

# 3

## Drug Allergy

พรรณนิภา กิตติพงษ์พัฒนา

### บทนำ

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reaction) แบ่งได้เป็นปฏิกิริยาที่สามารถคาดเดาได้ (predictable reaction, type A reaction) และปฏิกิริยาที่ไม่สามารถคาดเดาได้ (unpredictable reaction, type B reaction)<sup>1, 2</sup>

ปฏิกิริยาที่สามารถคาดเดาได้พบประมาณร้อยละ 70-80 ของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาทั้งหมด โดยเป็นปฏิกิริยาที่มีโอกาสเกิดขึ้นได้กับทุกคน (no unique susceptibility) สัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (pharmacological action) ของยาแต่ละชนิดและขนาดของยาที่ผู้ป่วยได้รับ (dose dependent) ปฏิกิริยานี้ ได้แก่ ผลข้างเคียงจากยา (side effect) การเกิดพิษจากการได้รับยาเกินขนาด (drug overdose) อันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) และผลทางอ้อมจากการใช้ยา (secondary or indirect effect) เช่น การเปลี่ยนแปลงของแบคทีเรียปกติที่พบในลำไส้หลังจากการใช้ยาปฏิชีวนะ เป็นต้น

ปฏิกิริยาที่ไม่สามารถคาดเดาได้หรือปฏิกิริยาไวเกินต่อยา (drug hypersensitivity reaction, DHR) พบร้อยละ 20 ของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา เป็นปฏิกิริยาที่เกิดเฉพาะในบุคคลที่มีปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรม (genetically predisposed) โดยไม่สัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (non-pharmacological action) ของยาแต่ละชนิดและไม่สัมพันธ์กับขนาดของยาที่ผู้ป่วยได้รับ (dose independent) ปฏิกิริยานี้แบ่งออกเป็นปฏิกิริยาที่เกิดจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immune-mediated reaction) เรียกว่า การแพ้ยา (drug allergy) และปฏิกิริยาที่ไม่ได้เกิดจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (non-immune-mediated reaction) ได้แก่ ปฏิกิริยาคล้ายการแพ้ยา (pseudo-allergic reaction) ปฏิกิริยาเฉพาะตัว (idiosyncratic reaction) เช่น การเกิดการทำลายของเม็ดเลือดแดงหลังได้รับยาบางชนิดในผู้ป่วยที่เป็นโรคขาดเอนไซม์ G6PD และปฏิกิริยาที่เกิดจากการที่มีความไวต่อยาสูงกว่าคนทั่วไป (drug intolerance) เช่น การเกิดเสียงอื้อในหู (tinnitus) หลังจากได้รับยาแอสไพรินขนาดต่ำ เป็นต้น

สำหรับในบทความนี้จะกล่าวถึงการแพ้ยาเป็นหลัก เนื่องจากในปัจจุบันการแพ้ยายังมีปัญหาในการวินิจฉัย ทั้งการวินิจฉัยที่ต่ำกว่าความเป็นจริง (underdiagnosis) และที่เกินกว่าความเป็นจริง (overdiagnosis) นอกจากนี้ยังเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสมรวมถึงเสียชีวิตได้ ดังนั้น การแพ้ยาจึงเป็นเรื่องสำคัญในเวชปฏิบัติของแพทย์ทุกสาขา

## ระบาดวิทยา

การแพ้ยาพบเป็นร้อยละ 1-2 ของสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และเป็นสาเหตุถึงร้อยละ 50 ของการนอนโรงพยาบาลจากภาวะแพ้รุนแรง (anaphylaxis)<sup>3</sup> ในผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลมีอุบัติการณ์ของการแพ้ยาประมาณร้อยละ 3-5 โดยส่วนใหญ่เป็นการแพ้ยาชนิดไม่รุนแรง มีเพียงร้อยละ 2 ที่เป็นปฏิกิริยาที่อาจรุนแรงถึงชีวิต ยาที่เป็นสาเหตุสำคัญของการแพ้ยา ได้แก่ ยาปฏิชีวนะ ยาด้านอักเสบชนิดไม่สเตียรอยด์ (NSAIDs) และยากันชักกลุ่มมอร์มาติก<sup>4</sup>

## การจำแนกประเภทของการแพ้ยา

การแพ้ยาสามารถจำแนกตามกลไกการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดย Gell and Coombs classification เป็น 4 ชนิด<sup>5,6</sup> (ตารางที่ 1) ได้แก่

1. **Type I: immediate hypersensitivity (IgE-mediated) reaction** เกิดจากการที่ผู้ป่วยเคยได้รับยามาก่อน และร่างกายมีการสร้างอิมมูโนโกลบูลินชนิดอี (IgE) ที่จำเพาะต่อยานั้น ๆ ไปเกาะกับตัวรับบนผิวของ mast cell เมื่อผู้ป่วยได้รับยาชนิดเดิมซ้ำ ยาหรือเมทาบอลไลต์ของยาจะไปจับกับ IgE ที่จำเพาะดังกล่าว แล้วกระตุ้นให้ mast cell หลั่งสารสื่อกลาง เช่น histamine และ leukotriene ออกมา ส่งผลให้เกิดอาการแพ้ต่าง ๆ เช่น ผื่นลมพิษ (urticaria) หลอดลมหดเกร็ง (bronchospasm) ตลอดจน anaphylaxis

2. **Type II: cytotoxic (antibody-mediated) reaction** เกิดจากอิมมูโนโกลบูลินชนิดจี (IgG) หรืออิมมูโนโกลบูลินชนิดเอ็ม (IgM) ที่จำเพาะไปจับกับยาหรือเมทาบอลไลต์ของยาที่อยู่บนผิวเซลล์ร่วมกับมีการกระตุ้นระบบ complement ส่งผลให้เซลล์ที่จับกับ IgG หรือ IgM ถูก monocyte หรือ macrophage ทำลาย ทำให้เกิดการแตกของเม็ดเลือดแดง (hemolytic anemia) และภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)

3. **Type III: immune complex reaction** เกิดจากการจับกันระหว่างยาหรือเมทาบอลไลต์ของยากับ IgG หรือ IgM เกิดเป็น immune complex ไปเกาะที่บริเวณผนังของหลอดเลือด ส่งผลให้เกิดการทำลายของผนังหลอดเลือด ผ่านกลไกกระตุ้น complement เช่น serum sickness ผู้ป่วยจะมีอาการไข้ ปวดข้อ ผื่นลมพิษหรือผื่นแดง และต่อมน้ำเหลืองโต อาการมักเกิดหลังจากได้รับยาประมาณ 1-3 สัปดาห์ และอาการจะดีขึ้นหลังจากยาหรือเมทาบอลไลต์ของยาถูกกำจัดออกจากร่างกาย<sup>7</sup>

4. **Type IV: delayed hypersensitivity (T-cell mediated) reaction** เกิดจากกลไกที่อาศัย T lymphocyte ที่จำเพาะต่อยา ซึ่งสามารถแบ่งย่อยได้เป็น 4 ชนิด ได้แก่

4.1 Type IVa (T helper1 type immune reaction) เกิดผ่านเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด Th1 lymphocyte โดยการหลั่งสาร interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) ไปกระตุ้น macrophage ทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบที่ส่งเสริมให้เกิดการอักเสบ (pro-inflammatory immune response) ดึงดูดให้ monocyte เข้ามาบริเวณที่ถูกกระตุ้น ตัวอย่างของปฏิกิริยาชนิดนี้ เช่น ปