



คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยพะเยา

การแพ้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

Hypersensitivity reactions to Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

อาจารย์ ดร. ภาณุ นทพร ชัยพิชิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา

รหัสบทความ 1011-1-000-001-05-2564

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้สามารถอธิบายกลไก อาการและอาการแสดงของการแพ้ยา NSAIDs ได้
2. เพื่อให้สามารถอธิบายความแตกต่างของการแพ้ยาจริงและแพ้ยาเทียมที่เกิดจากยา NSAIDs ได้
3. เพื่อให้สามารถอธิบายแนวทางการประเมินและการดูแลผู้ป่วยที่แพ้ยา NSAIDs ได้

บทคัดย่อ

ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs: NSAIDs) สามารถออกฤทธิ์ในการต้านอักเสบ ลดไข้ บรรเทาปวดกล้ามเนื้อและข้อ จึงมีการนำมาใช้เพื่อรักษาโรคในทางเวชปฏิบัติที่หลากหลาย เช่น ปวดศีรษะ เกาต์ และข้ออักเสบ เป็นต้น ยากลุ่มนี้ทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่สำคัญคือ แผลในกระเพาะอาหารและโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งเป็นอาการที่สัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา นอกจากนี้ยาอาจทำให้เกิดการแพ้ยา (hypersensitivity reactions) ซึ่งมีกลไกการเกิดที่อาจสัมพันธ์หรือไม่สัมพันธ์กับการกระตุ้นภูมิคุ้มกันร่างกาย แต่ทำให้เกิดอาการและอาการแสดงเฉียบพลันที่คล้ายกันได้ เช่น ผื่นลมพิษ (urticaria) อาการบวมบริเวณเยื่อปอดตา และ/หรือ รีมฝีปาก (angioedema) รวมถึงอาการแพ้ยาที่รุนแรง (anaphylaxis) ได้ เนื่องจากยากลุ่ม NSAIDs เป็นยาที่พบการใช้บ่อยทั้งในร้านยาและโรงพยาบาล ดังนั้นเภสัชกรจึงควรมีความรู้และเข้าใจในการแพ้ยา NSAIDs ซึ่งอาการแพ้เฉียบพลันอาจเป็นการแพ้ยาจริง (true allergy) หรือการแพ้ยาเทียมหรือแพ้ข้ามกลุ่มได้ (pseudoallergy หรือ cross-reactivity) รวมถึงการประเมินและดูแลผู้ป่วยที่เหมาะสม เพื่อทำให้เกิดความปลอดภัยทางยาแก่ผู้ป่วยที่มาใช้บริการ บทความนี้จึงรวบรวมเนื้อหาสำคัญของการแพ้ยา NSAIDs อันประกอบด้วย กลไกการออกฤทธิ์ของยา NSAIDs กลไกการแพ้ยา การประเมินและแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่สงสัยการแพ้ยา NSAIDs

คำสำคัญ การแพ้ยา ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ กลไกการแพ้ยา การประเมิน การจัดการ

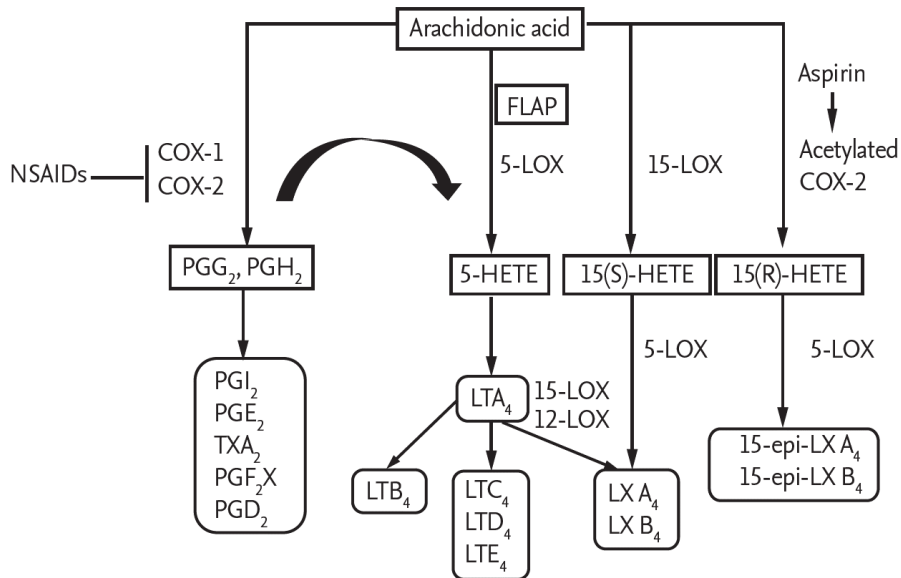
เนื้อหา

บทนำ

ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs: NSAIDs) มีการนำมาใช้เป็นจำนวนมากในทางปฏิบัติ จึงมีโอกาสดพบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (Adverse Drug Reactions; ADRs) ได้มาก โดยในปี พ.ศ. 2562 มียา NSAIDs จำนวน 2 ชนิด ที่ถูกรายงานการเกิด ADRs ใน 10 อันดับแรกจากรายงานยาทุกประเภท ได้แก่ ยา ibuprofen (อันดับที่ 2 จำนวน 2,272 รายงาน) และยา diclofenac (อันดับที่ 7 จำนวน 1,165 รายงาน) โดยมีทั้งอาการที่สัมพันธ์และไม่สัมพันธ์กับการกระตุ้นภูมิคุ้มกันร่างกาย [1] ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลันหลังรับยาอาจพบได้ทั้งผื่นลมพิษ คันบริเวณผิวหนัง บวมบริเวณใบหน้า หรืออาจมีอาการรุนแรงทำให้หายใจไม่สะดวกหรือความดันโลหิตลดลงอย่างเฉียบพลัน ซึ่งเป็นปฏิกริยาที่เสี่ยงต่อการเสียชีวิตได้สูง [2,3] ดังนั้น ความเข้าใจในกลไกการออกฤทธิ์ของยา รวมถึงกลไกการแพ้ยาในกลุ่ม NSAIDs นับว่ามีความสำคัญต่อการประเมินอาการผู้ป่วยเบื้องต้น เพื่อดูแลผู้ป่วยเมื่อเกิดอาการเฉียบพลันและสามารถวางแผนการใช้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายได้

กลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

ยา NSAIDs ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ prostaglandin (PG) G/H synthase หรือที่เรียกว่า cyclooxygenases (COXs) ซึ่งมี 2 isoforms คือ COX-1 และ COX-2 ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลง Arachidonic acid (AA) ให้เป็น prostanoids [prostaglandins (PGs) ได้แก่ PGG₂ และ PGH₂ ซึ่งจะถูกเปลี่ยนเป็น PGE₂, PGI₂, PGD₂, PGF_{2α}] และ tromboxane A₂ (TXA₂) ที่มีผลต่อการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายได้ [4] (รูปที่ 1) โดยการยับยั้ง COX-1 จะส่งผลลดหน้าที่ในการป้องกันทางสรีรวิทยา (protective physiologic functions) เช่น การสร้างเยื่อเมือกในกระเพาะอาหาร จึงทำให้เกิดอาการข้างเคียง ได้แก่ แผลในกระเพาะอาหารจากยา NSAIDs (NSAIDs-induced peptic ulcer) ส่วนการยับยั้ง COX-2 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่พบมากในตำแหน่งที่เกิดการอักเสบนั้น เป็นผลทำให้ลดการอักเสบและอาการปวดของโรคได้ โดยยาในกลุ่ม NSAIDs จะแย่งกับ AA ในการจับตัวรับบนเอนไซม์ COX แบบผันกลับ (reversible inhibit) ยกเว้น aspirin ที่จับแบบไม่ผันกลับ (irreversible inhibit) ส่วนยาที่มีความจำเพาะกับ COX-1 แต่ยับยั้ง COX-2 ได้บางส่วน ได้แก่ aspirin, indomethacin, naproxen และ diclofenac ในขณะที่ยา NSAIDs รุ่นใหม่จะมีความสามารถยับยั้ง COX-2 ได้ดีขึ้น ได้แก่ meloxicam และ nimesulide และยาในกลุ่ม Selective COX-2 inhibitors หรือกลุ่ม Coxibs ที่เลือกจับเฉพาะ COX-2 [4] นอกจากนี้ AA ยังสามารถถูกเมตาบอลิซึมผ่าน 5-lipoxygenase (5-LOX) ได้เป็น cysteinyl leukotrienes (CysLTs) ได้แก่ LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄ และ LTE₄ ที่เหนี่ยวนำสารสื่ออักเสบ ทำให้หลอดเลือดและหลอดเลือดหดตัว หลอดลมหักเสบ และกระตุ้นเกล็ดเลือดได้ [4] (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 Arachidonic acid (AA) metabolism pathway [4]

กลไกการแพ้ยา อาการและอาการแสดงของการแพ้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

การแพ้ยา (Hypersensitivity reactions) จัดเป็น Type B Adverse Drug Reactions โดยในบทความนี้เน้นการแพ้ยา NSAIDs ชนิดที่เกิดขึ้นแบบเฉียบพลัน โดยสามารถแบ่งตามกลไกการเกิดได้ 2 ประเภท คือ การแพ้ยาจริง (True allergy) และการแพ้ยาเทียม (Pseudoallergy)

1. การแพ้ยาจริง (True allergy หรือ Cross allergy) เป็นการแพ้ยาที่กลไกการเกิดสัมพันธ์กับการสร้างภูมิคุ้มกันเพื่อตอบสนองต่อยา โดยยา NSAIDs ทำให้เกิดการแพ้ยาได้แบบเฉียบพลัน (Immediate-type หรือ IgE-mediated reactions) และแบบช้า (Delayed-type หรือ T cell-mediated reactions) ซึ่งการแพ้ยาแบบเฉียบพลันนั้น ร่างกายจะสร้าง Immunoglobulin E (IgE) ที่จำเพาะกับตัวยาดังนั้นหากร่างกายได้รับยาเดิมซ้ำหรือยาที่มีโครงสร้างเคมีที่คล้ายกัน ก็สามารถกระตุ้น IgE ให้เหนี่ยวนำการหลั่งฮิสตามีน (histamine) และสารสื่อกลาง (mediators) ซึ่งจะทำให้เกิดการแพ้ยาซ้ำได้หลังได้รับยาภายในไม่กี่นาที ถึง 2-3 วัน ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้ยา naproxen อาจเกิดอาการแพ้ยาได้อีกหากใช้ยา ibuprofen, ketoprofen หรือ loxoprofen แต่จะไม่เกิดอาการแพ้หากใช้ยา diclofenac หรือ mefenamic acid เป็นต้น

อาการแสดงของการแพ้ยาแบบเฉียบพลัน ได้แก่ ผื่นลมพิษ (urticaria) คัน อาการบวมบริเวณเยื่อตา ริมฝีปาก ลิ้น เพดานอ่อน (angioedema) หรืออาจมีอาการแพ้ยารุนแรงคือ anaphylaxis หรือ anaphylactic reactions ได้ โดยภาวะ anaphylaxis จะถูกวินิจฉัยเมื่อผู้ป่วยรับยาที่เป็นสาเหตุแล้วเกิดอาการผิดปกติแบบเฉียบพลันอย่างน้อย 2 ระบบ เช่น ผู้ป่วยอาจมีผื่นลมพิษร่วมกับมีอาการหอบเหนื่อยและคัดจมูก น้ำมูกไหล หรือผู้ป่วยอาจมีภาวะความดันโลหิตลดลงเพียงอย่างเดียว โดยมีความดันโลหิตตัวบน (systolic blood pressure) น้อยกว่า 90 mmHg หรือลดลงมากกว่า 30% ของความดัน systolic เดิม [5] อาการอื่น ๆ ที่อาจพบได้ในภาวะ anaphylaxis แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดงของภาวะ anaphylaxis [5]

ระบบ	ร้อยละ
ผิวหนังหรือเยื่อ	90
ผื่นลมพิษและ angioedema	85-90
ผื่นแดง	45-55
คันโดยไม่มีผื่น	2-5
ทางเดินหายใจ	40-60
หอบเหนื่อย (shortness of breath) หายใจเสียงหวีด (wheezing)	45-50
การบวมของระบบหายใจส่วนบน	50-60
เยื่อจมูกอักเสบ คัดจมูก น้ำมูกไหล	15-20
หัวใจและหลอดเลือด	
เวียนศีรษะ เป็นลม ความดันโลหิตลดลง	30-35
ทางเดินอาหาร	
คลื่นไส้ อาเจียน อุจจาระร่วง ปวดท้อง	25-30
ระบบอื่น ๆ	
ปวดศีรษะ	5-8
แน่นหน้าอก	4-6
ช้ำ	1-2

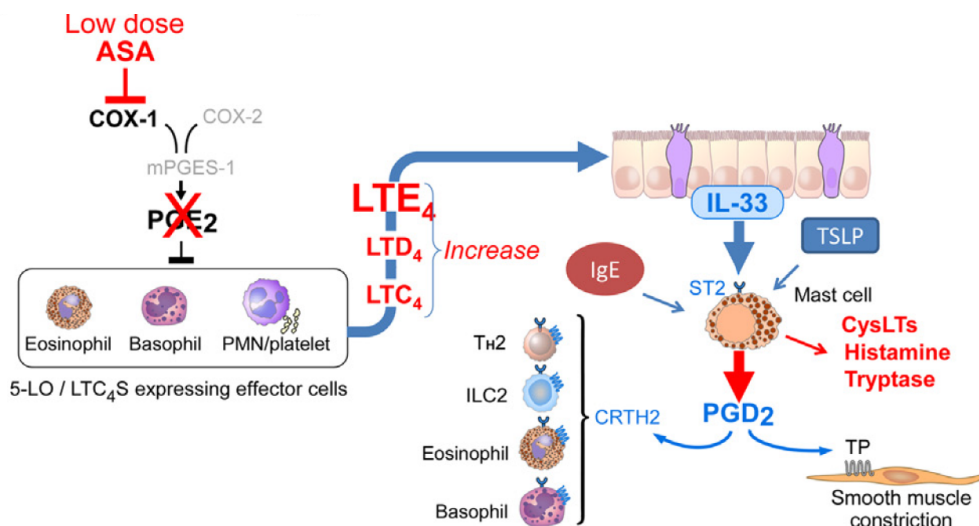
2. การแพ้ยาเทียม (Pseudoallergy หรือ Pseudoallergic reactions หรือ Cross-intolerance หรือ Cross-reactivity หรือ non-allergic drug hypersensitivity) เป็นการแพ้ยาข้ามกลุ่มซึ่งเกิดจากยา NSAIDs ยับยั้ง COX-1 และทำให้เกิดการหลั่งของฮีสตามีนและ sulphidopeptide leukotrienes ได้ โดยกลไกการเกิดไม่ผ่านการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย ดังนั้นยากกลุ่ม non-selective COX-2 inhibitors ทุกตัวจึงสามารถทำให้เกิดการแพ้ยาข้ามกลุ่มได้ [4] ทั้งนี้ยาแต่ละตัวมีความสามารถในการยับยั้ง COX-1 แตกต่างกัน [2,6] (ตารางที่ 2) ดังนั้นจึงอาจพบการแพ้ NSAIDs มากกว่า 1 ชนิดในผู้ป่วย 1 ราย (multiple-NSAIDs intolerance) ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยอาจแพ้ diclofenac, ibuprofen, mefenamic acid และ meloxicam ซึ่งยาทุกตัวมีโครงสร้างเคมีของยาที่แตกต่างกัน

ส่วนยากกลุ่ม Selective COX-2 inhibitors เช่น celecoxib และ etoricoxib นั้น ไม่ทำให้เกิดการแพ้ข้ามกลุ่ม เนื่องจากมีความจำเพาะต่อการยับยั้ง COX 2 มากกว่า COX-1 ถึง 200-300 เท่า [7]

ตารางที่ 2 การแพ้ยาข้ามกลุ่มของยา Aspirin และ Non-selective COX-2 inhibitors [2,6]

กลุ่ม NSAIDs จำแนกความสามารถในการเกิดการแพ้ข้ามกลุ่ม	รายชื่อยา
กลุ่มที่ 1 ได้แก่ NSAIDs ที่ยับยั้ง COX-1 ได้มาก และมีโอกาสแพ้ข้ามกลุ่มกัน รวมถึงแพ้ข้ามกลุ่มกับ aspirin ได้มาก (60–100%)	Piroxicam, Indomethacin, Sulindac, Tolmetin, Ibuprofen, Naproxen, Mefenamic acid, Ketoprofen, Diclofenac, Ketorolac, Etodolac, Nabumetone
กลุ่มที่ 2 ได้แก่ NSAIDs ที่ยับยั้ง COX-1 ได้น้อย ต้องใช้ยาขนาดสูงจึงแพ้ข้ามกลุ่มกัน รวมถึงแพ้ข้ามกลุ่มกับ aspirin ได้ (2–10%)	<i>Rhinitis/ asthma type</i> Paracetamol (ขนาดต่ำกว่า 1,000 มิลลิกรัม) Meloxicam Nimesulide <i>Urticaria/ angioedema type</i> Paracetamol Meloxicam Nimesulide Selective COX-2 inhibitors (celecoxib, rofecoxib)
กลุ่มที่ 3 ได้แก่ NSAIDs ที่ยับยั้ง COX-2 ได้มากกว่า COX-1 จึงสามารถใช้ในผู้ที่แพ้ยาข้ามกลุ่ม NSAIDs ได้ปลอดภัย	<i>Rhinitis/ asthma type</i> Selective COX-2 inhibitors (celecoxib, parvocoxib) Trisalicylate, salsalate <i>Urticaria/ angioedema type</i> New selective COX-2 inhibitors (etoricoxib, parvocoxib)

ผลจากยา aspirin และ non-selective COX-2 inhibitors ที่สามารถยับยั้ง COX-1 ได้ จึงทำให้ลดการสร้าง PGE₂ ซึ่งช่วยป้องกันการเกิดหลอดลมหดตัว (bronchoconstriction) การหลั่งสารสื่ออักเสบ และการเหนี่ยวนำเซลล์ภูมิคุ้มกันมายังตำแหน่งที่เกิดการอักเสบ นอกจากนี้ยังเพิ่มการสร้าง LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄ และ LTE₄ ซึ่ง LTD₄ มีฤทธิ์ทำให้หลอดลมหดตัวได้มากที่สุด (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 Aspirin-Induced reactions (ASA = aspirin; CRTH2 = PGD₂ receptor 2; ILC2 = innate lymphoid type 2 cells; mPGES = microsomal PGE₂ synthase; TP = thromboxane receptor) [8]

นอกจากนี้ LTs ยังมีผลทำให้เกิดการอักเสบในทางเดินหายใจ เหนี่ยวนำเซลล์ภูมิคุ้มกันและกระตุ้นเกล็ดเลือดได้เพิ่มขึ้น [4] อาการอื่นที่อาจพบ ได้แก่ ผื่นลมพิษ ตัวร้อนแดง (flushing) คลื่นไส้ ท้องเสีย ปวด

ท้อง หรือความดันโลหิตต่ำได้ [6] ทั้งนี้มักพบการแพ้ยาเทียมในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ มีประวัติเป็นโรคหืดและไซนัสอักเสบเรื้อรัง (chronic rhinosinusitis) ร่วมกับโรคครีตีสีดวงจมูก (nasal polyposis) หรือมีผื่นลมพิษเรื้อรัง (chronic urticaria) ซึ่งผู้ป่วยสามารถแสดงอาการของการแพ้ยาเทียมได้แม้ได้รับยาในครั้งแรก

การแพ้ยาข้ามกลุ่มของยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

การแพ้ยาข้ามกลุ่มของยา NSAIDs (Cross-reactive) ในบทความนี้จะหมายถึงการแพ้ยาเทียมซึ่งสามารถแบ่งประเภทตามอาการและอาการแสดงได้ 4 ประเภท [3,7] ดังนี้

1. Type 1: NSAIDs-induced asthma and rhinosinusitis

การแพ้ยาเทียมประเภทนี้มักพบได้ในช่วงเริ่มต้นวัยผู้ใหญ่ โดยมักพบในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหืดโดยเฉพาะที่มีอาการของรุนแรง ซึ่งพบอุบัติการณ์ถึง 14.89% ส่วนในผู้ป่วยโรคครีตีสีดวงจมูกและโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังพบอุบัติการณ์ได้ถึง 9.69% และ 8.7% ตามลำดับ [9] ผู้ป่วยอาจมีอาการและอาการแสดงในระบบทางเดินหายใจอย่างน้อย 1 อาการ จากอาการดังต่อไปนี้ น้ำมูกไหล (rhinorrhea) คัดจมูก (nasal congestion) รอบตาบวม (periorbital edema) และหรือตาบวมแดง (injected conjunctiva) หลอดลมหดเกร็ง (bronchospasm) และกล่องเสียงหดเกร็ง (laryngospasm) อาการในระบบอื่นที่อาจพบได้ เช่น ผื่นลมพิษ และ angioedema โดยอาการอาจเกิดหลังได้รับยา non-selective COX-2 inhibitors ภายใน 1-3 ชั่วโมง การแพ้ยาชนิดนี้อาจเรียกว่า aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) หรือ NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD)

2. Type 2: NSAIDs-induced urticaria/angioedema in patients with chronic urticaria

ผู้ป่วยมักเกิดผื่นลมพิษ และ/หรือ angioedema หลังได้รับยา non-selective COX-2 inhibitors ภายใน 30 - 90 นาที ซึ่งการแพ้ยาเทียมประเภทนี้เกิดกับผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นผื่นลมพิษชนิดเรื้อรังอยู่แล้ว และพบมากขึ้นในรายที่โรคยังมีการกำเริบอยู่ (active urticaria)

3. Type 3: NSAIDs-induced urticaria/angioedema in otherwise asymptomatic individuals

ในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติโรคผื่นลมพิษ อาจมีโอกาสเกิดการแพ้ยาเทียมประเภทนี้หลังจากได้รับยา non-selective COX-2 inhibitors ภายใน 30 - 90 นาที โดยนอกจากอาการผื่นลมพิษ อาจพบอาการของ angioedema บริเวณผิวหนังรอบดวงตา ริมฝีปากและลิ้นได้

4. Type 4: Blended (mixed respiratory and/or cutaneous) reactions in otherwise asymptomatic individuals

เป็นประเภทของการแพ้ยาเทียมในลักษณะที่ไม่เข้ากับ 3 ประเภทแรก โดยมักพบทุกครั้งเมื่อผู้ป่วยได้รับยา non-selective COX-2 inhibitors ชนิดที่แตกต่างกันไป ซึ่งมีระยะเวลาการเกิดอาการภายหลังรับยาที่แตกต่างกัน ขึ้นกับปัจจัยส่วนบุคคลและอาการแสดง เช่น ในผู้ป่วยที่มีประวัติ AERD อาจพบอาการในระบบผิวหนังและระบบทางเดินหายใจภายหลังรับยาประมาณ 90 นาที ในขณะที่ผู้ที่ไม่เคยมีประวัติ AERD อาจเกิดอาการหลังรับยาประมาณ 60 นาที ส่วนในรายที่พบเฉพาะอาการทางผิวหนังอาจเกิดหลังรับยาประมาณ 30 นาที

แนวทางการวินิจฉัยการแพ้ยาข้ามกลุ่มของยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

เมื่อพบผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับการแพ้ยาข้ามกลุ่มของยา NSAIDs ควรมีการซักประวัติผู้ป่วยเพิ่มเติมเพื่อพิจารณาประเภทของการแพ้ยา ซึ่งจะนำไปสู่การดูแลผู้ป่วยและเลือกใช้ยา NSAIDs ที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยต่อไป ข้อมูลที่จำเป็นต่อการประเมินการแพ้ยา NSAIDs (ตารางที่ 3) ประกอบด้วย [7,10]

1. ประวัติอาการแพ้ยาในอดีต เช่น ลักษณะอาการแพ้ยาเป็นผื่นลมพิษ ตาบวม ริมนิปากบวม หรือมีอาการหายใจลำบาก เป็นต้น
2. ชนิดของยา NSAIDs ที่เคยแพ้ เป็นการแพ้ยาเพียงชนิดเดียว แพ้ยาหลายชนิดที่มีโครงสร้างเคมีคล้ายกันหรือแตกต่างกัน
3. ระยะเวลาที่เกิดอาการหลังได้รับยาครั้งแรก (onset) หากเกิดหลังรับยาครั้งแรก 7-14 วัน อาจเป็นการแพ้ยาจริง (true allergy) แต่หากเกิดหลังรับยาครั้งแรก ตั้งแต่ 30 นาที - 3 ชั่วโมง อาจสงสัยว่าเป็นการแพ้ยาเทียมได้ (pseudoallergy)
4. ประวัติโรคประจำตัวโดยเฉพาะโรคหืด ไชนัสอักเสบ ริดสีดวงจมูก หรือผื่นลมพิษเรื้อรัง เนื่องจากเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มักพบในการแพ้ยาเทียม

ตารางที่ 3 ประเภทของ Allergic และ Pseudoallergic reactions ที่เกิดจากยา NSAIDs [7,11]

	ประเภทของ Allergic/ Pseudoallergic Reactions	โรคประจำตัว	ระยะเวลาตั้งแต่ รับยาจนเกิด อาการ (onset)	อาการและอาการแสดง	Cross-reaction หลังใช้ยาครั้งแรก
Pseudoallergic NSAID reactions -แพ้ยา NSAIDs ได้หลายชนิด รวมถึงยา aspirin -กลไกการเกิดสัมพันธ์กับการที่ยายับยั้ง COX-1 ได้					
1	NSAIDs-induced asthma and rhinosinusitis	โรคหืด/ โรคไซนัสอักเสบ/ โรคริดสีดวงจมูก	30 นาที - 3 ชั่วโมง	พบบ่อย: น้ำมูกไหล ตัดจมูก หลอดลมหดเกร็ง ตาบวมแดง (conjunctival injection) หน้าแดง พบน้อย: กล้องเสียงหดเกร็ง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ความดันโลหิตต่ำ	ใช่
2	NSAIDs-induced urticaria/angioedema in patients with chronic urticaria	โรคผื่นลมพิษเรื้อรัง	30-90 นาที	Urticaria และ/หรือ angioedema	ใช่
3	NSAIDs-induced urticaria/angioedema in otherwise asymptomatic individuals	ไม่มี	30-90 นาที	Urticaria และ/หรือ angioedema	ใช่
4	Blended respiratory/cutaneous reaction from one or more NSAIDs	โรคหืด/ โรคจมูกอักเสบ/ โรคริดสีดวงจมูก หรือไม่มี	30-90 นาที	มีอาการทั้งทางระบบทางเดินหายใจและผิวหนัง	ใช่ หรือ ไม่ใช่
Allergic NSAID reactions -แพ้ยา 1 ชนิด หรือมากกว่า 1 ชนิด ที่มีโครงสร้างเคมีคล้ายกัน -กลไกการเกิดสัมพันธ์กับการกระตุ้นการสร้าง IgE					
5	Urticaria/angioedema from single NSAID	ไม่มี	ภายในไม่กี่นาทีหรือ 2-3 ชั่วโมง	Urticaria/ คัน/ angioedema	ไม่ใช่
6	Anaphylaxis from single NSAID	ไม่มี	ภายในไม่กี่นาทีหรือ 2-3 ชั่วโมง	Anaphylaxis	ไม่ใช่

การชักประวัติการแพ้ยาของผู้ป่วยอาจพบข้อจำกัด เช่น ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดเดิมอาจเคยแพ้ NSAIDs เพียงชนิดเดียวโดยมีอาการผื่นลมพิษและหลอดลมหดรัดเกร็ง ซึ่งอาจมีโอกาasเป็นการแพ้ยาได้ทั้ง แพ้ยาจริง หรือแพ้ยาเทียมชนิดที่ 1 และ 4 ทั้งนี้การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมในผู้ที่แพ้ยาเพียงชนิดเดียว โดยทำ skin test เช่น skin prick test (SPT) หรือ intradermal testing (IDT) นั้น สามารถใช้เพื่อวินิจฉัย การแพ้ยาจริง (true allergy) ที่เกิดผ่านการกระตุ้น IgE (IgE-mediated reaction) เท่านั้น ส่วนการ วินิจฉัยการแพ้ยาเทียมเบื้องต้นนั้น โดยทั่วไป ในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหืดและริดสีดวงจมูกที่มีประวัติเกิด ภาวะ NSAIDs-induced respiratory reaction 2 ครั้ง โดยอย่างน้อย 1 ครั้ง เกิดภายใน 5 ปี อาจวินิจฉัย เบื้องต้นได้ว่าเป็น Type 1 pseudoallergic NSAIDs reactions หรือ AERD ได้ ส่วนการตรวจระดับ eosinophils ในเลือดหรือในเนื้อเยื่อของริดสีดวงจมูกอาจมีระดับสูงกว่าปกติ แต่ผลมีความจำเพาะต่ำ ส่วนในรายที่มีประวัติเป็นโรคผื่นลมพิษเรื้อรังที่มีอาการต่อเนื่องมากกว่า 6 สัปดาห์ แล้วเกิดผื่นกำเริบ ขึ้นภายหลังได้รับ NSAIDs อาจวินิจฉัยเบื้องต้นได้ว่าเป็น Type 2 pseudoallergic NSAIDs reactions ได้ ซึ่ง หากอาการสงบอาจพิจารณาการทำ aspirin challenge test เพื่อยืนยันการวินิจฉัยได้ [3] ส่วนในผู้ป่วยที่มี ประวัติการแพ้ยาไม่ชัดเจนหรือสงสัยการแพ้ยาข้ามกลุ่มอาจพิจารณาการทดลองใช้ยาซ้ำ (NSAID challenge protocol) [10,12] ซึ่งมีวัตถุประสงค์ในการทำคือ 1) เพื่อยืนยันการแพ้ยาข้ามกลุ่ม NSAIDs (Diagnosis of NSAID pseudoallergy) แต่ไม่นิยมทำเนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการแพ้ยารุนแรงได้ หรือ 2) เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถทนต่อยา NSAIDs ได้ (Desensitization to NSAIDs) โดยวิธี aspirin oral challenge protocol ซึ่งหากผู้ป่วยทนต่อการใช้ aspirin ได้สำเร็จ ไม่เกิดอาการแพ้ใด ๆ แสดงว่าผู้ป่วย สามารถใช้ NSAIDs ได้ [7,12] (รูปที่ 3)

History	Acute (< 24 h)			Delayed (> 24 h)
Timing of reaction	Acute (< 24 h)			Delayed (> 24 h)
Spectrum of symptoms	Respiratory	Cutaneous	Anaphylactic and/or cutaneous	Various/mostly cutaneous
Underlying chronic disorder	Asthma/CRS	Chronic urticaria/No	Usually No	No or various
History of cross-reactivity	Reactions to other cox-inhibitors		Reactions to single drug	Various
Diagnostic procedures	↓			↓
Skin testing	No		SPT/IDT	Patch tests and/or IDT reading at 24/48 h
In vitro	BAT/ASPI test		sIgE/BAT	LAT
Confirmation by challenge *	Oral/Inhaled/intranasal		Oral – possible if negative skin tests	Oral – possible in selected patients
Alternative drug by challenge	Yes		Yes – with caution	Yes – with caution

Procedures with limited validity and only for specific NSAIDs

รูปที่ 3 แนวทางการประเมินและวินิจฉัยการแพ้ยา NSAIDs [2]

(CRS = chronic rhinosinusitis; LAT = lymphocyte activated tests; BAT = basophil activation tests; ASPI test = Aspirin-Sensitive Patient Information Test)

แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่แพ้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

แนวทางในการดูแลผู้ป่วยแพ้ยาจะพิจารณาจากประเภทของการแพ้ยา โดยในรายที่มีอาการแพ้ยาที่รุนแรง (anaphylaxis) และไม่สามารถวินิจฉัยแยกประเภทของการแพ้ยาได้ว่าเป็นการแพ้ยาจริงหรือแพ้ยาเทียม ควรทำการส่งต่อผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลเพื่อทำการวินิจฉัยและให้การรักษาอย่างเหมาะสมต่อไป [7]

แนวทางการดูแลผู้ป่วยเมื่อเกิดการแพ้ยาเฉียบพลัน [4,5,7,13]

