

บทที่ 2

ผื่นแพ้ยา (DRUG ERUPTIONS)

การแพ้ยา (Adverse drug reactions) เป็นผลอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาโรคให้ผู้ป่วย ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้ในบุคคลทุกคน โดยกลไกการเกิดผื่นแพ้ยานั้นสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ ได้ ดังนี้

(รายการอ้างอิงที่ 1/4/5/6/10/13/17/18/19/21/25/29/30/33/35/37ถึง48/50ถึง58/59ถึง75)

1. ผ่านกลไกการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย(Immunologic mechanism)โดยกลไกนี้เกิดจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย สามารถแบ่งย่อยได้อีก 4 กลุ่มคือ
 - 1.1 Hypersensitivity type 1 (IgE-mediated)
 - 1.2 Hypersensitivity type 2 (Cytotoxic reaction)
 - 1.3 Hypersensitivity type 3 (Immune complex)
 - 1.4 Hypersensitivity type 4 (Delayed-type hypersensitivity)
2. ไม่ผ่านกลไกการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย(Non-immunologic mechanism) กลไกนี้ไม่ผ่านการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย สามารถแบ่งย่อยได้หลายชนิดคือ
 - 2.1 ยาเกินขนาด(Overdosage)
 - 2.2 ผลข้างเคียงจากยา(Side effect)
 - 2.3 ปฏิกริยาร่วมระหว่างยา(Drug interaction)
 - 2.4 ความไม่ทนทานต่อยา(Drug intolerance)
 - 2.5 ปฏิกริยาที่ไม่สามารถทำนายได้ (Idiosyncrasies)

นอกจากนี้ยังสามารถแบ่งชนิดการแพ้ยาตามระยะเวลาในการเกิดการแพ้หลังจากกินยา (Times of onsets) ได้เป็น 3 กลุ่มดังนี้

<u>ชนิดปฏิกิริยา</u> (REACTION TYPES)	<u>ระยะเวลาการเกิด</u> (ONSET)	<u>ลักษณะทางคลินิก</u> (CLINICAL REACTIONS)
1.ปฏิกิริยาเกิดขึ้นทันที (Immediate)	0-1 hrs.	Anaphylaxis,hypotension, laryngeal edema,urticaria, angioedema, wheezing.
2.ปฏิกิริยาค่อย ๆ เกิด (Accelerated)	1-72 hrs.	Urticaria/angioedema, laryngeal edema,wheezing
3.ปฏิกิริยาเกิดช้า (Lated)	> 72 hrs.	Morbiliform rash,drug fever Steven-Johnson syndrome

อุบัติการณ์การเกิดแพ้ยาพบ ร้อยละ 2.2 ของผู้ป่วยทั้งหมด (1) พบร้อยละ 2-3 ของคนไข้ที่รับไว้รักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล (Hospitalized patients) (1) พบ 1/1000 ของคนไข้ที่รับไว้รักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลที่มีผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง (Serious cutaneous drug eruptions) ร้อยละ 80 ของการแพ้ยาที่สามารถทำนายได้ (Predictable) แปรผันกับขนาดยา (dose-related) หรือ ทราบกลไกการออกฤทธิ์ของยา ส่วนปฏิกิริยาที่ไม่สามารถทำนายได้ (Idiosyncrasies and hypersensitivity) นั้นไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ (Dose-independent) และ กลไกการแพ้ไม่สัมพันธ์กับกลไกการออกฤทธิ์ของยา แต่อาจจะมีพันธุกรรมมาเกี่ยวข้องด้วย แต่ยังมีโรคผิวหนังแพ้ยาชนิดรุนแรงเช่น Toxic epidermal necrolysis (TEN) นั้นพบได้ไม่มาก พบ ร้อยละ 0.5-1.2 ต่อ ล้านคน ต่อ ปี แต่มีอัตราการตายค่อนข้างสูงคือ ร้อยละ 20-30 พบผื่นชนิด Toxic epidermal necrolysis ได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยโรคเอดส์ ที่รับประทานยา Bactrim พบร้อยละ 1/1000 ต่อ ปี (1) ซึ่งอธิบายได้จากการที่คนไข้โรคเอดส์ มีการขาดสาร Glutathione (Systemic glutathione deficiency) (57) มีผลทำให้เกิดความล่าช้าในการกำจัดยาออกจากร่างกาย (Slow acetylation) เกิดการลดลงของความสามารถในการกำจัดสาร Sulfonamide hydroxylamine (Decrease capacity to scavenge hydroxylamine derivative of sulphonamides) จึงเกิดการแพ้ยาได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (57) เภสัชจลศาสตร์ของยา (Pharmacokinetics of drug) ได้แก่ การดูดซึมยา (absorption) การจับของยากับสารโปรตีนในเลือด (plasma protein binding) การกระจายยา (distribution) การทำลายและกำจัดยาจากร่างกาย (metabolism and elimination) นั้นอยู่ภายใต้อิทธิพลของปัจจัยทางพันธุกรรม นอกจากนี้ ปัจจัยทางพันธุกรรมยังมีผลต่อขบวนการกำจัดยา (metabolic pathway) อันได้แก่ oxidation hydrolysis และ acetylation ยังถูกกำหนดโดยปัจจัยทางพันธุกรรม ดังนั้นความหลากหลายทางพันธุกรรม (genetic variation) จึงมีผลต่อ ความไม่ทนทานต่อยา และปฏิกิริยาที่ไม่สามารถทำนายได้ (intolerance and Idiosyncrasy of drug)

