคัญที่มีเซลล์ mononuclear phagocytes ที่สามารถจับกินเม็ด

เลือดแดงที่มีแอนติบอดีโดยเฉพาะ IgG บนผิวเซลล์ การตัดม้ามช่วยลดการทำลายเม็ดเลือด

2.2.2 ลดการแสดงของ Fc receptor (FcR) ทำให้การจับของ phagocyte กับเม็ดเลือดแดงผ่านทาง receptors ลดลง

2.2.2.1 Glucocorticoids เช่น prednisolone ขนาดสูง ซึ่งฤทธิ์อันนี้ช่วยให้เห็นผลการตอบสนองอย่างรวดเร็ว

2.2.2.2 Intravenous immunoglobulin (IVIg) โดยที่ IgG ใน IVIg จะไปจับ FcR ของฟาโกไซต์ (phagocyte) ทำให้ receptor ไม่สามารถจับกับส่วน Fc ของแอนติบอดีที่อยู่บนผิวเม็ดเลือดแดง โดยทั่วไป IVIg มีประสิทธิภาพในการรักษา idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) มากกว่า autoimmune-induced haemolytic anemia (AIHA) โดยจะไปจับ FcR ของฟาโกไซต์ (phagocyte)

## กลไกการเกิด drug hypersensitivity แบบต่าง ๆ<sup>15</sup>

ภาวะภูมิไวเกินจากการใช้ยา หรือการแพ้ยา (drug hypersensitivity) เป็นปฏิกิริยาของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ตอบสนองต่อยาซึ่งเป็นสารแปลกปลอมที่ได้รับเข้าสู่ร่างกายสามารถแบ่งตามกลไกการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันตามเกณฑ์ของ Gell and Coombs's classification 4 ชนิด ดังในตารางที่ 2 นี้

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบกลไกการเกิด drug hypersensitivity แบบต่าง ๆ<sup>15</sup>

ชนิด	กลไกการเกิด	อาการแสดงทางคลินิก	ระยะเวลาเริ่มแสดงอาการ	ตัวอย่างยา
<b>Type I: immediate reaction</b> (IgE-mediated)	เมื่อได้รับสารก่อภูมิแพ้ (allergen) หรือยาในครั้งแรก ร่างกายสร้าง Immunoglobulin E (IgE) ที่เกาะกับตัวรับบนผิวของ mast cell เมื่อได้รับ allergen ในครั้งที่ 2 ขึ้นไป สาร mediator เช่น histamine, leukotrienes, prostaglandins จะถูกกระตุ้นให้หลั่ง	Urticaria, angioedema และ bronchospasm	เริ่มแสดงอาการเร็ว (rapid) นาที-ชั่วโมง หลังได้รับยา	Anaphylactic reactions หรือ urticaria จากยา beta-lactam antibiotic เช่น penicillin
<b>Type II: cytotoxic reaction</b> (antibody-mediated)	เกิดจาก immunoglobulin G (IgG) หรือ immunoglobulin M (IgM) ไปจับที่อวัยวะต่าง ๆ เช่น เยื่อหุ้มเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว หรือเกล็ดเลือด แล้วระบบ complement ถูกกระตุ้น ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อเซลล์เม็ดเลือดเหล่านั้นว่าเป็นสิ่งแปลกปลอม	Anemia, neutropenia, thrombocytopenia, pancytopenia	ชั่วโมง-วัน	Thrombocytopenia จากยา heparin
<b>Type III: Immune complex deposition reaction</b> (antigen-antibody complex)	เกิดจาก antigen-antibody complex (ยา-IgG) ตกตะกอนไปเกาะตามอวัยวะต่าง ๆ ซึ่งร่างกายไม่สามารถกำจัดได้หมด จึงทำให้เกิดภาวะอักเสบ	Serum sickness, vasculitis	1-3 สัปดาห์ หลังได้รับยา	Serum sickness (ไข้ ผื่นคัน ปวดตามข้อ) จากการได้รับ serum แกะพิษที่ผลิตจากสัตว์ เช่น botulism หรือ venoms
<b>Type IV: delayed hypersensitivity reaction</b> (T-cell mediated)	เกิดจากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T-lymphocyte หลั่งสาร cytokine เพื่อเรียก effector cell ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็น 4 ชนิดย่อย ได้แก่ 1. <b>Type IVa (T-helper 1 type immune reaction)</b> เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด Th1 lymphocyte หลั่งสาร Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) ไปกระตุ้นการทำงานของ macrophage ทำให้มีการกระตุ้น pro-inflammatory immune response และทำให้ดึงดูด monocyte เข้ามาบริเวณที่ถูกกระตุ้น 2. <b>Type IVb (T-helper 2 type immune reaction)</b> เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด Th2 lymphocyte หลั่งสาร interleukin IL-4 และ IL-5 ไปกระตุ้นการทำงานของ lymphocyte และ ดึงดูด eosinophil เข้ามายังบริเวณที่ถูกกระตุ้น 3. <b>Type IVc (cytotoxic T lymphocyte)</b> เกิดจากการกระตุ้น CD8 T-lymphocyte ให้หลั่งสาร perforin และ granzyme B ออกมาทำลายเซลล์ผิวหนึ่ง 4. <b>Type IVd (T-lymphocyte dependent reaction)</b> เกิดจาก T-lymphocyte หลั่งสาร IL-8 เพื่อดึงดูด neutrophil เข้ามาบริเวณที่ถูกกระตุ้น	Maculopapular, fixed drug eruption, AGEP, eczema, SJS/TEN, DRESS, drug fever	6 ชั่วโมง-7 วันหลังได้รับยา	- AGEP จากยาในกลุ่ม penicillins, macrolides และ calcium channel blockers - Maculopapular เกิดได้บ่อยหลายชนิดมาก - Fixed drug eruption จากยา กลุ่ม sulfonamides และ anticoagulants - SJS/TEN หรือ DRESS จากยากันชักกลุ่ม aromatic, allopurinol, ยาในกลุ่ม sulfonamides - Drug fever จาก trimethoprim-sulfamethoxazole

