



การติดตามและรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าจากสารทึบรังสี ประเภทไม่แตกตัวเป็นประจุ

สุพัตรา สังวรรณ¹, กอบกุล เมืองสมบุรณ์², ธารทิพย์ สุวัฒนานนท์กิจ³, สิริพรรณ พัฒนาฤดี^{4,*}

¹ หน่วยแพทย์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช กรุงเทพมหานคร

² สาขารังสีวินิจฉัย ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

³ หน่วยการพยาบาลรังสี คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

⁴ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร

* ติดต่อผู้พิมพ์: Siripan.P@pharm.chula.ac.th

บทคัดย่อ

อาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าจากสารทึบรังสีมักไม่ได้รับการติดตามหรือเฝ้าระวังจากบุคลากรทางการแพทย์มากนัก เนื่องจากผู้ป่วยมักเกิดอาการภายหลังออกจากโรงพยาบาล ดังนั้นผู้ป่วยอาจเกิดอันตรายจากภาวะดังกล่าวได้ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษารายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า ลักษณะอาการที่พบ ระยะเวลาการเกิดอาการ การจัดการตนเองเบื้องต้น โดยเป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective descriptive study) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยสารทึบรังสี ที่ศูนย์ภาพวินิจฉัย (ผู้ป่วยนอก) โรงพยาบาลศิริราช ระหว่างเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2562-มีนาคม พ.ศ. 2563 มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 434 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 (กลุ่มที่เกิดอาการเหมือนการแพ้แบบเฉียบพลันหลังตรวจภายใน 1 ชั่วโมง) จำนวน 87 ราย และกลุ่มที่ 2 (กลุ่มที่ไม่เกิดอาการแพ้แบบเฉียบพลัน) จำนวน 347 ราย โดยโทรศัพท์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ที่เวลา 24 ชั่วโมง และ 7 วัน หลังจากได้รับสารทึบรังสี พบว่า มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าทั้งหมด 61 ราย จาก 434 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.1 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นอาการข้างเคียง คิดเป็นร้อยละ 82 และพบอาการเหมือนการแพ้ คิดเป็นร้อยละ 19.7 ดังนั้น บุคลากรทางการแพทย์ควรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยทุกราย แม้ว่าจะเกิดหรือไม่เกิดอาการแบบเฉียบพลันมาก่อน เกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า โดยเฉพาะอาการเหมือนการแพ้ ควรกลับมาโรงพยาบาลเพื่อทำการตรวจวินิจฉัยและให้การรักษา นอกจากนี้ ควรมีการส่งมอบบัตรแพ้ยาและบันทึกประวัติแพ้สารทึบรังสีให้แก่ผู้ป่วย เพื่อเฝ้าระวังและป้องกันการแพ้สารทึบรังสีซ้ำต่อไป

คำสำคัญ: อาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า, สารทึบรังสีประเภทไม่แตกตัวเป็นประจุ, อาการเหมือนการแพ้, อาการข้างเคียง

รับต้นฉบับ: 29 มีนาคม 2564; แก้ไข: 24 พฤษภาคม 2564; ตอรับตีพิมพ์: 5 กรกฎาคม 2564

MONITORING AND REPORTING DELAYED ADVERSE REACTION TO NONIONIC CONTRAST MEDIA

Supattra Sungworn¹, Kobkun Muangsomboon², Tarntip Suwatananonthakij³,
Siripan Phattananarudee^{4,*}

¹ Adverse drug reaction monitoring center, Department of Pharmacy, Siriraj Hospital, Bangkok

² Diagnostic Radiology, Radiology Department, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok

³ Department of Radiology, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok

⁴ Department of Pharmacy practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok

*Corresponding author: Siripan.P@pharm.chula.ac.th

ABSTRACT

Delayed adverse reaction from nonionic contrast media (nonionic-CM) is not often monitored by healthcare professional and it can be explained from the fact that most of patients develop symptoms after they have been discharged from the hospital. Therefore, the patients may be affected from this condition. The objective of this study was to investigate the reports of delayed adverse reaction from nonionic-CM, clinical manifestation, onset of reaction and primary self-management of patients. This prospective descriptive study was proceeded in patients who underwent the enhanced computerized tomography scan (CT scan) at Siriraj imaging center (outpatients) between November 2019 - March 2020. There were 434 patients recruited into this study and they were divided into 2 groups: Group 1 (87 patients), patients who had acute allergic reaction (within 1 hour after CT scan) and group 2 (347 patients), patients who did not have acute allergic reaction. Both groups were followed-up by telephone at 24 hours and 7 days after receiving nonionic-CM. A total of 61 patients (14.1%) was reported for the delayed adverse reaction and most of them was physiological reaction (82%), while allergic-like reaction was found in 19.7%. Delayed adverse reaction can still be occurred in patient who used to have acute allergic-like reaction. Therefore, healthcare professional should advise all patients about delayed adverse reaction whether they had acute allergic-like reaction. If the patients have the delayed adverse reaction (allergic-like reaction), they should have come back to the hospital for diagnosis and treatment. In addition, they should be given the drug-allergy card and their allergy should be recorded in the system. This can be helpful for monitoring and preventing the repeated allergic reaction to the same nonionic-CM.

Keywords: delayed adverse reaction, nonionic contrast media, allergic-like reaction, physiologic reaction

Received: 29 March 2021; Revised: 24 May 2021; Accepted: 5 July 2021

บทนำ

การวินิจฉัยโรคทางรังสีวิทยาวินิจฉัยด้วยวิธีต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นการใช้รังสีเอกซ์ การใช้คลื่นเสียงความถี่สูงและการตรวจด้วยเครื่องสร้างภาพด้วยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กเป็นการนำประโยชน์ของความแตกต่างของเนื้อเยื่อในอวัยวะต่าง ๆ ที่ได้จากการตรวจด้วยเทคนิคเหล่านี้ร่วมกับความรู้ทางกายวิภาคพยาธิสภาพของโรคมาประกอบการวินิจฉัยโรค แต่อย่างไรก็ตาม การตรวจเหล่านี้อาจให้ข้อมูลที่เพียงพอในการวินิจฉัยโรค จำเป็นต้องใช้สารทึบรังสี (contrast media) หรือสารเพิ่มความชัดเจนในการแยกเนื้อเยื่อที่ผิดปกติออกจากเนื้อเยื่อปกติ¹

ปัจจุบันได้มีการใช้สารทึบรังสี (contrast media) กันอย่างแพร่หลาย ในการตรวจวินิจฉัย รักษา และติดตามอาการของโรค สารทึบรังสีที่นิยมใช้ในปัจจุบันมีหลายชนิดด้วยกัน ได้แก่ สารทึบรังสีที่มีไอโอดีนเป็นส่วนประกอบ (iodinated contrast media: ICM) สารทึบรังสีชนิด gadolinium-based contrast media: GBCM) และแบบแบริยม โดยสารทึบรังสีแต่ละชนิดพบรายงานอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ต่างกัน โดยพบว่า ICM มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากที่สุด พบมากกว่าชนิด GBCM มากถึง 10 เท่า² ส่วนแบบแบริยมทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้น้อยมาก เนื่องจากมีคุณสมบัติเป็นสารเฉื่อยและไม่ละลายน้ำ จึงไม่ถูกเมแทบอลิซึมดูดซึมเข้าสู่ร่างกายและถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างใด ๆ¹

สำหรับอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าจาก ICM พบได้ประมาณร้อยละ 2.3-5.8 โดยพบประมาณร้อยละ 0.52-50.8 จากสารทึบรังสีประเภทที่เป็นสารโมเลกุลเดี่ยวไม่แตกตัวเป็นประจุ (nonionic monomers) และไม่พบความแตกต่างระหว่างอุบัติการณ์จากสารทึบรังสีที่เป็นสารโมเลกุลเดี่ยวไม่แตกตัวเป็นประจุและสารโมเลกุลเดี่ยวที่แตกตัวเป็นประจุ (ionic monomers) หรือสารโมเลกุลคู่ที่แตกตัวเป็นประจุ (ionic dimer) แต่มีหลายการศึกษาที่พบอุบัติการณ์ของอาการไม่

พึงประสงค์แบบล่าช้าในสารทึบรังสีที่เป็นสารโมเลกุลคู่ที่ไม่แตกตัวเป็นประจุ (nonionic dimer) ซึ่งได้แก่ iodixanol มากกว่าสารโมเลกุลเดี่ยวที่ไม่แตกตัวเป็นประจุ (nonionic monomer) ได้แก่ iopamidol iomeprol เป็นต้น ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาของ Rydberg และคณะ³ ที่ไม่พบความแตกต่างของรายงานอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าระหว่าง iodixanol (nonionic dimer) กับ iohexol (nonionic monomer)

การแบ่งประเภทของอาการไม่พึงประสงค์จากสารทึบรังสี ตาม American college of radiology guideline 2018 (ACR guideline 2018) สามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภท ตามระยะเวลาที่ได้รับสารทึบรังสีจนเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ 1) อาการไม่พึงประสงค์แบบเฉียบพลัน (acute adverse reactions) คือ เกิดอาการภายใน 1 ชั่วโมง หลังจากได้รับสารทึบรังสี โดยอาการแสดงส่วนใหญ่มักเกิดภายใน 5 นาทีแรก⁴ ได้แก่ อาการที่เป็นเสมือนอาการแพ้ (allergic-like reaction) เช่น ผื่นลมพิษ หน้าบวม ตาบวม หรืออาจมีอาการรุนแรงไปจนถึงปฏิกิริยาภูมิแพ้เฉียบพลันรุนแรง (anaphylaxis) ได้⁵ หรืออาการข้างเคียง (physiologic reaction) ซึ่งเกิดจากคุณสมบัติของสารทึบรังสีที่มีค่าออสโมลาลิตีสูงหรือมีการแตกตัวเป็นประจุ ซึ่งมักสัมพันธ์กับปริมาณสารทึบรังสีที่ได้รับ เช่น ชัก หัวใจเต้นผิดจังหวะ คลื่นไส้ อาเจียน ร้อนวูบวาบ เป็นต้น 2) อาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า (delayed adverse reactions) คือ เกิดอาการภายหลัง 1 ชั่วโมงขึ้นไป หลังจากได้รับสารทึบรังสี หรืออาจใช้เวลานานหลายวัน ส่วนใหญ่มักไม่เกิน 7 วัน⁴ อาการแสดงส่วนใหญ่ ได้แก่ ผื่นนูนสลับราบ (maculopapular rash)⁶ หรือในบางการศึกษา พบอาการผื่นลมพิษร่วมด้วย⁷ นอกจากนี้ ยังอาจพบอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าชนิดรุนแรง ได้แก่ Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) และ acute generalized erythematous pustulosis (AGEP) ได้^{8,9} การศึกษาของ

Akiyama และคณะ¹⁰ พบว่า ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับสารทึบรังสีมาก่อน อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าภายใน 4-7 วัน แต่ในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติได้รับสารทึบรังสีมาก่อน อาการมักเกิดเร็วขึ้น โดยใช้เวลาเพียงไม่กี่ชั่วโมงหรือภายใน 1 วันหลังจากได้รับสารทึบรังสี นอกจากนี้ยังมีกรณีศึกษาหลายฉบับที่พบว่าการได้รับสารทึบรังสีที่เคยมีประวัติแพ้ซ้ำในครั้งต่อมา ระยะเวลาในการเกิดอาการจะเร็วกว่าการได้รับในครั้งแรก^{11,12} ตามทฤษฎีเชื่อว่ากลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าเกิดจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันผ่านทีลิมโฟไซต์ (T cell-mediated) เป็นหลัก¹³ นอกจากนี้ อาจพบอาการแสดงแบบ physiologic reaction ได้เหมือนกับอาการไม่พึงประสงค์แบบเฉียบพลัน ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ¹⁴ และมีผู้ป่วยจำนวนเล็กน้อยที่พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งแบบเฉียบพลันและล่าช้าในคนเดียวกัน โดยสารทึบรังสีที่มีรายงานพบเป็นสาเหตุได้บ่อย ได้แก่ iohexol และ iodixanol^{15,16}

อย่างไรก็ตาม รายงานอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าอาจยังไม่สามารถรายงานอุบัติการณ์ได้ชัดเจน รวมถึงไม่ได้รับการเฝ้าระวังหรือติดตามมากนัก เนื่องจากผู้ป่วยมักเกิดอาการภายหลังออกจากโรงพยาบาล ข้อมูลอุบัติการณ์ที่ได้มาน้อยกว่าความเป็นจริง (underreport) เนื่องจากไม่ถูกรายงาน รวมทั้งการวินิจฉัยหาสาเหตุค่อนข้างซับซ้อน ทำได้ยาก มีความจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคกับสาเหตุอื่น ๆ ด้วย จึงอาจไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่าเกิดจากสารทึบรังสีจริงหรือไม่^{4,14} และจากการปฏิบัติงานที่หน่วยแพ้ยา โรงพยาบาลศิริราช พบว่า มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากสารทึบรังสีหลังออกจากโรงพยาบาลไปแล้วกลับมาแจ้งประวัติแพ้ภายหลัง เช่น ผื่นคัน บวม ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีความเสี่ยงในการเกิดอันตรายจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว รวมถึงมีความเสี่ยงที่จะได้รับสารทึบรังสีที่เคยมีประวัติแพ้ซ้ำ หากไม่ได้รับการบันทึกข้อมูลการแพ้ หรือออกบัตรเตือนเรื่องการแพ้สารทึบรังสีให้แก่ผู้ป่วย ทางผู้วิจัยจึงมี

ความสนใจที่จะศึกษาหารายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า ลักษณะอาการ ระยะเวลาในการเกิดอาการ รวมถึงการจัดการตนเองเบื้องต้นของผู้ป่วย เพื่อนำข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยไปหาแนวทางในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากสารทึบรังสีแบบล่าช้าต่อไป และเหตุผลในการศึกษาเฉพาะ nonionic-CM เนื่องจากปัจจุบันการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์นิยมใช้ nonionic-CM เป็นหลัก และที่ศูนย์ภาพวินิจฉัย โรงพยาบาลศิริราชใช้เป็นประเภท nonionic-CM ทั้งหมด

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษารายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าจาก nonionic-CM รวมทั้งลักษณะอาการ ระยะเวลาในการเกิดอาการหลังจากได้รับสารทึบรังสี และการจัดการตนเองเบื้องต้นของผู้ป่วย

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา

การศึกษาเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (Prospective descriptive study) ในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณอวัยวะต่าง ๆ ได้แก่ CT whole abdomen, CT chest and whole abdomen, CT urography, CT 3 Phase Liver, CT chest, CT chest and upper abdomen, CTA abdominal, CTA thoracic-abdominal, CT upper abdomen, CTA thoracic และ CT อื่น ๆ ด้วย nonionic-CM ได้แก่ iopromide (Ultravist®), iohexol (Omnipaque®), iopamidol (Iopamiro®), iobitridol (Xenetix®) และ iodixanol (Visipaque®) ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ โดยมีการคำนวณปริมาณสารทึบรังสีที่ผู้ป่วยได้รับตามน้ำหนัก โดยทั่วไปกำหนด 1.5 มิลลิลิตร/กิโลกรัม (ไม่เกิน 2 มิลลิลิตร/กิโลกรัม) หรืออาจให้ปริมาณตามชนิดของ CT เช่น CT whole abdomen หรือ CT chest ให้ 80 มิลลิลิตร เป็นต้น ที่ศูนย์ภาพวินิจฉัย (ผู้ป่วยนอก) โรงพยาบาลศิริราช