1. หยุดยา NSAIDs ที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุของการแพ้ยา
2. รักษาตามอาการโดยประเมินความรุนแรงของอาการแพ้ยา
 - 2.1 อาการไม่รุนแรง ได้แก่ ผื่นลมพิษ คันบริเวณผิวหนัง
 - 1) ให้ยาในกลุ่ม H1-antihistamines โดยพิจารณาเลือกใช้ตามความเหมาะสมของผู้ป่วย
 - ยารุ่นที่ 1 เช่น chlorpheniramine, hydroxyzine มีอาการข้างเคียง ได้แก่ ง่วงนอน ชีพปากคอบแห้ง ท้องผูก จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้สูงอายุและผู้ที่ต้องทำงานกับเครื่องจักรหรือขับรถ รวมถึงผู้ที่มีประวัติโรคต่อมลูกหมากโต ต้อหิน โรคหัวใจ
 - ยารุ่นที่ 2 เช่น loratadine, cetirizine, desloratadine, fexofenadine, levocetirizine มีค่าครึ่งชีวิตยาว ทำให้ง่วงซึมได้น้อยกว่ายารุ่นที่ 1 จึงอาจพิจารณาให้ในผู้สูงอายุ เด็ก วัยทำงาน หรือผู้ที่มีข้อจำกัดในการใช้ยารุ่นที่ 1
 - 2) ให้เวลาไม่นานเกินไปเพื่อบรรเทาอาการคันบริเวณผิวหนัง
 - 3) หากมีผื่นขึ้นมาก อาจให้ยา prednisolone ชนิดรับประทาน 20-30 มิลลิกรัม/วัน โดยให้ติดต่อกันไม่เกิน 10 วัน
 - 4) ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้น อาจพิจารณาการใช้ H2-antihistamines ได้แก่ cimetidine หรือ ranitidine เนื่องจากอาจช่วยให้อาการผู้ป่วยดีขึ้นบางราย ทั้งนี้หากอาการไม่ดีขึ้นภายใน 2-4 สัปดาห์ ควรหยุดยา
 - 2.2 อาการรุนแรง ได้แก่ มีอาการบวมบริเวณใบหน้า ลำคอ อาจมีอาการแน่นหน้าอก หายใจลำบาก โดยอาจมีหรือไม่มีผื่นร่วมด้วย
 - 1) ในรายที่มีภาวะ anaphylaxis ให้ยา epinephrine 1:1000 (1 มิลลิกรัม/1 มิลลิลิตร) 0.01 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือ 0.01 มิลลิลิตร/กิโลกรัม (ขนาดยาสูงสุดในเด็ก 0.3 มิลลิลิตร ในผู้ใหญ่ 0.2-0.5 มิลลิลิตร) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หากระดับความดันโลหิตยังต่ำอยู่ อาจให้ยาซ้ำได้ทุก ๆ 5-15 นาที โดยยามีฤทธิ์หดหลอดเลือด ลดการรั่วของสารน้ำจากหลอดเลือด ลดอาการบวมของทางเดินหายใจ กระตุ้นอัตราการเต้นและเพิ่มการบีบตัวของหัวใจ
 - 2) ภายหลังจากให้ยา epinephrine แล้ว ควรให้ยา antihistamines อย่างน้อย 3-5 วัน
 - ให้ H1-antihistamines เพื่อบรรเทาอาการคันที่ผิวหนัง เช่น chlorpheniramine แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือเข้าชั้นกล้ามเนื้อ ทุก 6 ชั่วโมง (ขนาดยาในเด็ก 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง และในผู้ใหญ่ 10 มิลลิกรัม)
 - ให้ H2-antihistamines เพื่อลดการขยายตัวของหลอดเลือด ลดการปวดศีรษะและลดความดันโลหิตต่ำ เช่น ranitidine แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (ขนาดยาในเด็ก 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง หรือในผู้ใหญ่ 50 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง)
 - 3) ให้ systemic corticosteroids เพื่อลดอาการแพ้ยาที่เกิดขึ้นภายหลัง (delayed reactions) เช่น dexamethasone 0.6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง ทางหลอดเลือดดำหรือกล้ามเนื้อ โดยให้วันละครั้ง หรือให้ prednisolone 1-2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้ 2-3 ครั้ง/วัน (ขนาดยาสูง

สูดในเด็ก 40 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ใหญ่ 30–50 มิลลิกรัม/วัน) ทั้งนี้ยาออกฤทธิ์ช้า ดังนั้นยาจึงไม่ใช่ทางเลือกแรกในการรักษาภาวะแพ้ยาเฉียบพลัน

- 4) ในรายที่มีภาวะหลอดลมหดเกร็ง มีอาการไอ หอบ หลังจากได้รับยา epinephrine แล้ว อาจให้ยา salbutamol solution (5 มิลลิกรัม/1 มิลลิลิตร) 0.03 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ครั้ง หรือ salbutamol nebule (2.5 มิลลิกรัม/ 2.5 มิลลิลิตร) 1–2 nebules/ครั้ง ผ่านผ่าน nebulizer
 - 5) การให้ยากลุ่ม leukotriene receptor antagonists เช่น montelukast หรือ 5-lipoxygenase inhibitors เช่น zileuton พบว่าช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของปอดในผู้ป่วยที่มีโรคหืดร่วมด้วย [3]
 - 6) อาจพิจารณาให้ยา cromolyn sodium หรือ sodium cromoglycate ร่วมด้วย เพื่อลดการหลั่งฮีสตามีนจาก mast cells
 - 7) ให้การรักษาประคับประคองอื่น ๆ ได้แก่ การให้ออกซิเจน การให้สารน้ำที่เป็น crystalloid เช่น normal saline 10–20 มิลลิลิตร/กิโลกรัม ภายใน 5–10 นาที (หลังจากนั้นปรับอัตรา การให้ตามระดับความดันโลหิตผู้ป่วย) และจัดทำให้ผู้ป่วยนอนยกขาสูงประมาณ 15 องศา
3. ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้น อาจพิจารณากำหนดให้ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น cyclosporin และ infliximab ทั้งนี้ยังมีข้อมูลยืนยันประสิทธิภาพและความเสี่ยงที่จำกัด
4. ในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคผื่นลมพิษเรื้อรัง ควรแนะนำให้ดูแลไม่ให้ผิวหนังแห้งโดยทาครีมหรือโลชั่นที่ไร้ น้ำหอมเพื่อเพิ่มความชุ่มชื้นของผิวหนัง หลีกเลี่ยงการเกาหรือทำให้ผิวหนังเกิดการระคายเคือง
 5. แนะนำให้ใช้ยารักษาโรคประจำตัวเดิมของผู้ป่วยต่อไปเพื่อควบคุมความรุนแรงของโรค ได้แก่ การใช้ยาพ่นคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือยากลุ่ม long-acting beta2-agonists (LABAs) ในผู้ป่วยโรคหืด หรือการใช้ยาพ่นจุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบ/ริดสีดวงจมูก

แนวทางการเลือกใช้ยาในผู้ป่วยที่แพ้ยา NSAIDs [7]

