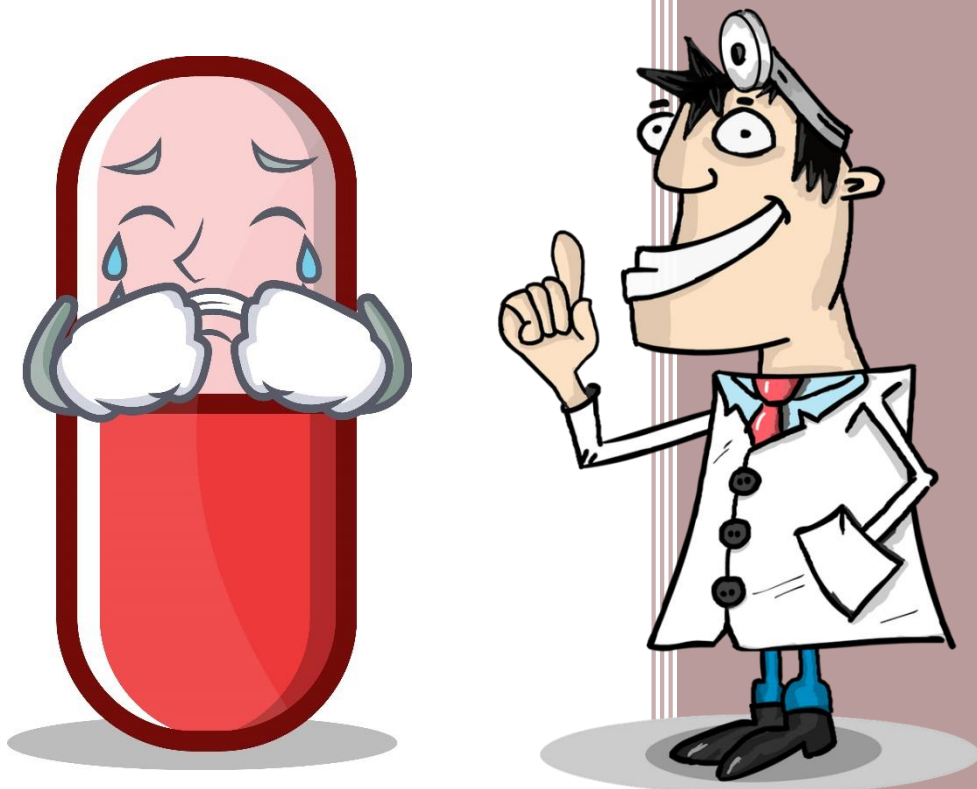


พิมพ์ครั้งที่ 1

เมษายน 2562

ปัญหาการแพ้ยาที่สำคัญสำหรับแพทย์



รองศาสตราจารย์นายแพทย์เจตทะนง แก้วสงคราม

สาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หนังสือปัญหาการแพทย์ที่สำคัญสำหรับแพทย์

ผู้ประพันธ์

รศ. นพ. เจตชนง แก้วสงคราม

สาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้วาดภาพประกอบ

นส. นิธิกาญจน์ สุธรรมชัย

พิมพ์ครั้งที่ 1

เมษายน พศ. 2562

จัดพิมพ์เป็นสื่ออิเล็กทรอนิกส์ ในลักษณะของ E-Text Book โดย

รศ. นพ. เจตชนง แก้วสงคราม

สถานที่จัดพิมพ์

สาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร

จำนวน 281 หน้า

ISBN: 978-616-485-613-4

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์ พศ. 2558

คำนำ

ปัญหาผู้ป่วยแพ้ยาเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ อย่างไรก็ตามประวัติแพ้ยาที่ได้รับมักเป็นเพียงคำบอกเล่าโดยปราศจากการยืนยันที่แน่นอน การที่แพทย์เลือกที่จะไม่ให้ยาที่สงสัยว่าแพ้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดจากความไม่มั่นใจว่าผู้ป่วยแพ้ยาจริงหรือไม่มากกว่าเชื่อว่าผู้ป่วยจะแพ้ยาจริง ความกังวลของแพทย์ส่วนใหญ่ได้แก่ถึงผู้ป่วยอาจจะไม่แพ้ยาแต่ก็ไม่แน่ใจกลัวอันตราย กลัวถูกฟ้อง และยังมียาอื่นแทนได้ ถึงแม้จะมีราคาสูง แต่ถ้าผู้ป่วยไม่มีปัญหาค่าใช้จ่ายหรือสามารถเบิกค่ารักษาพยาบาลได้ ทำให้สุดท้ายแล้วก็มักจะหลีกเลี่ยงการใช้นั้นทั้ง ๆ ที่ตัวแพทย์เองอาจไม่ได้คิดว่าแพ้จริงมากนัก เหตุผลหนึ่งเพื่อป้องกันปัญหาทางกฎหมายที่อาจเกิดขึ้นถ้าวินิจฉัยผิดมากกว่าหลักการให้ยาอย่างสมเหตุสมผลหรือคิดถึงด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข เหตุการณ์ดังกล่าวเมื่อเกิดซ้ำซ้อนมากขึ้นเรื่อย ๆ ก็จะทำให้เกิดข้อจำกัดในการเลือกให้ยาและส่งผลกระทบต่อการศึกษาผู้ป่วยในอนาคต ในทางตรงกันข้าม ความขาดความรู้ด้านการแพ้ยาอาจทำให้แพทย์เลือกให้ยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้โดยไม่ตั้งใจหรือให้ยาที่เกิดปฏิกิริยาแพ้ยาข้ามกลุ่มจนเกิดอันตรายต่อผู้ป่วยได้