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ดำเนินการเก็บข้อมูลระหว่างเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2562-มีนาคม พ.ศ. 2563 เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยทั้งหมด 434 ราย โดยการคำนวณตัวอย่างอ้างอิงจากการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาเหมือนการแพ้เฉียบพลันต่อ nonionic-CM ทั้งนี้เพราะเป็นวัตถุประสงค์หลักของงานวิจัยที่ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน จากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล เมื่อวันที่ 28 ตุลาคม พ.ศ. 2562 (รหัสโครงการ 627/2562 EC1) และเนื่องจากยังไม่มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า ผู้วิจัยจึงทำการศึกษาต่อ คำนวณโดยใช้สูตรการเปรียบเทียบค่าสัดส่วนตามหลัก ของ Lemeshow และคณะ¹⁷ โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ ดังนี้ ความผิดพลาดชนิดที่ 1 (type I error) เท่ากับ 0.05 เป็นการทดสอบ 2 ทาง (two-tailed test) และอำนาจการทดสอบ (power) คือ ร้อยละ 80 จากการคำนวณดังกล่าว จึงได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการในการศึกษา 434 ราย ทั้งนี้การเก็บข้อมูลแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 คือ กลุ่มที่เกิดอาการเหมือนการแพ้เฉียบพลัน ได้แก่ ผื่น หน้าบวม ตาบวม หรือ ปฏิกิริยาภูมิแพ้เฉียบพลันรุนแรง (anaphylaxis) ภายในเวลา 1 ชั่วโมงหลังได้รับ nonionic-CM จำนวน 87 ราย และกลุ่มที่ 2 คือ กลุ่มที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบเฉียบพลันภายใน 1 ชั่วโมง จำนวน 347 ราย โดยผู้ป่วยทั้งหมดได้ผ่านเกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป และได้รับการตรวจ CT scan ร่วมกับได้รับสารทึบรังสีฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ส่วนเกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากงานวิจัย ได้แก่ 1) ผู้ป่วยตั้งครรภ์ 2) ผู้ป่วยโรคต่อมไทรอยด์เป็นพิษ 3) ผู้ป่วยโรค myasthenia gravis ที่อาการกำเริบ 4) ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้สารทึบรังสีและแพทย์มีความเห็นให้ปรึกษาแพทย์เฉพาะทางเพื่อทำ desensitization

ขั้นตอนการศึกษา

1. ผู้ป่วยเข้ารับการตรวจวินิจฉัยด้วย nonionic-CM หลังจากออกจากห้องตรวจ รอสังเกตอาการภายใน

หน่วยตรวจเป็นเวลา 1 ชั่วโมง หากผู้ป่วยเกิดอาการเหมือนการแพ้เฉียบพลัน จะจัดเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการแบบเฉียบพลัน จะถูกสุ่มอย่างเป็นระบบ (systematic sampling) เพื่อจัดเข้าสู่ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2

2. ผู้วิจัยจะติดตามอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าในผู้ป่วยทุกราย (ทั้งกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2) คือ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์หลังจากได้รับสารทึบรังสีไปนานมากกว่า 1 ชั่วโมง แต่ไม่เกิน 7 วัน ทางโทรศัพท์ โดยผู้วิจัยจะมีแบบรายงานอาการไม่พึงประสงค์โดยผู้ป่วยโดยตรง (patient self-reporting) สำหรับให้ผู้ป่วยบันทึกรายละเอียดอาการต่าง ๆ ที่เกิดขึ้น รวมถึงระยะเวลาหลังได้รับสารทึบรังสีจนเกิดอาการ จากนั้นผู้วิจัยจะโทรศัพท์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าที่เวลา 24 ชั่วโมง และ 7 วัน (จำนวน 2 ครั้ง) หากผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ผู้วิจัยจะให้คำแนะนำในการปฏิบัติตัวและการแก้ไขเบื้องต้นในกรณีที่อาการไม่รุนแรง แต่หากประเมินแล้วว่ามีการรุนแรงหรือมีความจำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยหรือรักษา จะแนะนำให้ผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์เพื่อประเมินและให้การรักษาที่เหมาะสมต่อไป

3. หากอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าที่เกิดขึ้นเป็นอาการข้างเคียงและไม่รุนแรง ผู้วิจัยจะให้คำแนะนำและไม่ได้บันทึกประวัติแพ้สารทึบรังสีให้แก่ผู้ป่วย แต่หากเป็นอาการเหมือนการแพ้ ผู้วิจัยจะประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์และสารทึบรังสีโดยใช้ Naranjo's algorithm¹⁸ หากได้ผลการประเมินตั้งแต่ระดับ “อาจจะใช่” หรือ “possible” ขึ้นไป จะบันทึกประวัติการแพ้สารทึบรังสีลงในระบบคอมพิวเตอร์ และออกบัตรเตือนเรื่องการแพ้สารทึบรังสีให้แก่ผู้ป่วย เพื่อป้องกันการแพ้สารทึบรังสีซ้ำ

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ตัวแปรเชิงคุณภาพ เช่น จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า เป็นข้อมูลแจกแจงนับ นำเสนอเป็น ความถี่และร้อยละ สำหรับ

ตัวแปรเชิงปริมาณ เช่น ระยะเวลาเฉลี่ยที่เกิดอาการ เป็นข้อมูลต่อเนื่อง นำเสนอด้วย ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในกรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ แต่ในกรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ จะนำเสนอด้วย ค่ามัธยฐาน ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ และค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด

ผลการศึกษา

จากการติดตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม (กลุ่มที่ 1 จำนวน 87 ราย และกลุ่มที่ 2 จำนวน 347 ราย) รวมทั้งหมด 434 ราย พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า 61 ราย (ร้อยละ 14.1) โดยค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่ได้รับสารทึบรังสีจนเกิดอาการ คือ 1 วันส่วนใหญ่เกิดอาการภายใน 24 ชั่วโมง จำนวน 49 ราย (ร้อยละ 80.3) เกิดภายหลัง 24 ชั่วโมง 12 ราย (ร้อยละ 19.7) กรณีเกิน 24 ชั่วโมง ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ได้รับสารทึบรังสีจนเกิดอาการ คือ 3.1 ± 1.5 วัน ส่วนใหญ่เป็นอาการข้างเคียง 50 ราย (ร้อยละ 82) พบอาการเหมือนการแพ้เพียง 12 ราย (ร้อยละ 19.7) มีผู้ป่วย 1 รายที่พบอาการไม่พึงประสงค์ทั้งแบบอาการข้างเคียงและอาการเหมือนการแพ้ ปริมาณสารทึบรังสีเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับในกลุ่มที่เกิดอาการ คือ 84.7 ± 10.0 มิลลิลิตร เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการ คือ 82.0 ± 9.5 มิลลิลิตร ($p=0.04$) ชนิดของสารทึบรังสีที่พบเป็นสาเหตุมากที่สุด ได้แก่ iopromide (Ultravist®) 27 ราย (ร้อยละ 44.3) โดยพบรายงานจากสารทึบรังสีโมเลกุลเดี่ยว (nonionic-monomeric) ทั้งหมด อาการแพ้สามารถเกิดได้ตั้งแต่ครั้งแรกของการได้รับสารทึบรังสีเนื่องจากมีผู้ป่วยจำนวน 17 ราย (ร้อยละ 27.9) ไม่เคยได้รับสารทึบรังสีมาก่อน ลักษณะอาการเหมือนการแพ้ที่พบ ได้แก่ ผื่นที่ไม่สามารถระบุของผื่นได้ (unspecified rash) 6 ราย (ร้อยละ 50) ผื่นลมพิษ (urticaria) 2 ราย (ร้อยละ 16.7) ผื่นนูนสลับราบ (maculopapular rash) 2 ราย (ร้อยละ 16.7) บวมและคันอย่างละ 1 ราย (ร้อยละ 8.3) ส่วนลักษณะอาการข้างเคียงที่พบส่วนใหญ่ เช่น

ท้องเสีย 17 ราย (ร้อยละ 34) เวียนศีรษะ 11 ราย (ร้อยละ 22) ปวดศีรษะ 7 ราย (ร้อยละ 14) การจัดการหลังเกิดอาการ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้กลับมาพบแพทย์ 57 ราย (ร้อยละ 93.4) รอให้อาการหายเอง 50 ราย (ร้อยละ 87.7) รับประทานยาด้วยตนเอง 7 ราย (ร้อยละ 12.3) มีเพียง 4 ราย (ร้อยละ 6.6) ที่กลับมาพบแพทย์เพื่อวินิจฉัยอาการและให้การรักษา ดังแสดงในตารางที่ 1

หากพิจารณาเฉพาะในกลุ่มที่ 1 ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วย 87 ราย พบว่า มีผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า 7 ราย (ร้อยละ 8.0) ไม่เกิดอาการ 80 ราย (ร้อยละ 92.0) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดอาการหลังจาก 24 ชั่วโมงไปแล้ว คิดเป็น 6 ราย (ร้อยละ 85.7) และเกิดอาการภายใน 24 ชั่วโมง 1 ราย (ร้อยละ 14.3) หากพิจารณาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการแบบล่าช้าภายหลัง 24 ชั่วโมงไปแล้ว ระยะเวลาเฉลี่ยที่พบอาการ คือ 3 วัน

สารทึบรังสีที่พบเป็นสาเหตุมากที่สุด ได้แก่ iopromide จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 71.4) และ iohexol 2 ราย (ร้อยละ 28.6) แต่ไม่พบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ nonionic-CM ชนิดอื่น ได้แก่ iopamidol, iobitridol และ iodixanol

ลักษณะอาการที่พบส่วนใหญ่เป็นอาการข้างเคียง (physiologic reaction) 5 ราย (ร้อยละ 71.4) ได้แก่ ท้องเสีย 3 ราย (ร้อยละ 60.0), ปวดศีรษะ 1 ราย (ร้อยละ 20.0), มีไข้ 1 ราย (ร้อยละ 20.0), คลื่นไส้ 1 ราย (ร้อยละ 20.0), อ่อนเพลีย 1 ราย (ร้อยละ 20.0) และปวดเกร็งท้อง 1 ราย (ร้อยละ 20.0) ตามลำดับ นอกจากนี้ ยังพบอาการเหมือนการแพ้ 2 ราย (ร้อยละ 28.6) ได้แก่ ผื่นที่ไม่สามารถระบุชนิดของผื่นได้ (unspecified rash) 1 ราย (ร้อยละ 50.0), ผื่นนูนสลับราบ (maculopapular rash) และคัน (pruritus) อย่างละ 1 ราย (ร้อยละ 50.0) ดังแสดงในตารางที่ 2 และ 3

การจัดการหลังเกิดอาการ คือ พบแพทย์ 1 ราย (ร้อยละ 14.3) ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้ไปพบแพทย์ มีจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 85.7) ส่วนใหญ่รอให้อาการหายเอง 5 ราย

(ร้อยละ 83.3) ที่เหลืออีก 1 ราย (ร้อยละ 16.7) รับประทานยาด้วยตนเอง

หากพิจารณาเฉพาะในกลุ่มที่ 2 ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วย 347 ราย พบว่า มีผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า 54 ราย (ร้อยละ 15.6) ไม่เกิดอาการ 286 ราย (ร้อยละ 82.4) และไม่ทราบ 7 ราย (ร้อยละ 2.0) เนื่องจากไม่สามารถติดต่อผู้ป่วยได้

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดอาการภายใน 24 ชั่วโมง หลังจากการได้รับสารทึบรังสี จำนวน 48 ราย (ร้อยละ 88.9) และเกิดอาการหลังจาก 24 ชั่วโมงไปแล้ว คิดเป็น 6 ราย (ร้อยละ 11.1) สำหรับอาการเหมือนการแพ้ (12 ราย) ส่วนใหญ่เกิดอาการภายใน 24 ชั่วโมง 7 ราย จาก 12 ราย (ร้อยละ 58.3) ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ได้รับสารทึบรังสีจนเกิดอาการ คือ 1.8 วัน (43.2 ชั่วโมง) เร็วที่สุด คือ 1 วัน ช้าที่สุด คือ 6 วัน สำหรับอาการข้างเคียง (50 ราย) ส่วนใหญ่เกิดอาการภายใน 24 ชั่วโมง 43 ราย จาก 50 ราย (ร้อยละ 86) ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ได้รับสารทึบรังสีจนเกิดอาการ คือ 1.3 วัน (31.2 ชั่วโมง) เร็วที่สุด คือ 1 วัน ช้าที่สุด คือ 6 วัน

หากพิจารณาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการภายใน 24 ชั่วโมง ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ได้รับสารทึบรังสีจนเกิดอาการ คือ 3 วัน เร็วที่สุด คือ 2 วัน ช้าที่สุด คือ 6 วัน สารทึบรังสีที่พบเป็นสาเหตุมากที่สุด ได้แก่ iohexol จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 44.4) และสารทึบรังสีชนิดอื่น ดังนี้ iopromide 22 ราย (ร้อยละ 40.7) iopamidol 6 ราย (ร้อยละ 11.1) iobitridol 2 ราย (ร้อยละ 3.7) ตามลำดับ แต่ไม่พบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ iodixanol

ลักษณะอาการที่พบส่วนใหญ่จัดเป็นอาการข้างเคียง (physiologic reaction) 45 ราย (ร้อยละ 83.3) ได้แก่ ท้องเสีย 14 ราย (ร้อยละ 31.1), เวียนศีรษะ 11 ราย (ร้อยละ 24.4), ปวดศีรษะ 6 ราย (ร้อยละ 13.3), มีไข้ 4

ราย (ร้อยละ 8.9), คลื่นไส้ 3 ราย (ร้อยละ 6.7), อ่อนเพลีย 2 ราย (ร้อยละ 4.4), ร้อนวูบวาบ 2 ราย (ร้อยละ 4.4), ปวดบริเวณที่ฉีด 2 ราย (ร้อยละ 4.4) และอาการไอ อยากอาหารเพิ่มขึ้น ปวดเมื่อย อาเจียน ใจสั่น การรับรสผิดปกติ หูอื้อ อย่างละ 1 ราย (ร้อยละ 2.2) ตามลำดับ ซึ่งเป็นอาการที่ไม่รุนแรง สามารถหายได้เองทั้งหมด นอกจากนี้ยังพบอาการเหมือนการแพ้ 10 ราย (ร้อยละ 18.5) ได้แก่ ผื่นที่ไม่สามารถระบุชนิดของผื่นได้ (unspecified rash) 5 ราย (ร้อยละ 50), ผื่นลมพิษ (urticaria) 2 ราย (ร้อยละ 20), อาการบวม (edema), ผื่นนูนสลับราบ (maculopapular rash), คัน (pruritis) อย่างละ 1 ราย (ร้อยละ 10) ทั้งนี้มีผู้ป่วย 1 รายที่พบว่ามีอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าทั้งที่เป็นอาการเหมือนการแพ้และอาการข้างเคียง ดังแสดงในตารางที่ 2 และ 3