เมื่อผู้ป่วยรักษาอาการไม่พึงประสงค์หายแล้ว ไม่ควรกลับมาใช้ยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบ็กแทม เนื่องจากกลไกการเกิดเป็นชนิด Type II: cytotoxic reaction (antibody-mediated) เมื่อเกิดขึ้นแล้วทำให้อาการรุนแรงจนอาจถึงแก่ชีวิตได้ การเกิด cross reaction ใน type II กล่าวถึงน้อย ยกตัวอย่าง หากเกิดจากวง beta-lactam ไปจับที่ผิวเม็ดเลือดแดง แล้วกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้ตอบสนองต่อเซลล์เม็ดเลือดแดงว่าเป็นสิ่งแปลกปลอม<sup>16</sup> ถ้าหากได้ยาที่มีโครงสร้างวง beta-lactam อีกครั้ง อาจเกิดหรือไม่เกิดกลไกดังกล่าวได้ จึงมีคำแนะนำการตรวจ immunohematologic ของผู้ป่วย<sup>9</sup> เพื่อยืนยันอย่างจำเพาะกับยาที่ไปจับบนผิวเซลล์เม็ดเลือด แล้วเกิดการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน เนื่องจากยาบางตัวมีความจำเป็นต้องใช้ในขนาดสูง และเพิ่มโอกาสในการเลือกยาให้แก่ผู้ป่วย

## สรุป

ยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบ็กแทมกระตุ้นการเกิดภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตก กลไกการเกิดมาจากระบบภูมิคุ้มกัน เกิดขึ้นหลังการรักษาด้วยยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบ็กแทมประมาณ 7 - 12 วัน โดยอาการแสดงคือ ภาวะซีดเฉียบพลัน (acute anemia) และภาวะฮีโมโกลบินในปัสสาวะ (Hemoglobinuria) มีรายงานที่พบหลังการรักษาด้วยยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบ็กแทม 1 วัน โดยกลุ่มยาต้านจุลชีพที่กระตุ้นการเกิดภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกผ่านอิมมูน พบบ่อยที่สุดคือ กลุ่มยาเซฟาโลสปอริน (cephalosporins) ส่วนใหญ่มักเป็นเซฟไตรอะโซน (ceftriaxone) รองลงมา คือ ยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบ็กแทม<sup>9, 10</sup> การรักษาคือ การให้เลือด การรักษาจำเพาะโดยลดการผลิตแอนติบอดี (autoantibody) และลดการทำลายเม็ดเลือด<sup>6</sup> ร่วมกับหยุดยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบ็กแทม

การให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยรายนี้ คือ ออกบัตรเตือนเรื่องอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบ็กแทม (piperacillin/tazobactam) และบันทึกประวัติในระบบ

## References

1. Drug Information Center, Pharmacy Mahidol. 2009. (Accessed on Jul. 11, 2022, at <https://pharmacy.mahidol.ac.th>) (in Thai)
2. National Library of Medicine. Piperacillin. 2023. (Accessed on Jan 5, 2024, at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/43672>)
3. National Library of Medicine. Tazobactam. 2023. (Accessed on Jan. 5, 2024, at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/123630>)
4. Jaisue S, Pittayakittiwong C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam when prolonged infusion in critically ill patients. 2020. (Accessed on May 21, 2023, at <https://ccpe.pharmacycouncil.org>) (in Thai)
5. Wang Q, He Z, Wu X, Wei Y, Huang J. Hematologic adverse effects induced by piperacillin-tazobactam: a systematic review of case reports. *Int J Clin Pharm* 2020;42(4):1026-1035.
6. Wanachiwanawin W. Autoimmune hemolytic anemia. 2020. (Accessed on Jul. 11, 2022, at <https://www.si.mahidol.ac.th>) (in Thai)
7. UpToDate. Drug-induced hemolytic anemia. 2020. (Accessed on Aug. 29, 2022, at <https://www.uptodate.com/contents/Drug-induced-hemolytic-anemia>)
8. Maquet J, Lafaurie M, Michel M, Lapeyre-Mestre M, Moulis G. Drug-induced autoimmune hemolytic anemia: Detection of new signals in the world pharmacovigilance database and risk assessment in a nationwide cohort study in France. *Blood Rev* 2023. (doi: 10.1182/bloodadvances.2023009801)
9. Bandara M, Seder DB, Garratty G, Leger RG, Zuckerman JB. Piperacillin-induced immune hemolytic anemia in an adult with cystic fibrosis. *Case Rep Med* 2010;2010:161454. (doi: <https://doi.org/10.1155/2010/161454>)
10. Epstein ES, Cless M, Zayets S. The life-saving matters: a case of piperacillin-induced hemolytic anemia. *J Hosp Med* 2020;abstract 488. (doi: <https://shabstracts.org/abstract/the-life-saving-mattress-a-case-of-piperacillin-induced-hemolytic-anemia/>)
11. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Rev* 2010;24(4):143-150.
12. Wongchan P. Red cell antigens as functional molecules and autoimmune hemolytic anemia (AIHA). *J Hematol Transfus Med* 2008; 18:129-142. (in Thai)
13. Pratiwat P. Hemolytic anemia. 2020. (Accessed on May 26, 2022. <https://www.microscopy.ahs.chula.ac.th>) (in Thai)
14. Vickers MA, Barker RN. Autoimmune hemolytic anemia. In: Mackay I, Rose NR (eds.). *The autoimmune diseases*, 5<sup>th</sup> ed: 2013. Elsevier Inc., 2013: pp.649-661. (<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384929-8.00046-0>)
15. Ary W, Pearcharoen P, Sinkhajorn K, Kaewpudsa P, Suwanwong N. Adverse drug reactions and drug hypersensitivity review. Center for Continuing Pharmaceutical Education. 2021. (Accessed on Aug. 31, 2023, at <https://ccpe.pharmacycouncil.org>) (in Thai)
16. Maker JH, Stroup CM, Huang V, James SF. Antibiotic hypersensitivity mechanisms. *Pharmacy (Basel)* 2019;7(3):122. (doi: 10.3390/pharmacy7030122)