ที่ผ่านมาในประเทศไทยไม่มีหนังสือเกี่ยวกับการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยแพ้ยามากนัก หนังสือเท่าที่มีอยู่ส่วนใหญ่เป็นมุมมองจากเภสัชกรหรือตจแพทย์ ซึ่งเน้นเกี่ยวกับการวินิจฉัยการแพ้ยาจากประวัติผู้ป่วยเป็นหลัก โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากผื่นผิวหนัง ซึ่งถ้าไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่าเกิดจากการแพ้ยาหรือไม่และเกิดจากยาตัวใด สุดท้ายแล้วผู้ป่วยดังกล่าวส่วนใหญ่ก็มักจะถูกหลีกเลี่ยงการให้ยาที่สงสัยว่าแพ้โดยปราศจากการยืนยัน หนังสือเล่มนี้เขียนจากประสบการณ์และมุมมองของอายุรแพทย์โรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก ซึ่งมีหน้าที่ความรับผิดชอบในการวินิจฉัยยืนยันปัญหาการแพ้ยาของผู้ป่วย โดยครอบคลุมความรู้พื้นฐานของกลไกการแพ้ยา ชนิดของยาที่แพ้บ่อยบางประเภท ลักษณะผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง วิธีการวินิจฉัยยืนยันการแพ้ยาที่สามารถทำได้นอกเหนือจากการสันนิษฐานจากประวัติ การเลือกให้ยาที่

ปลอดภัยในผู้ที่แพ้ยา และวิธีการให้ยาในผู้ที่มีประวัติแพ้ยามาก่อนถ้ามีความจำเป็นเพื่อเป็นคู่มือในการดูแลผู้ป่วยแพ้ยาของอายุรแพทย์และกุมารแพทย์โรคภูมิแพ้

ขอขอบคุณอาจารย์ในหน่วยวิจัย Skin and Allergy Research Unit และสาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยทุกท่านที่ช่วยให้ความเห็น ปรับปรุงแนะนำให้หนังสือเล่มนี้สำเร็จลงด้วยดี และหวังว่าความรู้ในหนังสือเล่มนี้จะช่วยเสริมสร้างความมั่นใจในการดูแลรักษาผู้ป่วยให้แก่ แพทย์ ทันตแพทย์ เภสัชกร พยาบาล และบุคลากรทางสาธารณสุขด้านต่างๆ ที่มีส่วนร่วมในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มาด้วยปัญหาแพ้ยา หรือมีประวัติสงสัยว่าจะแพ้ยาไม่มากก็น้อย

เจตตะนง แก้วสงคราม

สาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

21 มีนาคม พศ 2562

สารบัญ

บทที่ 1 แนวทางการดูแลรักษาผู้มีประวัติแพ้ยา.....	1
บทที่ 2 กลไกการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา	25
บทที่ 3 การแพ้ยาตระกูลเบต้าแลคแตม	46
บทที่ 4 การแพ้ยาแก้ปวดตระกูล NSAIDs.....	77
บทที่ 5 การแพ้สารที่บ่งสี	103
บทที่ 6 Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms.....	125
บทที่ 7 Stevens-Johnson Syndrome และ Toxic Epidermal Necrolysis	153
บทที่ 8 พันธุกรรมกับปัญหาการแพ้ยา.....	184
บทที่ 9 การทดสอบผิวหนังเพื่อวินิจฉัยการแพ้ยา.....	202
บทที่ 10 การทดสอบทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยการแพ้ยา.....	228
บทที่ 11 Drug Provocation and Desensitization.....	249
Index.....	276
บรรณานุกรม.....	278

บทที่ 1 แนวทางการดูแลรักษาผู้มีประวัติแพ้ยา

ความนำ

ปัญหาการแพ้ยาเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยและนำความลำบากใจมาให้แก่แพทย์ผู้ดูแลรักษา ซึ่งส่วนใหญ่แล้ว ก็มักจะลงเอยด้วยการบันทึกข้อมูลที่ได้รับจากผู้ป่วยหรืออาการที่สงสัยว่าเกิดจากการแพ้ยาไว้ในเวชระเบียนและแนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงยาที่สงสัยว่าแพ้ทั้ง ๆ ที่ไม่ได้ทำการยืนยันใด ๆ ว่าแพ้ยาดังกล่าวจริงหรือไม่ แม้ว่าตัวแพทย์เองจะไม่แน่ใจว่าผู้ป่วยแพ้ยาจริงก็ตาม โดยมักให้เหตุผลว่ายังไม่มีวิธีการวินิจฉัยยืนยันการแพ้ยาที่มีประสิทธิภาพหรือกลัวอันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการวินิจฉัยยืนยันการแพ้ยาและผู้ป่วยยังมียาประเภทอื่นที่สามารถใช้ทดแทนได้ รวมทั้งเกรงกลัวปัญหาที่อาจเกิดขึ้นจากการแพ้ยาของผู้ป่วยทั้งปัญหาทางการแพทย์และปัญหาทางด้านกฎหมาย ซึ่งแนวทางดังกล่าวนี้สามารถทำได้ในผู้ที่ยังมีสุขภาพดี ไม่มีโรคประจำตัวร้ายแรงและไม่มีสาเหตุที่ทำให้ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล จึงทำให้แพทย์ยังสามารถใช้ยากลุ่มอื่นที่ไม่แพ้ในการรักษาความเจ็บป่วยเล็กน้อย ๆ ได้ผลดีเช่นเดียวกัน

อย่างไรก็ตามแนวทางการปฏิบัติเช่นนี้ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวประสบปัญหาเมื่อมีโรคประจำตัวที่ทำให้ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลบ่อยขึ้น เช่นในกรณีที่ย่างเข้าสู่วัยสูงอายุทำให้มีความยากลำบากในการใช้ยาอื่นที่มีประสิทธิภาพมาทดแทน เช่น ผู้ที่มีประวัติแพ้ยาปฏิชีวนะในตระกูลเบต้าแลคแตม เป็นต้น มีข้อมูลว่าผู้ที่มีประวัติแพ้ยาเพนิซิลลิน เมื่อได้รับการตรวจสอบยืนยันแล้ว พบว่าเกิดจากอาการแพ้ยาจริงประมาณร้อยละ 15 ของผู้ป่วยทั้งหมดเท่านั้น (1) จากข้อมูลต่าง ๆ ในปัจจุบันจึงแนะนำให้ทดสอบว่าแพ้ยาเพนิซิลลินจริงหรือไม่ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาเพนิซิลลินหรือยาเบต้าแลคแตมอื่น อาทิ เช่น ampicillin หรือ amoxicillin แทนที่จะหลีกเลี่ยงการใช้ยาดังกล่าวไปเลยโดยไม่ได้รับการยืนยันสถานะการแพ้ยา (2) เนื่องจากการหลีกเลี่ยงการใช้ยา ทั้ง ๆ ที่ผู้ป่วยอาจไม่ได้มีอาการแพ้เป็นผลเสียทั้งต่อผู้ป่วยเอง ในแง่ของการสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายในการใช้ยากลุ่มอื่นที่มักจะมียาสูงกว่ายาเดิม และประสิทธิภาพของการรักษาที่อาจไม่เทียบเคียงกับยาเดิม และอาจก่อให้เกิดการดื้อยาใหม่ในกรณีของยาปฏิชีวนะและอาจเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยากลุ่มอื่นโดยไม่จำเป็น ตลอดจนทั้งเป็นผลเสียต่อประเทศโดยรวมในการสูญเสียเงินต่างประเทศในการนำเข้าผลิตภัณฑ์ยาชนิดต่าง ๆ มากขึ้นโดยไม่สมเหตุสมผล อย่างไรก็ตามการให้ยาที่แพ้ซ้ำแก่ผู้ป่วยที่แพ้ยาจริงก็อาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยจนอาจถึงแก่ชีวิตได้ ในบทนี้จึงจะกล่าวถึงความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับการแพ้ยาและแนวทางที่เหมาะสมสำหรับดูแลรักษาผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะแพ้ยาในทางเวชปฏิบัติ

ผลไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยามีหลายประการ จากการศึกษาชนิด systemic review และ meta-analysis พบว่า มีอุบัติการณ์ถึง 16.9% ของผู้ป่วยที่รับไว้ในโรงพยาบาล (3) และเกิดอาการรุนแรงจากการใช้

ยาได้ประมาณ 6.7% ของผู้ป่วยที่รับไว้ในโรงพยาบาล และเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ 0.3% (4) สำหรับ รายงานในผู้ป่วยเด็กพบว่า มีอุบัติการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา 9.5% ของเด็กที่รับไว้ในโรงพยาบาล และมี อาการรุนแรงถึง 12.3% ของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว (5) และเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของผู้ป่วยใน อาการที่ไม่ พึงประสงค์จากยา แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ กลุ่มที่สามารถคาดเดาได้ (type A) และไม่สามารถคาดเดา ได้ (type B) ซึ่งอาการกลุ่ม A อันเกิดจากกลไกทางเภสัชวิทยาของยาและขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ เกิดขึ้น ได้ในคนทั่วไปที่ได้รับยา สามารถพบได้บ่อยประมาณ 80% ของกรณีทั้งหมด (6) ส่วนอาการในกลุ่ม B นั้น อาจไม่ขึ้นกับขนาดของยาโดยตรง ไม่เกี่ยวข้องกับกลไกทางเภสัชวิทยาของยา และพบเฉพาะในคนที่ไวต่อ ยาเท่านั้น

ตารางที่ 1.1 ประเภทของอาการไม่พึงประสงค์จากยา คัดแปลงจาก (7)