สำหรับการจัดการหลังเกิดอาการ คือ พบแพทย์ 3 ราย (ร้อยละ 5.6) ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่เกิดอาการเหมือนการแพ้ทั้งหมด ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้ไปพบแพทย์ มีจำนวน 51 ราย (ร้อยละ 94.4) ส่วนใหญ่รอให้อาการหายเอง 45 ราย (ร้อยละ 88.2) ที่เหลืออีก 6 ราย (ร้อยละ 11.8) รับประทานยาด้วยตนเอง

เฉพาะผู้ป่วยที่เกิดอาการเหมือนการแพ้เท่านั้นในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ผู้วิจัยมีการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการและสารทึบรังสีที่ผู้ป่วยได้รับด้วย Naranjo's algorithm พบว่าอยู่ในระดับ “อาจจะใช่” ทั้งหมด จึงได้มีการทำประวัติเตือนเรื่องการแพ้สารทึบรังสีลงในระบบคอมพิวเตอร์และออกบัตรเตือนเรื่องการแพ้สารทึบรังสีให้แก่ผู้ป่วย ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่มีลักษณะเป็นอาการข้างเคียง เนื่องจากเป็นอาการที่ไม่รุนแรงสามารถหายได้เองทั้งหมด จึงไม่มีการบันทึกประวัติใด ๆ

ตารางที่ 1 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าของกลุ่มที่ 1 กลุ่มที่ 2 และรวมทั้งสองกลุ่ม

อาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า	กลุ่มที่ 1 (n=87) จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มที่ 2 (n=347) จำนวน (ร้อยละ)	ทั้งหมด (n=434) จำนวน (ร้อยละ)
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า			
▪ เกิดอาการ	7 (8.0)	54 (15.6)	61 (14.1)
▪ ไม่เกิดอาการ	80 (92.0)	286 (82.4)	366 (84.3)
▪ ไม่ทราบ ^a	0 (0.0)	7 (2.0)	7 (1.6)
ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับสารที่บ่งชี้จนเกิดอาการ (onset)			
▪ ภายใน 24 ชั่วโมง	1 (14.3)	48 (88.9)	49 (80.3)
▪ หลังจาก 24 ชั่วโมง	6 (85.7)	6 (11.1)	12 (19.7)
กรณีเกิดอาการหลังจาก 24 ชั่วโมง (วัน)			
▪ ระยะเวลาเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	3.0±1.5	3.2±1.6	3.1±1.5
▪ ระยะเวลาที่เกิดอาการเร็วที่สุด	2	2	2
▪ ระยะเวลาที่เกิดอาการช้าที่สุด	6	6	6
ลักษณะอาการ			
▪ อาการเหมือนการแพ้ (allergic-like reaction)	2 (28.6) ^b	10 (18.5)	12 (19.7)
▪ อาการข้างเคียง (physiologic reaction)	5 (71.4)	45 (83.3) ^c	50 (82.0) ^c
ชนิดของสารที่บ่งชี้ที่ได้รับ			
▪ Iopromide (Ultravist®)	5 (71.4)	22 (40.7)	27 (44.3)
▪ Iohexol (Omnipaque®)	2 (28.6)	24 (44.4)	26 (42.6)
▪ Iopamidol (Iopamiro®)	0 (0.0)	6 (11.1)	6 (9.8)
▪ Iobitridol (Xenetix®)	0 (0.0)	2 (3.7)	2 (3.3)
▪ Iodixanol (Visipaque®)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ประเภทของสารที่บ่งชี้ที่ได้รับทั้งหมดในการศึกษา			
▪ สารโมเลกุลเดี่ยว (monomeric)	84 (96.6)	330 (95.1)	414 (95.4)
▪ สารโมเลกุลคู่ (dimeric)	3 (3.4)	17 (4.9)	20 (4.6)
ประเภทของสารที่บ่งชี้ที่ได้รับ			
▪ สารโมเลกุลเดี่ยว (monomeric)	7 (100.0)	54 (100.0)	61 (100.0)
▪ สารโมเลกุลคู่ (dimeric)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ประวัติการได้รับสารที่บ่งชี้ครั้งก่อนหน้า			
▪ เคย	5 (71.4)	39 (72.2)	44 (72.1)
▪ ไม่เคย	2 (28.6)	15 (27.8)	17 (27.9)
ประวัติเคยแพ้สารที่บ่งชี่มาก่อน			
▪ เคย	0 (0.0)	6 (11.1) ^d	6 (9.8)
▪ ไม่เคย	7 (100.0)	48 (88.9)	55 (90.2)

ตารางที่ 1 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าของกลุ่มที่ 1 กลุ่มที่ 2 และรวมทั้งสองกลุ่ม (ต่อ)

อาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า	กลุ่มที่ 1 (n=87) จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มที่ 2 (n=347) จำนวน (ร้อยละ)	ทั้งหมด (n=434) จำนวน (ร้อยละ)
การได้รับยาป้องกันอาการแพ้สารที่บ่งชี้ในครั้งนี้ ^e	n=7	n=54	n=61
▪ ได้รับ	0 (0.0)	7 (13.0)	7 (11.5)
▪ ไม่ได้รับ	7 (100.0)	47 (87.0)	54 (88.5)
การจัดการหลังเกิดอาการ	n=7	n=54	n=61
▪ พบแพทย์	1 (14.3) ^f	3 (5.6) ^f	4 (6.6)
▪ ไม่ได้พบแพทย์	6 (85.7)	51 (94.4)	57 (93.4)
กรณีไม่ได้พบแพทย์	n=6	n=51	n=57
▪ รออาการหายเอง	5 (83.3)	45 (88.2)	50 (87.7)
▪ รับประทานยาด้วยตนเอง	1 (16.7)	6 (11.8)	7 (12.3)
▪ ผู้ป่วยโทรศัพท์ปรึกษาเภสัชกร	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

^a เนื่องจากไม่สามารถติดต่อผู้ป่วยได้, ^b ผู้ป่วยหายจากอาการเหมือนการแพ้เฉียบพลันแล้ว เกิดอาการเหมือนการแพ้แบบล่าช้าขึ้นใหม่, ^c มีผู้ป่วย 1 ราย ที่มีอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า ทั้งอาการเหมือนการแพ้และอาการข้างเคียง, ^d ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้สารที่บ่งชี้มาก่อน พบว่า เคยมีอาการแพ้แบบเฉียบพลัน 3 ราย และแบบล่าช้า 3 ราย, ^e ยาป้องกันอาการแพ้ให้ก่อนตรวจ CT scan 30 นาที ได้แก่ Chlorpheniramine 10 mg injection 1 ราย และ Chlorpheniramine 10 mg ร่วมกับ Dexamethasone 5 mg injection 6 ราย, ^f เป็นผู้ป่วยที่เกิดอาการเหมือนการแพ้

ตารางที่ 2 ลักษณะอาการเหมือนการแพ้แบบล่าช้า

ลักษณะอาการ	กลุ่มที่ 1 จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มที่ 2 จำนวน (ร้อยละ)	ทั้งหมด จำนวน (ร้อยละ)
อาการเหมือนการแพ้ (allergic-like reaction)	n=2 ^a	n=10	n=12
- ผื่นที่ไม่สามารถระบุชนิดของผื่นได้ (Unspecified rash) ^b	1 (50.0)	5 (50.0)	6 (50.0)
- ผื่นลมพิษ (Urticaria)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (16.7)
- บวม (Edema)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (8.3)
- ผื่นนูนสลับราบ (Maculopapular rash)	1 (50.0)	1 (10.0)	2 (16.7)
- คัน (Pruritus)	0 (0.00)	1 (10.0)	1 (8.3)

^a ผู้ป่วยที่เกิดอาการเหมือนการแพ้เฉียบพลันที่อาการหายแล้ว และมีอาการเหมือนการแพ้แบบล่าช้าขึ้นใหม่

^b ไม่สามารถระบุลักษณะผื่นที่ชัดเจนได้ เนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้กลับมาพบแพทย์เพื่อวินิจฉัยลักษณะผื่น

ตารางที่ 3 ลักษณะอาการข้างเคียงแบบล่าช้า

ลักษณะอาการ	กลุ่มที่ 1	กลุ่มที่ 2	ทั้งหมด
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)
อาการข้างเคียง (physiologic reaction) ^a	n=5	n=45	n=50
- ท้องเสีย (Diarrhea)	3 (60.0)	14 (31.1)	17 (34.0)
- เวียนศีรษะ (Dizziness)	0 (0.0)	11 (24.4)	11 (22.0)
- ปวดศีรษะ (Headache)	1 (20.0)	6 (13.3)	7 (14.0)
- ไข้ (Fever)	1 (20.0)	4 (8.9)	5 (10.0)
- คลื่นไส้ (Nausea)	1 (20.0)	3 (6.7)	4 (8.0)
- อ่อนเพลีย (Fatigue)	1 (20.0)	2 (4.4)	3 (6.0)
- ร้อนวูบวาบ (Flushing)	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (4.0)
- ปวดบริเวณน็อค (Pain)	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (4.0)
- ปวดเกร็งท้อง (Abdominal pain or cramps)	1 (20.0)	1 (2.2)	2 (4.0)
- ไอ (Cough)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.0)
- ออยากอาหารเพิ่มขึ้น (Increase appetite)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.0)
- ปวดเมื่อย (Myalgia)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.0)
- อาเจียน (Vomit)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.0)
- ใจสั่น (Palpitation)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.0)
- การรับรู้รสผิดปกติ (Taste sensation)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.0)
- หูอื้อ (Tinnitus)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.0)

^a ผู้ป่วยบางราย มีอาการข้างเคียงเกิดขึ้นมากกว่า 1 อาการ

อภิปรายผลการศึกษา

อาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าที่พบในการศึกษานี้พบทั้ง อาการเหมือนการแพ้และอาการข้างเคียง จากการโทรศัพท์ติดตามผู้ป่วย 2 ครั้ง ที่เวลา 24 ชั่วโมง และวันที่ 7 หลังจากได้รับ nonionic-CM โดยจะมีการสัมภาษณ์ข้อมูลประวัติยา สมุนไพรอาหารเสริม รวมทั้งสารที่รังสีอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยอาจได้รับเพิ่มเติมภายหลังออกจากโรงพยาบาล เพื่อใช้ประกอบการประเมินระดับความเชื่อมั่นของอาการไม่พึงประสงค์ด้วยแบบประเมิน Naranjo's algorithm โดยพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าทั้งหมด 61 ราย (ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 1 ราย เกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าทั้งอาการเหมือนการแพ้และอาการข้างเคียง และ ผู้ป่วย 2 ราย เกิดอาการ

เหมือนการแพ้ทั้งแบบเฉียบพลันและล่าช้า) จากผู้ป่วยทั้งหมด 434 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.1 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Lordache และคณะ¹⁹ ที่ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า อยู่ระหว่างร้อยละ 0.42-14.3 ซึ่งการศึกษาในครั้งนี้ พบอาการที่มีลักษณะเป็นอาการข้างเคียงเป็นหลัก ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Lapi และคณะ²⁰ ที่พบอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าที่เป็นอาการข้างเคียงมากกว่าอาการเหมือนการแพ้ อาการที่พบได้บ่อยที่สุด คือ ท้องเสีย (ร้อยละ 34) ซึ่งอาจเป็นผลมาจากในขั้นตอนของการตรวจวินิจฉัยที่ผู้ป่วยได้รับการสวนทวารร่วมด้วย แต่อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยที่เกิดอาการท้องเสียแม้ไม่ได้มีการสวนทวารร่วมด้วย สำหรับผลของ

รูปแบบการบริหารสารทึบรังสีต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าในผู้ป่วย มีการศึกษาของ Kim และคณะ²¹ ที่ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้สารทึบรังสีทางหลอดเลือดดำเปรียบเทียบกับทางอวัยวะอื่น ๆ ได้แก่ กระเพาะและลำไส้เล็ก (gastrointestinal), ท่อทางปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ (genitourinary), ท่อน้ำดีและตับอ่อน (pancreato-biliary tract) และช่องปอดหรือช่องท้อง (pleural or peritoneal space) พบว่า กลุ่มที่ได้รับสารทึบรังสีทางหลอดเลือดดำมีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่ากลุ่มที่ได้รับสารทึบรังสีทางอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยวิธีการบริหารด้วยการรับประทานหรือสวนเข้าทางทวารหนัก ถือว่ามีผลต่อการเกิดอาการเหมือนการแพ้แบบเล็กน้อย เนื่องจากมีการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้ไม่ดี (poor absorption) และมักพบอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ท้องเสีย ปวดเกร็งท้อง มากกว่า สำหรับอาการเหมือนการแพ้ พบได้น้อยกว่า คือ ร้อยละ 19.7 โดยพบผื่นที่ไม่สามารถระบุชนิดของผื่นได้มากที่สุด (unspecified rash) เนื่องจากเป็นการติดตามผู้ป่วยทางโทรศัพท์ ผู้ป่วยไม่สามารถอธิบายลักษณะผื่นที่ชัดเจนได้ ส่วนใหญ่ไม่ได้มาพบแพทย์ แต่มีผู้ป่วยบางรายที่กลับมาพบแพทย์ จึงทำให้สามารถวินิจฉัยลักษณะผื่นที่ชัดเจนได้ ในรายที่สามารถระบุลักษณะผื่นได้ พบผื่นนูนสลับราบ และผื่นลมพิษ ซึ่งสอดคล้องกับหลายการศึกษาที่พบผื่นลักษณะดังกล่าวเป็นส่วนใหญ่ในกลุ่มที่เกิดอาการแพ้แบบล่าช้า^{4,15,16} โดยอาการเหมือนการแพ้ที่พบในการศึกษานี้เป็นแบบไม่รุนแรงทั้งหมด อาการส่วนใหญ่เกิดภายใน 24 ชั่วโมง (ร้อยละ 80.3) หลังได้รับสารทึบรังสี สอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรมของ Christiansen และคณะ²² ที่พบว่าอาการเหมือนการแพ้แบบล่าช้า มักพบภายใน 3 ชั่วโมง ถึง 2 วัน หลังจากได้รับสารทึบรังสีและมักหายภายใน 7 วัน กรณีเกิน 24 ชั่วโมง ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ได้รับสารทึบรังสีจนเกิดอาการ คือ 3 วัน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Lapi และคณะ²⁰ ที่พบว่าอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้ามักพบ