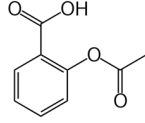
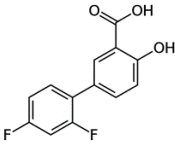
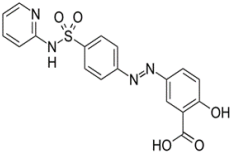
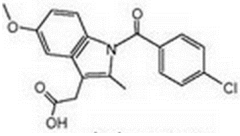
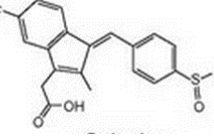
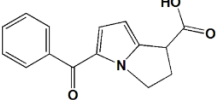
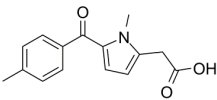
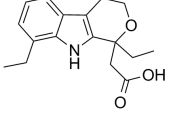
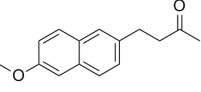
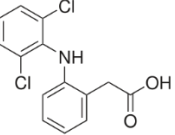
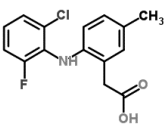
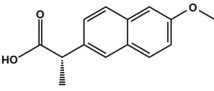
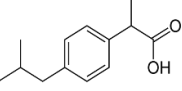
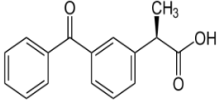
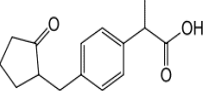
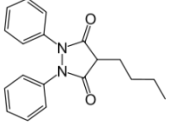
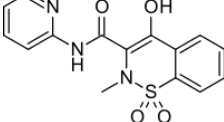
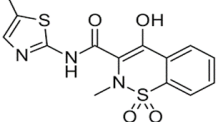
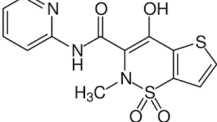
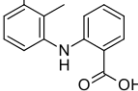
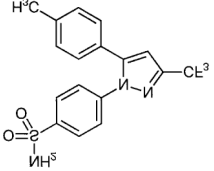
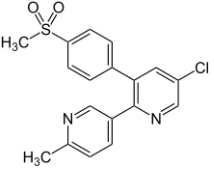
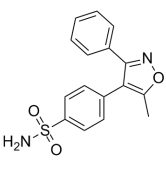
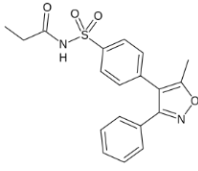
เมื่อพบผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยา NSAIDs ควรพิจารณาประเภทของการแพ้ยาและเลือกใช้ยา ทางเลือกในการรักษาโรคตามแนวทาง (รูปที่ 4) ดังนี้

1. ผู้ป่วยแพ้ยาที่ไม่สามารถระบุประเภทการแพ้ได้ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ NSAIDs ทุกชนิด หากมีอาการปวดเล็กน้อยสามารถให้ยาพาราเซตามอล ขนาด 500 มิลลิกรัม/ ครั้ง และไม่ควรรู้เกิน 1,000 มิลลิกรัม/ครั้ง เนื่องจากสัมพันธ์กับการเกิด AERD ส่วนในรายที่มีอาการปวดปานกลางถึงรุนแรง อาจเลือกใช้ยาแก้ปวดกลุ่มโอปิออยด์แทนได้
2. ผู้ป่วยแพ้ยาจริง (true allergy) ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาตัวที่เคยแพ้ รวมถึงยาที่มีโครงสร้างเคมี กลุ่มเดียวกับยาตัวที่เคยแพ้เนื่องจากมีโอกาสเกิดการแพ้ยาซ้ำ ซึ่งอาการอาจมีความรุนแรงมากกว่า การแพ้ยาครั้งแรกได้ ยา NSAIDs ที่มีโครงสร้างเคมีกลุ่มเดียวกันซึ่งควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่แพ้ยาผ่าน กลไกการกระตุ้น IgE แสดงในตารางที่ 4
3. ในกรณีที่มีประวัติแพ้ยาเทียมประเภทที่ 1 – 4 (Type 1 to 4 pseudoallergic reactions) หากจำเป็นต้องใช้ยาบรรเทาปวด ลดไข้ สามารถเลือกใช้ยาได้ ดังนี้
 - 3.1 บรรเทาอาการไข้ หรือปวดเล็กน้อยด้วยยา paracetamol ขนาด 500 มิลลิกรัม/ ครั้ง และไม่ควรรู้เกิน 1,000 มิลลิกรัม/ ครั้ง
 - 3.2 บรรเทาอาการปวดระดับปานกลางด้วยยากลุ่ม Selective COX-2 inhibitors ได้แก่ celecoxib, etoricoxib, valdecoxib หรือ parecoxib

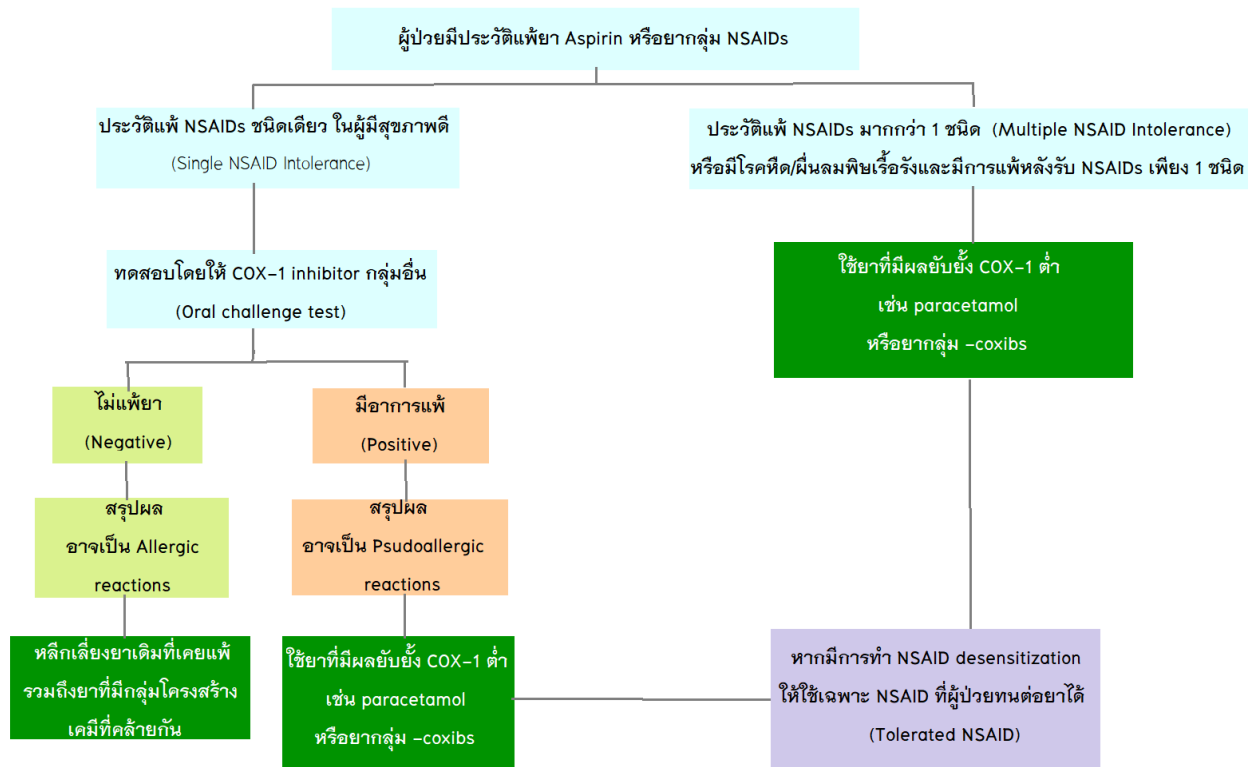
นอกจากนี้ ในผู้ป่วยที่มีโรคผื่นลมพิษเรื้อรัง หากจำเป็นต้องใช้ยา NSAIDs อาจให้ยากลุ่ม long acting H1-antihistamines ก่อนประมาณ 30 นาที แล้วจึงให้ยา NSAIDs เพื่อลดการแพ้ยาได้ [3]