อาการที่เกิดจากยา	ตัวอย่าง
A. สามารถคาดเดาได้ (predictable) • ยาเกินขนาด (over-dosage) • ผลข้างเคียง (side effect) • ผลแทรกซ้อน (secondary effect) • อันตรกิริยาระหว่างยา (drug-drug interaction) B. ไม่สามารถคาดเดาได้ (unpredictable) • ไวต่อยา (intolerance) • ปฏิกิริยาจำเพาะของยา (idiosyncratic) • แพ้ยา (allergic) • อาการคล้ายแพ้ยา (pseudoallergic)	• Acetaminophen – hepatic necrosis • Albuterol – tremor • Clindamycin – <i>Clostridium difficile</i> pseudomembranous colitis • Terfenadine/erythromycin – cardiac arrhythmia • Aspirin – tinnitus (at usual doses) • Dapsone – hemolytic anemia in G6PD-deficient patient • Penicillin – anaphylaxis • Radiologic contrast media – anaphylactoid reaction

Abbreviation: G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase.

เมื่อวิเคราะห์รายงานผู้ป่วยทั้งหมดแล้ว พบว่าเพียงส่วนน้อย (6-10%) เท่านั้นของผู้ที่มีอาการไม่พึง ประสงค์จากยาทั้งหมดที่เกิดจากปฏิกิริยาการแพ้ยาจริงอันเนื่องมาจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของ ร่างกายไวเกินต่อยา (6) โดยปฏิกิริยาภูมิไวเกินสามารถแบ่งออกได้เป็น 4 ชนิดใหญ่ตาม Gell and Coombs classification ดังนี้

Type 1 ปฏิกิริยาเฉียบพลันเนื่องจาก IgE กระตุ้นให้เกิด degranulation ของ mast cells และ basophils

Type 2 IgM หรือ IgG antibody dependent, cell mediated cytotoxicity

Type 3 Circulating immune complex ส่งผลให้มีการกระตุ้น complement

Type 4 Delayed T lymphocyte-mediated reaction

รายละเอียดของปฏิกิริยาการเกิดการแพ้ยาจะได้กล่าวต่อไปในบทที่ 2 ในทางปฏิบัติแล้วยาบางชนิดสามารถกระตุ้นให้เกิดการแพ้ได้มากกว่า 1 รูปแบบ หรือการแพ้ยาบางรูปแบบเกิดจากหลายกลไกร่วมกัน และอาการแพ้ยาบางอย่างยังไม่สามารถอธิบายด้วยกลไกอย่างใดอย่างหนึ่งชัดเจน เป็นที่น่าสังเกตว่าแนวทางการวินิจฉัยการแพ้ยาด้วยการทดสอบผิวหนังและการทดสอบทางห้องปฏิบัติการเท่าที่มีอยู่ในปัจจุบันมุ่งเน้นวินิจฉัยการแพ้ยาอันเนื่องมาจากปฏิกิริยาภูมิไวเกินชนิดที่ 1 และ 4 เป็นหลัก นอกจากนั้นแล้วการแพ้ยาเนื่องจากปฏิกิริยาภูมิไวเกินชนิดที่ 2 และ 3 ก็เป็นข้อห้ามในการทำ drug provocation test ทำให้การวินิจฉัยยืนยันเพื่อหาชนิดของยาทำให้เกิดการแพ้ด้วยกลไกดังกล่าวเป็นไปได้ยาก เช่น drug-induced hemolytic anemia หรือ thrombocytopenia โดยทั่วไปแล้วใช้เพียงผลการประเมินจากการซักประวัติผู้ป่วย อาการและอาการแสดงทางคลินิก ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ทั่วไปว่ามีหลักฐานการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินประเภทดังกล่าวขึ้นจริงแต่ไม่สามารถระบุยืนยันได้ว่าเกิดจากยาตัวใด

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยา (8)

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยามีหลายประการ ทั้งทางด้านของตัวผู้ป่วยเอง การบริหารยา และชนิดของยาที่ใช้ โดยทั่วไปแล้วความเสี่ยงของการแพ้ยามีโอกาสเพิ่มขึ้นในกรณีต่อไปนี้ ได้แก่

- ผู้ที่เคยแพ้ยามาก่อน (prior drug reaction)

ผู้ที่มีประวัติแพ้ยาในอดีตที่เชื่อถือได้หรือมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหรือมี sensitization ต่อยา เช่น ตรวจพบ drug-specific antibodies เช่น drug-specific IgE หรือ drug-specific lymphocytes จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาจเกิดอาการแพ้ยาที่เร็วขึ้นกว่าเดิมได้ถ้าได้รับยาดังกล่าวอีกครั้งหนึ่งและควรระมัดระวังปฏิกิริยาการแพ้ยาข้ามกลุ่มกับยาที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกันด้วย

- ผู้ที่ได้รับยาหลายชนิด (multiple drug therapy)

มีข้อมูลว่าการใช้ยาหลายชนิดร่วมกันทำให้มีโอกาสแพ้ยามากขึ้นแต่กลไกยังไม่ทราบชัดเจน สันนิษฐานว่าอาจเกิดจากการแย่งใช้ enzyme ในการสลายตัวยาชนิดต่าง ๆ ทำให้เกิดการกั่งสะสมของยาหรือ reactive metabolites ที่สามารถกระตุ้นอาการแพ้ได้ นอกจากนั้นแล้วการได้รับยาโดยการเว้นช่วงเป็นระยะ ๆ (intermittent) สามารถกระตุ้นให้เกิดการแพ้ได้มากกว่าได้รับยาต่อเนื่องอย่างสม่ำเสมอ (continuous)