เมื่อเกิดการแพ้ยาขึ้น ลักษณะผื่นแพ้ยานั้นมีได้หลายชนิด ขึ้นกับกลไกการเกิดผื่นแพ้ยาแต่ละชนิด ดังนี้ (ราชการอ้างอิงที่ 10/11/13/19/22ถึง28/58ถึง75)

1.Type 4 (Delayed type hypersensitivity) ผื่นที่เชื่อว่าเกิดผ่านกลไกนี้ คือ

1.1 Maculopapular rash (Exanthematous drug eruption) เป็นผื่นแพ้ยาที่พบบ่อยที่สุด (1) กลไกการเกิดเชื่อว่าเกิดจากมีปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันร่างกายต่อสาร Metabolite ของยาที่จับกับผิวเซลล์ของ Keratinocytes แต่ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการพิสูจน์แน่นอนว่ามี สาร metabolites ของยา อยู่ที่เยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ของ keratinocytes

1.2 Lichenoid drug eruption กลไกการเกิดผื่นชนิดนี้ยังไม่ทราบแน่นอนว่าเกิดได้อย่างไร แต่เชื่อว่าเป็นผลจากการที่มีการกระตุ้น (autoreactive) cytotoxic T-cell โดยตรงต่อ drug-MHC class 2 - Antigen complex ซึ่งได้แก่ keratinocytes และ Langerhans cells ในผื่นชนิด lichenoid lesion

1.3 Fixed drug eruption จากการศึกษาพบว่าเมื่อตัดชิ้นเนื้อผื่นชนิด Fixed drug ไปดูพบ การเพิ่มขึ้นของทั้ง helper and suppressor T-cell lymphocytes นอกจากนี้ยังพบว่ามี T suppressor / cytotoxic cells อยู่ใกล้ ๆ กับ keratinocytes ที่ตายในผื่นที่เกิดสมบูรณ์แล้ว (well formed lesions) ซึ่ง T-cells เหล่านี้จะสามารถอยู่ในผิวหนังบริเวณที่เป็นผื่นได้นาน และได้ตลอดทำตัวเป็นหน่วยความจำทางระบบภูมิคุ้มกัน (immunological memory cells) ทำให้เกิดมี

ผื่นแพ้ยาขึ้นซ้ำในบริเวณที่เคยเป็นผื่นแพ้ยาเดิม ด้วยเหตุผลเหล่านี้จึงสามารถอธิบายได้ว่าทำไมจึงเกิดผื่นขึ้นที่ตำแหน่งเดิมอีกหลังจากได้รับยาชนิดเดิมอีกครั้ง

1.4 Erythema multiforme (EM) Steven-Johnson syndrome ผื่นชนิด EM นี้แบ่งเป็น EM major หรือ Steven-Johnson syndrome คือจะต้องมีผื่นบริเวณเยื่อ (mucosal involvement) ตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป ส่วน EM minor นั้นมีบริเวณที่เป็นผื่น (area of involvement) น้อยกว่า และไม่ค่อขมี ผื่นบริเวณเยื่อต่างๆ กลไกการเกิดผื่นนั้นเชื่อว่าเกิดจาก T-lymphocytes ชนิด cytotoxic CD8 + ต่อ epidermal cells