4. ในกรณีที่ เป็น NERD และมีความจำเป็นในการใช้ยา NSAIDs บรรเทาปวดหรือใช้ aspirin เพื่อเป็น antiplatelet therapy ระยะยาว อาจพิจารณาการทำ NSAID desensitization หรือ aspirin desensitization (ASAD) ซึ่งเป็นการทดลองให้ยา NSAIDs ในขนาดต่ำ และปรับเพิ่มขนาดยาเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาและไม่เกิดการแพ้หลังรับยา NSAIDs โดยการศึกษาการทำ ASAD ในคนไทยที่เป็น NERD จำนวน 4 ราย พบว่าผู้ป่วยทั้ง 4 สามารถใช้ยา aspirin ขนาด 300 มิลลิกรัม ได้โดยไม่เกิดอาการแพ้ยา [14] แต่ไม่แนะนำให้การทำ ASAD ในกรณีที่มีการแพ้ยาทางระบบผิวหนังที่รุนแรง เช่น Stevens–Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis หรือ Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms [4]

ตารางที่ 4 ประเภทของยากลุ่ม NSAIDs จำแนกตามโครงสร้างเคมี

กลุ่มยา	ยาที่มีโครงสร้างเคมีคล้ายคลึงกัน			
Non-selective COX-2 inhibitors				
Salicylic acid derivatives	 Aspirin	 Diflunisal	 Sulfasalazine	
Acetic acids	 Indomethacin	 Sulindac	 Ketorolac	 Tolmetin
	 Etodolac	 Nabumetone		
Phenylacetic acids	 Diclofenac*	 Lumiracoxib*		
Propionic acid derivatives	 Naproxen	 Ibuprofen	 Ketoprofen	 Loxoprofen
Enolic acids	Pyrazolone		Oxicams	
	 Phenylbutazone	 Piroxicam	 Meloxicam*	 Tenoxicam
Fenamic acid derivatives (Fenamates)	 Mefenamic acid			
Selective COX-2 inhibitors				
	 Celecoxib*	 Etoricoxib*	 Valdecoxib*	 Parecoxib*

*COX-2 selective NSAIDs



รูปที่ 4 แนวทางการเลือกใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ในผู้ป่วยที่สงสัยการแพ้ยา

สรุป

การประเมินและวินิจฉัยประเภทของการแพ้ยา NSAIDs มีผลต่อแนวทางการดูแลและวางแผนการใช้ยาของผู้ป่วยในอนาคต โดยในผู้ที่มีการแพ้ยาจริงซึ่งเกิดจากการกระตุ้นภูมิคุ้มกันร่างกาย จะยังสามารถเลือกใช้ NSAIDs ชนิดอื่นที่มีโครงสร้างเคมีที่แตกต่างจากชนิดที่เคยแพ้ได้ ส่วนในรายที่มีการแพ้ยาเทียมซึ่งกลไกเกิดจากยาสามารถยับยั้ง COX-1 ได้ นั้น ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดการแพ้ยาข้ามกลุ่ม (cross-reactivity) จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา aspirin ยา paracetamol ขนาดสูง (มากกว่า 1,000 มิลลิกรัม/ ครั้ง) รวมถึงยาในกลุ่ม non-selective COX-2 inhibitors ทุกชนิด ซึ่งหากมีความจำเป็นต้องใช้ยา อาจเลือกใช้ยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitors เช่น celecoxib หรือ etoricoxib แทน เนื่องจากไม่พบการแพ้ยาข้ามกลุ่ม

เอกสารอ้างอิง

1. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ, สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2562. In. Vol 1. นนทบุรี: สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิคแอนด์ดีไซน์; 2563:5333.
2. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA# and GA2LEN/HANNA*. *Allergy* 2011;66(7):818–829. DOI: 10.1111/j.1398–9995.2011.02557.x.
3. Laidlaw TM, Cahill KN. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity to Aspirin and NSAIDs. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2017;5(3):537–545. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.10.021
4. Pham DL, Kim JH, Trinh TH, Park HS. What we know about nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *The Korean journal of internal medicine* 2016;31(3):417–432. 10.3904/kjim.2016.085
5. คณะทำงานเพื่อการรักษาและป้องกันการแพ้ชนิดรุนแรงแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยที่มีการแพ้ชนิดรุนแรง พ.ศ. 2560. 2560; เข้าถึงจาก: <http://www.thaipediatrics.org/Media/media-20170912085154.pdf>. เข้าถึงเมื่อ 20 เมษายน 2564.
6. Berkes EA. Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and other NSAIDs. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2003;24(2):137–148. DOI: 10.1385/craia:24:2:137
7. NSAIDs (including aspirin): Allergic and pseudoallergic reactions. Wolters Kluwer; 2021. Accessed from: <https://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-allergic-and-pseudoallergic-reactions>. Accessed 7 April 2021.
8. Cahill KN, Boyce JA. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Mediators and mechanisms of a clinical disease. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2017;139(3):764–766. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.025.
9. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015;135(3):676–681.e671. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.020.
10. Kowalski ML, Makowska JS. Seven Steps to the Diagnosis of NSAIDs Hypersensitivity: How to Apply a New Classification in Real Practice? *Allergy Asthma & Immunology Research* 2015;7(4):312–320.
11. Asero R. Clinical management of adult patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria/angioedema: update. *Allergy, asthma, and clinical immunology* 2007;3(1):24–30. DOI: 10.1186/1710–1492–3–1–24.
12. Simon RA. Aspirin-exacerbated respiratory disease: NSAID challenge and desensitization. 2021; Accessed from: <https://www.uptodate.com/contents/aspirin-exacerbated-respiratory-disease-nsaid-challenge-and-desensitization/print?search=nsaids-including-aspirin%E2%80%A6>. Accessed 4 April 2021.
13. สมาคมแพทยผิวหนังแห่งประเทศไทย, สมาคมโรคภูมิแพ้และโลหิตวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย, ชมรมแพทยผิวหนังเด็กแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาโรคลมพิษ 2557. 2557; เข้าถึงจาก: http://allergy.or.th/2016/pdf/Thai_CPG_Urticaria_2557.pdf. เข้าถึงเมื่อ 22 เมษายน 2564.
14. Wongsas C, Sompornrattanaphan M, Tantilipikorn P, Thongngarm T. Clinical characteristics and aspirin desensitization in Thai patients with a suggestive history of NSAID-exacerbated respiratory disease. *Asian Pacific journal of allergy and immunology* 2019. DOI 10.12932/ap-150619-0583.