- วิธีการบริหารยา (route of administration)

การให้ยาที่ก่อให้เกิด sensitization ต่อยาและนำไปสู่การแพ้ยาได้ง่ายที่สุดได้แก่ การทาที่ผิวหนัง (topical), รองลงมาได้แก่ การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ การรับประทาน และการฉีดเข้าเส้นเลือดดำตามลำดับ

- โรคประจำตัวของผู้ป่วย (concomitant illness)

โรคบางชนิด เช่นการติดเชื้อไวรัสบางชนิด เช่น human immunodeficiency virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, หรือ herpesviruses ชนิดอื่นๆ รวมถึงโรค autoimmune diseases และมะเร็งทางโลหิตวิทยา เพิ่มความเสี่ยงต่อการแพ้ยาสูงขึ้น ในปัจจุบันเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการที่ภาวะดังกล่าวเพิ่ม danger signal/costimulatory signal ในขณะที่ได้รับยา เนื่องจากการด้วยยาเพียงอย่างเดียวอาจไม่สามารถกระตุ้น immune response ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีของการติดเชื้อ virus นอกจากนั้นการแพ้ยาเองก็สามารถเพิ่มความเสี่ยงของการแพ้ยาชนิดอื่นเพิ่มขึ้นหรือทำให้มีการกำเริบของเชื้อไวรัสตระกูล herpes โดยเฉพาะอย่างยิ่งการแพ้ยาชนิด drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

- ขนาดของยาที่เปลี่ยนไป (dose changes)

การเพิ่มขนาดของยาที่ใช้ อาจส่งผลให้เกิดผลที่ไม่พึงประสงค์จากยาในผู้ที่เคยใช้ยาได้อย่างปลอดภัยมาก่อน เช่น ผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตผิดปกติอาจทำให้สูญเสียความสามารถในการทำลาย/ขับยาหรือ metabolites ของยาที่ก่อให้เกิดอันตรายได้

- ลักษณะทางพันธุกรรมที่มีความเสี่ยง (genetic factors)

ในปัจจุบันพบลักษณะทางพันธุกรรมหลายชนิดที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการแพ้ยา อาทิ เช่น HLA-B*5701 กับ การเกิด abacavir hypersensitivity reactions ในชาวผิวขาวและ Hispanic , HLA-B*1502 กับ การเกิด Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) จาก carbamazepine, HLA-B*5801 กับ การเกิด SJS/TEN จาก allopurinol, และ HLA-B*1301 กับ การเกิด dapsone hypersensitivity ในชาวจีนฮั่นและชาวเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เป็นต้น (ดูรายละเอียดในบทที่ 8)

- ปัจจัยเสริมให้อาการรุนแรงขึ้น (aggravating factors)

ผู้ที่มีโรคประจำตัวบางชนิด เช่น โรคหอบหืด, mastocytosis, และผู้ที่ใช้ยาบางชนิด เช่น ยากลุ่ม β -Blockers หรือ angiotensin-converting enzyme inhibitors เมื่อเกิดอาการแพ้ชนิดเฉียบพลันแล้วอาจทำให้เกิดอาการรุนแรงและยากลำบากต่อการรักษา นอกจากนั้นผู้ที่มีโรคประจำตัวบางชนิด เช่น โรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด ความดันโลหิตสูง อาจทำให้มีผลแทรกซ้อนจากการรักษาด้วย adrenaline ได้

- ชนิดของยาที่มีความเสี่ยงสูงทำให้เกิดอาการแพ้ (9) (10) (11)

ประเภทของยาที่เป็นสาเหตุของอาการแพ้ได้บ่งบอกรายงานทั่วโลกโดยรวมแล้วสรุปได้ดังต่อไปนี้ ซึ่งมีรายละเอียดที่แตกต่างกันไปในแต่ละประเทศซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับปริมาณการใช้ยาและลักษณะทางพันธุกรรมที่ต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ

ตัวอย่างยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้แบบเฉียบพลัน

- Beta-lactam antibiotics เช่น penicillin, cephalosporins, piperacillin
- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
- Neuromuscular blocking agents
- Radiocontrast media
- Chemotherapeutic agents: platins, taxenes, L-asparaginase
- Monoclonal antibodies: infliximab, trastuzumab, rituximab, cetuximab
- Proton pump inhibitors

อาการแพ้แบบเฉียบพลันจากยาเหล่านี้ส่วนใหญ่เกิดจากการมี specific IgE ต่อยา แต่มีบางส่วนที่อาจเกิดจาก non-IgE mediated reactions ตัวอย่าง เช่น การแพ้ยาตระกูล NSAIDs และ radiocontrast media เป็นต้น

ตัวอย่างของยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้แบบไม่เฉียบพลัน

- Aromatic anticonvulsants: carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine
- Allopurinol
- Sulfa drugs: trimethoprim/sulfamethoxazole, pyrimethamine/sulfadiazine, sulfasalazine, dapsone
- Anti-tuberculosis drugs
- Other antibiotics: vancomycin, minocycline, quinolones, beta-lactams, terbinafine
- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: oxicams
- Antiretroviral drugs: abacavir, nevirapine

อาการแพ้แบบไม่เฉียบพลันนี้ ส่วนใหญ่เกิดจาก T cell-mediated hypersensitivity แต่การแพ้ยาประเภทนี้จำนวนหนึ่งอาจเกิดจากกลไกอื่นหรือยังไม่ทราบกลไกการแพ้ชัดเจน เช่น ในกรณีของ drug-induced serum sickness หรือ serum sickness-like reaction เป็นต้น

สาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดอาการคล้ายกับอาการแพ้ยา

ก่อนที่จะให้การวินิจฉัยว่าอาการที่สงสัยเป็นผลจากการได้รับยาพึงระวังว่ามีสาเหตุอื่นหลายประการที่อาจก่อให้เกิดอาการและอาการแสดงคล้ายคลึงกับการแพ้ยา (12)(13)(14) อาทิเช่น

- อาการทางผิวหนัง เช่น ผื่นที่มีลักษณะของลมพิษ อาจเกิดจากสาเหตุอื่น เช่น การแพ้อาหาร หรือเป็นภาวะเส้นเลือดอักเสบ (urticarial vasculitis) ส่วนผื่นที่มีลักษณะคล้าย toxic epidermal necrolysis อาจเกิดจากภาวะ graft-versus-host-disease เป็นต้น

- อาการทางระบบทางเดินหายใจ เช่น หลอดลมตีบ อาจเกิดในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดอยู่เดิม หรือมีพยาธิไชผ่าน (larva migrans) หรือ Churg-Strass syndrome
- อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง ท้องเสีย อาจเกิดจากการติดเชื้อหรืออาหารเป็นพิษ
- อาการทางระบบทางเดินปัสสาวะ เช่น ไตอักเสบ อาจเกิดจากโรค Immune-complex disease, โรค SLE หรือ systemic vasculitis

ถ้าหากผู้ป่วยมีอาการหลายระบบ นอกจากการแพ้ยาแล้ว อาการดังกล่าวอาจเกิดจากสาเหตุอื่น เช่น mastocytosis หรือ autoimmune disease เช่น SLE, dermatomyositis หรือ mixed connective tissue disease ก็ได้

ควรคำนึงไว้ว่า แม้ว่าผู้ป่วยจะเกิดอาการทันทีหลังจากได้รับยา บางครั้งก็อาจไม่ใช่ผลจากการแพ้ยา นั่นก็ได้ อาทิเช่น การที่ผู้ป่วยมีอาการหน้ามืด เป็นลม หลังจากการฉีดยา อาจเกิดจาก vasovagal reflex โดยไม่ได้เกี่ยวข้องกับการแพ้ยาแต่อย่างใด (15)

การประเมินอาการที่เกิดจากยาว่าเกิดจากการแพ้ยาหรือเกิดจากกลไกอื่นๆ

เมื่อประเมินแล้วว่า อาการของผู้ป่วยเกิดจากยาที่ใช้ ก็ไม่ได้หมายความว่าเกิดจากอาการแพ้ยาเสมอไป ผลไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา อาจแบ่งได้เป็นสองกลุ่มใหญ่ (16) ได้แก่ กลุ่มที่สามารถคาดเดาได้ ซึ่งมักจะขึ้นกับขนาดของยาที่ได้ เช่น การได้รับยาเกินขนาด ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยของยา ผลจากการเสริมฤทธิ์กัน เมื่อใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน และกลุ่มที่ไม่สามารถคาดเดาได้ ซึ่งอาจจะไม่ขึ้นกับขนาดของยาที่ได้ เช่น การแพ้ยา การไวต่อยาผิดปกติซึ่งเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรม หรือความบกพร่องของเอนไซม์ในการสลายยา โดยทั่วไปแล้ว อาการในกลุ่มที่สองพบเพียงประมาณ 15-25% ของผลไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาทั้งหมดเท่านั้น(17)(18)

การประเมินความน่าจะเป็นในการแพ้ยา

การประเมินความน่าจะเป็นในการแพ้ยาขึ้นกับหลายประการ(19)(20) ทั้งในด้านของตัวยาและปัจจัยทางด้านผู้ป่วย ปัจจัยที่สำคัญที่สุด ได้แก่ ปัจจัยทางด้านยาเอง ยาที่มีรายงานว่าทำให้เกิดอาการแพ้เฉียบพลันได้บ่อยได้แก่ ยาในกลุ่มของเพนิซิลลิน และ beta-lactam และยาแก้ปวดกลุ่ม NSAID ยาที่ทำให้เกิดอาการแพ้แบบไม่เฉียบพลันได้บ่อยได้แก่ ยาในกลุ่มซัลฟา ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAID ยาต้านชัก เช่น phenytoin และ carbamazepine ยา allopurinol และยาด้านวัณโรค แม้ว่าตามทฤษฎีแล้ว ผู้ที่ไม่เคยได้รับยาชนิดนั้นมาก่อนไม่ควรเกิดอาการแพ้ยาแต่ในทางปฏิบัติแล้ว พบว่าผู้ที่มีอาการแพ้ยา จะมีประวัติเคยได้รับสารนั้นมาก่อนประมาณร้อยละ 50 เท่านั้น วิธีการให้ยา เช่นการได้รับยาทางผิวหนัง (topical) จะกระตุ้นให้เกิดอาการแพ้ยาได้มากที่สุด ปัจจัยทางพันธุกรรมบางอย่างทำให้เพิ่มโอกาสแพ้ยาสูงขึ้น (HLA-B1502, B5701 และ B5801 เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการแพ้ยา carbamazepine, abacavir และ allopurinol ตามลำดับ) (21) โรคบางอย่างทำให้

อัตราการแพ้ยาสูงขึ้น เช่น โรคเอดส์ และผู้ป่วยบางรายที่มีแนวโน้มที่จะแพ้ยาหลายชนิด (multiple drug allergy syndrome) (22)(23)

Naranjo algorithm

Naranjo algorithm หรือ Naranjo scale (24) เป็นการประเมินความน่าจะเป็นที่อาการที่สงสัยน่าจะเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาหรือไม่โดยอาศัยหลักเกณฑ์ที่แสดงไว้ในตาราง โดยประเมินความน่าจะเป็นตามคะแนนที่ได้ออกเป็น

- 9 คะแนน เกิดจากยาอย่างแน่นอน (definite)
- 5-8 คะแนน น่าจะเกิดจากยา (probable)
- 1-4 คะแนน อาจเกิดจากยา (possible)
- 0 คะแนน น่าสงสัย/ไม่น่าจะเกิดจากยา (doubtful)

ตารางที่ 1.2 Naranjo algorithm เพื่อประเมินความน่าจะเป็นของอาการที่สงสัยจะเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยา

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ
1. เคยมีสรุปหรือรายงานการปฏิกิริยานี้มาแล้วหรือไม่	+1	0	0
2. อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นภายหลังการได้รับยาที่คิดว่าเป็นสาเหตุหรือไม่	+2	-1	0
3. อาการไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือเมื่อให้ยาต้านที่จำเพาะเจาะจง(specific antagonist) หรือไม่	+1	0	0
4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นเมื่อเริ่มให้ยาใหม่หรือไม่	+2	-1	0
5. ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	-1	+2	0
6. ปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาหลอกหรือไม่	-1	+1	0
7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	+1	0	0
8. ปฏิกิริยารุนแรงเกิดขึ้น เมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	1	0	0
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกิริยาเหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อน ในการได้รับยาครั้งก่อนๆ หรือไม่	+1	0	0

10. อาการไม่พึงประสงค์นี้ได้รับการยืนยันโดยหลักฐานที่เป็นรูปธรรม (objective evidence) หรือไม่	+1	0	0
---	----	---	---

อย่างไรก็ตาม Naranjo algorithm นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อใช้ประเมินผลไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาโดยรวม แต่ไม่ได้ถูกออกแบบมาเพื่อประเมินอาการแพ้ยาโดยเฉพาะจึงอาจไม่สามารถใช้ประเมินสาเหตุของการแพ้ยาได้ดีมากนัก ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการทำนายการแพ้ยาชนิดใดที่เป็นที่ยอมรับว่ามีความแม่นยำในการวินิจฉัยสาเหตุของการแพ้ยาได้อย่างแท้จริง (25) (26) (27) (28) อย่างไรก็ตามสำหรับการแพ้ยาชนิด SJS/TEN นั้น มีการพัฒนา algorithm of drug causality for epidermal necrolysis (ALDEN) algorithm ขึ้นเพื่อใช้ในการประเมินหาสาเหตุที่เป็นสาเหตุของการแพ้ยาในลักษณะดังกล่าวโดยพบว่ามีความสอดคล้องกันดีกับผลของ case control analysis จากการศึกษาในทวีปยุโรป (29) การใช้ algorithm ดังกล่าวจึงมีประโยชน์ในการนำมาใช้ช่วยวินิจฉัยชนิดของยาที่เป็นสาเหตุในผู้ป่วย SJS/TEN (ดูรายละเอียดในบทที่ 7)

การประเมินกลไกของยาที่ทำให้เกิดอาการแพ้

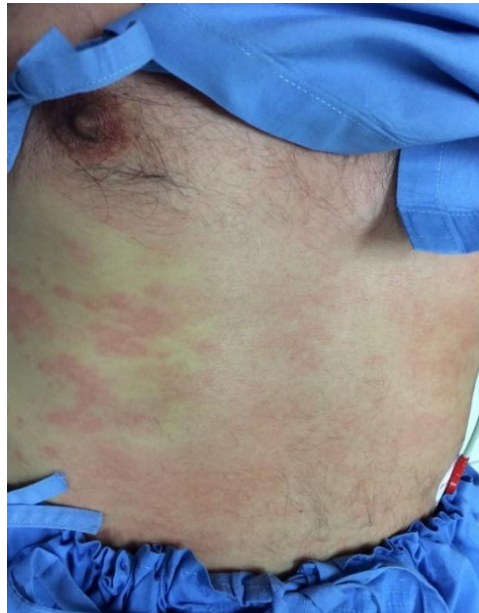
การประเมินกลไกการแพ้ยามีความสำคัญในการเลือกวิธีวินิจฉัยการให้การดูแลรักษา บอกถึงพยากรณ์โรคและข้อแนะนำต่อผู้ป่วยในการเลือกใช้ยาในอนาคต หัวข้อสำคัญที่ช่วยในการประเมินกลไกการแพ้ยาได้แก่ ประวัติการได้รับยา (previous exposure) ระยะเวลาที่ได้รับยาจนกระทั่งเกิดอาการแพ้ (onset) ลักษณะของอาการและอาการแสดงที่ตรวจพบ ผลความปกติทางห้องปฏิบัติการ การดำเนินโรค ตำแหน่งและอวัยวะที่เกี่ยวข้องในการแพ้ยา ชนิดของยาที่ใช้เองและโรคประจำตัวของผู้ป่วย โดยกลไกของการแพ้ยาส่วนใหญ่ที่พบในผู้ป่วยเกิดจาก mast cell degranulation จาก IgE-mediated immune response (type I hypersensitivity) ในผู้ที่มีอาการแพ้ยาแบบเฉียบพลัน หรือ cell-mediated immune response (type IV hypersensitivity) ในผู้ที่มีอาการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน

■ การแพ้ยาแบบเฉียบพลัน

การแพ้ยาแบบเฉียบพลัน จะแสดงอาการรวดเร็วภายในระยะเวลา 15 นาที ถึง 2 ชั่วโมง หลังจากได้รับยา (last dose exposure) ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจาก IgE-mediated immune response โดยการแพ้ยาชนิด IgE-mediated นั้นจะเกิดภายใน 1 ชั่วโมงหลังได้รับยา ส่วนการแพ้ยาแบบเฉียบพลันชนิด non-IgE-mediated ซึ่งอาจพบได้ในยาบางชนิด เช่นยาแก้ปวดในตระกูล NSAIDs ที่สามารถกระตุ้นให้มีการหลั่งสาร leukotrienes จากเซลล์ต่าง ๆ เช่น mast cells โดยไม่ผ่านการสร้าง drug-specific IgE นั้น อาจใช้เวลานานถึง 2 ชั่วโมงหลังได้รับยาจึงจะแสดงอาการแพ้ได้ พึงสังเกตว่า ระยะเวลาดังกล่าว หมายถึงระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาลครั้งสุดท้าย จนเริ่มเกิดอาการแพ้ยา (time from the last drug exposure to first reaction) ไม่ได้หมายถึงระยะเวลาตั้งแต่เริ่มได้รับยาที่สงสัยว่าแพ้แต่อย่างใด

อาการแพ้ส่วนใหญ่เป็นอาการที่แสดงออกทางผิวหนัง (50%) ได้แก่ ผื่นคัน ลมพิษ และอาการของเยื่อภายใน เช่น ระบบทางเดินหายใจและระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ อาการเยื่อจมูกและตาบวม ภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนบนและอาการหอบหืด และอาจตรวจพบระดับของ serum tryptase สูงขึ้นได้หลังเกิดภาวะ anaphylaxis ยาที่ทำให้เกิดการแพ้แบบเฉียบพลันได้บ่อย อาทิเช่น ยาในกลุ่มเบต้าแลกแทม เป็นต้น ซึ่งการทดสอบทางผิวหนังด้วยวิธี prick test และ intradermal test นี้ (ดูรายละเอียดในบทที่ 9) รวมถึงการตรวจ drug-specific IgE อาจมีประโยชน์ในกรณีของการแพ้ยาชนิด Ig-E mediated mechanism (30) ส่วนยาแก้ปวดตระกูล NSAIDs นั้นเนื่องจากอาการแพ้แบบเฉียบพลันส่วนใหญ่ไม่ได้เกิดจาก IgE-mediated การวินิจฉัยยืนยันการแพ้ยาในกลุ่มนี้จึงใช้การทำ drug provocation test เป็นหลัก

รูปที่ 1.1 ตัวอย่าง acute urticarial rash ในผู้ป่วย anaphylaxis จากยา L-asparaginase



■ การแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน (31)

การแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันส่วนใหญ่เกิดจากความไวเกินของระบบภูมิคุ้มกันผ่านเซลล์ (cell-mediated hypersensitivity) โดยจะเกิดอาการขึ้นหลังจากได้รับยาต่อเนื่องมาเป็นระยะเวลาหนึ่ง ตั้งแต่ระยะเวลาไม่กี่วันจนถึงหลายสัปดาห์ ชนิดของยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้แบบไม่เฉียบพลันได้บ่อย ได้แก่ ยาตระกูลซัลฟา ยาต้านวัณโรค ยาด้านเอดส์ กันชัก และยาลดกรดยูริก (allopurinol) เป็นต้น โดยลักษณะทางคลินิกที่พบได้บ่อย ได้แก่ ผื่นผิวหนังชนิด maculopapular rash, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), Stevens Johnson Syndrome และ toxic epidermal necrolysis (TEN) หรืออาการดัดอึกเสบเป็นต้น อย่างไรก็ตามการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันบางชนิดอาจเกิดจาก antibody-mediated immune response ได้ เช่น ภาวะเส้นเลือด