1.5 Toxic epidermal necrolysis (TEN) กลไกการเกิดโรคนี้พบว่า มี CD 4+ T-cells เป็นจำนวนมากในชั้นหนังแท้ส่วนบน (the upper dermis) ในขณะที่ไม่พบเซลล์เหล่านี้เลยในชั้นหนังกำพร้า (epidermis) เซลล์เหล่านี้จะมีการหลั่งสารที่เรียกว่า cytokines มีผลทำให้เกิดการตายเฉพาะที่ของเซลล์ในผื่นชนิด TEN

2.Type 3 hypersensitivity (immune complex) ผื่นที่เชื่อว่าเกิดผ่านกลไกนี้คือ

2.1 หลอดเลือดอักเสบ (Vasculitis) และ serum sickness โดยกลไกการเกิดผื่นชนิดนี้ต้องมี ยาซึ่งเป็น antigen ที่ไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือด ยาวนานเพียงพอที่จะทำให้เกิด Antibody (ส่วนใหญ่เป็น IgG, IgM) ถูกกระตุ้นและจับกันเกิดเป็น antigen-antibody immune complex อยู่ในกระแสเลือด ซึ่งจะต้องใช้เวลาอย่างน้อยประมาณ 6 วันหลังจากที่ได้รับยาจึงจะเกิดปฏิกิริยาขึ้น และ immune complex เหล่านี้จะไปจับอยู่ที่ เส้นเลือด ทำให้เกิดการอักเสบ (inflammation) ต่อหลอดเลือด จึงเกิดผื่นชนิดหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) ขึ้น

3.Type 2 hypersensitivity (cytotoxic) ผื่นที่เชื่อว่าเกิดผ่านกลไกนี้คือ

3.1 Purpura กลไกการเกิดเนื่องจากมีการสร้าง immune complex ระหว่าง ยา (hapten) ไปจับกับผิวเซลล์ (platelets) และ IgG antibody เป็นผลทำให้เกิดการกระตุ้นระบบ complement และมีการหลั่งของสารที่เป็น cytokine จึงทำให้เกิดผื่นชนิด purpura ขึ้น

4. Type 1 hypersensitivity (IgE-mediated) ผื่นที่เชื่อว่าเกิดผ่านกลไกนี้คือ

4.1 Urticaria/angioedema

4.2 Anaphylaxis and anaphylactoid reaction

กลไกการเกิดผื่นเหล่านี้เกิดจากยาที่จับกับสารโปรตีนในเลือด (polyvalent drug-protein conjugates) ซึ่งไปทำให้เกิดการจับกันระหว่างยากับ IgE molecules มากกว่า 2 ตัวขึ้นไป มีผลทำให้เกิดการกระตุ้นต่อ mast cells ที่เนื้อเยื่อ หรือ basophil leukocytes ที่อยู่ในกระแสเลือด เกิดการหลั่งสารเคมี (chemical mediators) ออกมา ได้แก่ histamine peptides (eosinophil chemotactic factors of anaphylaxis) leukotriene prostaglandin เป็นต้น ซึ่งสารเคมีเหล่านี้ทำให้เกิดการแพ้ยาขึ้น

นอกเหนือจากกลไกการเกิดผื่นแพ้ยาดังกล่าวแล้วยังมีผื่นแพ้ยาชนิดต่างๆ ดังต่อไปนี้คือ

- Phototoxic drug eruption
- Photoallergic drug eruption
- Drug-induced pemphigus
- Exfoliative dermatitis
- Erythema nodosum

- Acneform eruption
- Pustular eruption
- Eczematous drug eruption
- Bullous drug eruption

ผื่นผิวหนังแพ้ยาที่พบบ่อยที่สุดยังคงเป็นผื่นชนิด maculopapular rash (4) และเวลาที่เริ่มตั้งแต่ได้รับยาจนกระทั่งเกิดผื่นขึ้นนั้นโดยทั่วไปจะเกิดภายใน 10-14 วัน หลังจากได้รับยาครั้งแรก (5) แต่มีข้อยกเว้นว่ายาบางชนิดอาจจะทำให้เกิดผื่นหลังจากได้รับยาไปแล้วเป็นเวลานานได้ และถ้าได้รับยาเข้าไปใหม่อีกครั้งผื่นจะเกิดเร็วกว่า 10-14 วันได้ (5)