ภายใน 4 วัน หลังได้รับสารทึบรังสี และการศึกษาของ Panto และ Davies²³ ในปี ค.ศ. 1986 ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 841 ราย ที่มีการตอบกลับแบบสอบถามโดยผู้ป่วยเกี่ยวกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าพบว่า มีผู้ป่วยเกิดอาการเป็นผื่น จำนวน 43 ราย คิดเป็นร้อยละ 5 โดยส่วนใหญ่เกิดอาการภายใน 3 วันแรก หลังได้รับสารทึบรังสี ซึ่งเชื่อว่าน่าจะเกิดจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันผ่านทีลิมโฟไซต์ (T-cell mediated) ทำให้ใช้ระยะเวลาในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันนานกว่าการเกิดอาการเหมือนการแพ้แบบเฉียบพลันที่กระตุ้นผ่านอิมมูโนโกลบูลินอี (IgE-mediated)⁶ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าในการศึกษานี้ ส่วนใหญ่เคยได้รับสารทึบรังสีมาก่อน ร้อยละ 72.1 แต่ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลว่าการที่เคยได้รับสารทึบรังสีมาก่อน เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า มีเพียงการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้สารทึบรังสีมาก่อน อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าได้มากขึ้น¹⁴ สำหรับอาการผื่นแพ้รุนแรงพบได้น้อยมาก มีรายงานในลักษณะของกรณีศึกษา (case report) เท่านั้น ซึ่งการศึกษานี้ไม่พบรายงานการเกิดผื่นแพ้รุนแรงแบบล่าช้าเช่นเดียวกัน ส่วนการให้ยาป้องกันอาการแพ้ซ้ำในกรณีที่ต้องได้รับสารทึบรังสีในครั้งต่อไป ด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid) หรือ ยาด้านฮีสตามีน (antihistamine) สำหรับการแพ้แบบล่าช้า ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนประสิทธิภาพที่ชัดเจน⁵ ซึ่งแตกต่างจากการแพ้แบบเฉียบพลันที่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาด้านฮีสตามีนและหรือยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในการป้องกันอาการแพ้ซ้ำที่ระบุว่าสามารถป้องกันการแพ้ซ้ำหรือลดระดับความรุนแรงของอาการแพ้ได้^{24,25,26,27} หากพิจารณาชนิดของสารทึบรังสีซึ่งเป็นสาเหตุในการศึกษานี้ จะเห็นได้ว่าเป็นสารทึบรังสีประเภทโมเลกุลเดี่ยวทั้งหมด ซึ่งอาจไม่สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า ที่พบว่า สารโมเลกุลคู่ มักพบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้ามากกว่าสารโมเลกุลเดี่ยว^{15,16} อาจเนื่องมาจากการศึกษา

ครั้งนี้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการตรวจด้วยสารโมเลกุลเดี่ยว ร้อยละ 95.4 ในขณะที่ได้รับการตรวจด้วยสารโมเลกุลคู่ เพียงร้อยละ 4.6 เท่านั้น สำหรับอาการข้างเคียงจากสารทึบรังสี เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ร้อนวูบวาบ ฯลฯ มีการศึกษาที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับปริมาณและความเข้มข้นของสารทึบรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ²⁸ สอดคล้องกับการศึกษาในครั้งนี้ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าได้รับปริมาณสารทึบรังสีมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดอาการ ($p=0.04$) ซึ่งการพิจารณาปริมาณสารทึบรังสีที่ให้แก่ผู้ป่วยนอกเหนือจากการคำนวณตามน้ำหนัก อาจขึ้นอยู่กับอวัยวะและชนิดของการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ร่วมด้วย จึงเป็นไปได้ว่า การเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าอาจสัมพันธ์กับชนิดของการตรวจร่วมด้วย จึงอาจพิจารณาทำการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

หากพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการเหมือนการแพ้แบบเฉียบพลัน (กลุ่มที่ 1) เมื่ออาการหายแล้ว ยังสามารถพบการเกิดอาการเหมือนการแพ้แบบล่าช้าได้ จึงแสดงให้เห็นว่า อาการเหมือนการแพ้แบบล่าช้า เช่น ผื่นลมพิษ ผื่นนูนสลับราบ บวม ยังสามารถเกิดขึ้นได้ แม้ว่าผู้ป่วยจะเกิดอาการเหมือนการแพ้เฉียบพลันมาก่อนก็ตาม หรือในผู้ป่วยที่ภายหลังตรวจด้วยสารทึบรังสีแล้วไม่พบอาการผิดปกติแบบเฉียบพลันในขณะที่สังเกตอาการอยู่ในโรงพยาบาล ก็ยังควรได้รับการติดตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าที่มีโอกาสเกิดขึ้นได้ นอกจากนี้ ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้สามารถนำไปใช้ประโยชน์ในการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยถึงอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และอาการเหมือนอาการแพ้แบบล่าช้าทั้งชนิดที่ไม่รุนแรงและรุนแรงที่ควรเฝ้าระวัง รวมถึงการปฏิบัติตัวเบื้องต้นกรณีสงสัยว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากสารทึบรังสี

เนื่องจากหน่วยแพทย์ โรงพยาบาลศิริราชใช้ Naranjo's algorithm ในการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัยสำหรับการปฏิบัติงานประจำ ซึ่งเภสัชกรประจำหน่วยแพทย์รวมถึง

ผู้วิจัยได้ผ่านการอบรมเชิงปฏิบัติการเกี่ยวกับการใช้เครื่องมือดังกล่าว จากชุมชนเภสัชกรนักปฏิบัติงานด้านการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ADCOPT) สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) และจากการทบทวนงานการศึกษาเกี่ยวกับการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ มีการใช้แบบประเมิน Naranjo's algorithm ในการประเมินระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับสารทึบรังสีที่สงสัยอยู่หลายการศึกษา^{29,30,31} แต่อย่างไรก็ตาม การใช้แบบประเมิน Naranjo's algorithm ในการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับสารทึบรังสีที่สงสัย อาจยังมีข้อจำกัดบางประการ เช่น คำถามบางข้อที่ไม่สามารถตอบได้ เนื่องจาก ไม่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือด และไม่มีการให้สารทึบรังสีที่ก่อให้เกิดอาการเหมือนการแพ้ซ้ำแก่ผู้ป่วย

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ เนื่องจากผู้วิจัยตั้งวัตถุประสงค์ในการรายงานและติดตามอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าจาก nonionic-CM เป็นวัตถุประสงค์รองของงานวิจัย จึงไม่ได้มีการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงของอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าอย่างครบถ้วน เช่น การได้รับยาในกลุ่ม Interleukin-2 หรือผู้ป่วยที่โรคแพ้ภูมิตัวเอง (Systemic lupus erythematosus: SLE) กำเริบ เนื่องจากภาวะเหล่านี้อาจทำให้ T-cell ถูกกระตุ้นได้ง่ายขึ้น^{4,14} ซึ่งมีความแตกต่างกับปัจจัยที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบเฉียบพลัน จึงทำให้ขาดข้อมูลตรงส่วนนี้ไป นอกจากนี้ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ที่รายงานเป็นการรายงานโดยผู้ป่วย ไม่ได้รับการประเมินโดยแพทย์ อาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนของข้อมูลได้ อันเนื่องมาจากความจำ (recall bias) อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยได้พยายามลดความคลาดเคลื่อนของข้อมูลดังกล่าว โดยการให้แบบรายงานอาการไม่พึงประสงค์โดยผู้ป่วยแก่ผู้ป่วย เพื่อบันทึกอาการและระยะเวลาตั้งแต่ได้รับสารทึบรังสีจนเกิดอาการให้ผู้ป่วยนำกลับไปบันทึกที่บ้านด้วยตนเอง

สรุปผลการศึกษา

อาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า สามารถพบได้ทั้งที่เป็นอาการข้างเคียงและอาการเหมือนการแพ้ และสามารถพบอาการเหมือนการแพ้แบบล่าช้าได้แม้ผู้ป่วยจะเกิดอาการเหมือนการแพ้เฉียบพลันมาแล้ว โดยคำมัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่ได้รับสารทึบรังสีจนเกิดอาการ คือ 1 วัน ส่วนใหญ่เกิดภายใน 3 วัน ดังนั้น บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง ควรมีการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยทุกรายเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าที่สามารถเกิดขึ้นได้ โดยเฉพาะอาการเหมือนอาการแพ้ ควรกลับมาพบแพทย์เพื่อทำการตรวจวินิจฉัยและให้การรักษารวมทั้งเฝ้าระวังการเกิดอาการแพ้รุนแรงที่อาจเกิดขึ้นได้ เพื่อให้ผู้ป่วยทราบและเข้าใจถึงการปฏิบัติตัวเมื่อเกิดอาการขึ้น นอกจากนี้ หากผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าที่เป็นอาการเหมือนการแพ้ ควรบันทึกประวัติแพ้สารทึบรังสีและส่งมอบบัตรแพ้สารทึบรังสีให้แก่ผู้ป่วย เพื่อเฝ้าระวังและป้องกันการแพ้สารทึบรังสีซ้ำในอนาคตต่อไป

ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ ได้ศึกษาพบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า จึงเสนอแนะควรได้มีการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าเพิ่มเติม โดยอาจพิจารณาเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างเพิ่มสถานที่ในการเก็บข้อมูล เพื่อเพิ่มโอกาสในการหาปัจจัยเสี่ยงที่หลากหลายได้มากขึ้น เพื่อใช้เป็นแนวทางในการป้องกันหรือติดตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าต่อไป รวมถึงอาจศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในการป้องกันการเกิดอาการแพ้แบบล่าช้าเพิ่มเติม

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้ป่วยทุกท่านที่เข้าร่วมงานวิจัยและให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี ขอพระคุณอาจารย์และนักสถิติ (คุณเข็มจิรา การเกิดกลาง) เจ้าหน้าที่ทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยนี้ของโรงพยาบาลศิริราช ที่อำนวยความสะดวก

ความสะดวกให้ผู้วิจัย ทำการศึกษาวิจัยได้อย่างราบรื่นจนสำเร็จได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งบุคลากรทุกท่าน ณ ศูนย์ภาพวินิจฉัย ตึกผู้ป่วยนอก ชั้นพื้นดิน และตึกเฉลิมพระเกียรติ รวมถึงทีมเภสัชกรประจำหน่วยแพ้ยา

เอกสารอ้างอิง

1. Chaopathomkul B. Thai national formulary: Contrast media in diagnostic radiology. Thailand Food and Drug Administration. [online]. 2019 [cited May 31, 2021]. Available from: <http://www.radiologythailand.org/content/96>.
2. Boyd B, Zamora CA, Castillo M. Managing adverse reactions to contrast agents. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2017;25:737-42.
3. Rydberg J, Charles J, Aspelin P. Frequency of late allergy-like adverse reactions following injection of intravascular non-ionic contrast media. A retrospective study comparing a non-ionic monomeric contrast medium with a non-ionic dimeric contrast medium. Acta Radiol Diagn (Stockh). 1998;39(3):219-22.
4. Egbert RE, De Cecco CN, Schoepf UJ, McQuiston AD, Meinel FG, Katzberg RW. Delayed adverse reactions to the parenteral administration of iodinated contrast media. AJR Am J Roentgenol. 2014;203(6):1163-70.
5. Davenport MS, Asch D, Cavallo J, Cohan R, Dillman JR, Ellis JH et al. ACR manual on contrast media. American College of Radiology [online]. 2018 [cited May 26, 2021]. Available from: www.acr.org/Clinical-Resources/Contrast-Manual.
6. Tasker F, Fleming H, McNeill G, Creamer D, Walsh S. Contrast media and cutaneous reactions. Part 2: Delayed hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. Clin Exp Dermatol. 2019;44:844-60.
7. Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media- a European multicenter study. Allergy. 2009;64(2):234-41.
8. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clement O, Barbaud A, Bircher A, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. Allergy. 2005;60(2):150-8.
9. Gomez E, Ariza A, Blanca- Lopez N, Torres MJ. Nonimmediate hypersensitivity reactions to iodinated

- contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(4):345-53.
10. Akiyama M, Nakada T, Sueki H, Fujisawa R, Iijima M. Drug eruption caused by nonionic iodinated X-ray contrast media. *Acad Radiol*. 1998;5(1):159-61.
11. Courvoisier S, Bircher AJ. Delayed-type hypersensitivity to a nonionic, radiopaque contrast medium. *Allergy*. 1998;53(12):1221-4.
12. Watanabe H, Sueki H, Nakada T, Akiyama M, Iijima M. Multiple fixed drug eruption caused by iomeprol (Iomeron), a nonionic contrast medium. *Dermatology*. 1999;198(3):291-4.
13. Brockow K. Immediate and delayed cutaneous reactions to radiocontrast media. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:180-90.
14. Bellin MF, Stacul F, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Almen T, et al. Late adverse reactions to intravascular iodine based contrast media: an update. *Eur Radiol*. 2011;21(11):2305-10.
15. Sutton AG, Finn P, Grech ED, Hall JA, Stewart MJ, Davies A, et al. Early and late reactions after the use of iopamidol 340, ioxaglate 320, and iodixanol 320 in cardiac catheterization. *Am Heart J*. 2001;141(4):677-83.
16. Loh S, Bagheri S, Katzberg RW, Fung MA, Li C-S. Delayed adverse reaction to contrast-enhanced CT: a prospective single-center study comparison to control group without enhancement. *Radiology*. 2010;255(3):764-71.
17. Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J, Lwanga SK, World Health Organization. Sample size for case-control studies. In: Lemeshow S, editors. *Adequacy of sample size in health studies*. Chichester: Wiley; 1990. p.16-20.
18. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.
19. Iordache AM, Docea AO, Buga AM, Mitrut R, Albulescu D, Zlatian O, et al. The incidence of skin lesions in contrast media-induced chemical hypersensitivity. *Exp Ther Med*. 2019;17(2):1113-24.
20. Lapi F, Cecchi E, Pedone C, Attanasio F, Banchelli G, Vannacci A, et al. Safety aspects of iodinated contrast media related to their physicochemical properties: a pharmacoepidemiology study in two Tuscany hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(7):723-37.
21. Kim YS, Choi YH, Cho YJ, Lee S, Yoon SH, Park CM, et al. Incidence of breakthrough reaction in patients with prior acute allergic-like reactions to iodinated contrast media according to the administration route. *Korean J Radiol*. 2018;19(2):352-7.
22. Christiansen C, Pichler WJ, Skotland T. Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: mechanistic considerations. *Eur Radiol*. 2000;10(12):1965-75.
23. Panto PN, Davies P. Delayed reactions to urographic contrast media. *Br J Radiol*. 1986;59(697):41-4.
24. Abe S, Fukuda H, Tobe K, Ibukuro K. Protective effect against repeat adverse reactions to iodinated contrast medium: Premedication vs. changing the contrast medium. *Eur Radiol*. 2016;26(7):2148-54.
25. Jung JW, Choi YH, Park CM, Park HW, Cho SH, Kang HR. Outcomes of corticosteroid prophylaxis for hypersensitivity reactions to low osmolar contrast media in high-risk patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(3):304-9.
26. Lee SY, Yang MS, Choi YH, Park CM, Park HW, Cho SH, et al. Stratified premedication strategy for the prevention of contrast media hypersensitivity in high-risk patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(3):339-44.
27. Park HJ, Park JW, Yang MS, Kim MY, Kim SH, Jang GC, et al. Re-exposure to low osmolar iodinated contrast media in patients with prior moderate-to-severe hypersensitivity reactions: A multicentre retrospective cohort study. *Eur Radiol*. 2017;27(7):2886-93.
28. Maddox TG. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Am Fam Physician*. 2002;66(7):1229-34.
29. Subathra A, Sandhiya S, Kesavan R. An analysis of adverse drug reactions to radiographic contrast media reported during a 3 year period in a tertiary care hospital in south India. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2014;58(1):45-50.
30. Inbaraj SD, Sidhu GR, Muthiah NS. Pharmacovigilance of radiographic contrast-induced adverse drug reactions in a tertiary care hospital of south India. *Asian J Pharm Clin Res*. 2017;10:364-6.
31. Patel D, Pillai A, Kausar F. A study of adverse drug reactions to iodinated contrast agents in tertiary care teaching hospital. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2019;8:2440-4.