การวินิจฉัยผื่นแพ้ยา (รายการอ้างอิงที่ 18/21/29/33/35)

การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยแพ้ยาหรือไม่ และ แพ้ยาตัวใดนั้น ต้องอาศัยสิ่งต่อไปนี้

1. การซักประวัติ ต้องได้ประวัติสัมผัสยาอย่างแน่นอนก่อนเกิดผื่นขึ้น
2. การตรวจร่างกายทุกระบบ และคุณลักษณะของผื่นที่เกิดขึ้นเพื่อวินิจฉัยแยกโรค
3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัย มีหลายวิธีดังนี้

3.1 การทดสอบทางผิวหนังโดยการฉีดสารเข้าไปใต้ผิวหนัง (intradermal) วิธีนี้ใช้ในกรณีที่ผื่นแพ้ยาที่เกิดขึ้นเกิดผ่านกลไก type 1 hypersensitivity เช่นการแพ้ยา penicillin ยาคลายกล้ามเนื้อ (muscle relaxant) และ barbiturates เป็นต้น แต่การทดสอบค่อนข้างอันตรายเนื่องจากผ่าน IgE ผู้ป่วยอาจเสียชีวิตในระหว่างการทำการทดสอบทางผิวหนังได้ ถ้าต้องทำควรทำในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก (ICU) ที่มีเครื่องช่วยชีวิตพร้อม

3.2 การทดสอบทางผิวหนังโดยการแปะสารไว้ที่ผิวหนัง (Skin patch test) วิธีนี้ใช้ในกรณีที่เกิดผื่นแพ้ยาผ่านกลไก type 4 hypersensitivity แต่ผลที่ได้มีผลบวกปลอมและผลลบปลอม ขึ้นกับหลายปัจจัย ผลการทดสอบที่ได้จึงไม่แน่นอน

3.3 Lymphocyte blast transformation test เป็นการวัด blast transformation โดยดูการติดของสาร DNA precursor (Tritiated thymidine) หลังจากที่ lymphocytes ของคนไข้สัมผัสต่อ antigen ในห้องทดลอง วิธีการทำค่อนข้างยุ่งยากซับซ้อน และ ผลที่ได้ก็ยังไม่แน่นอน

3.4 Incremental provocative rechallenge test เป็นการเริ่มให้ผู้ป่วยกินยาที่สงสัยว่าแพ้เข้าไปอีกครั้งหนึ่ง ถ้าหากเกิดผื่นขึ้นก็สามารถสรุปยาที่ผู้ป่วยแพ้ได้ ซึ่งวิธีนี้เป็นวิธีเดียวที่น่าเชื่อถือมากที่สุดในการวินิจฉัยยาที่แพ้ ในปัจจุบันนี้ (9)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในปัจจุบันนี้ได้มีการใช้ An Algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions (2)(3)(48) ซึ่งมีรายละเอียดอยู่ในภาคผนวก เป็นมาตรฐานและมีความน่าเชื่อถือมากที่สุดใน การวินิจฉัยผื่นแพ้ยา

การใช้ Algorithm นั้นถ้าเป็นกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาพร้อมกันหลายชนิดในเวลาเดียวกันนั้น สามารถทำได้โดยการให้คะแนนยาแต่ละชนิด ยาใดที่ได้คะแนนสูงที่สุดยานั้นน่าจะเป็นสาเหตุการ แพ้มากที่สุด

ดังนั้นในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยจะใช้ Algorithm เป็นเครื่องมือในการวินิจฉัยยาที่เป็นสาเหตุ ของการแพ้ยา ซึ่งวิธีนี้เป็นวิธีที่น่าเชื่อถือและเป็นที่ยอมรับมากที่สุดในขณะนี้ และหากการวิจัยเสร็จสิ้น ลง สามารถนำวิธีการ " An Algorithm for the operational assessment of adverse drug reaction " มาประ ยุคก็ใช้ให้เหมาะสมในการวินิจฉัยและระบุยาที่เป็นสาเหตุทางคลินิกต่อไปในอนาคต



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย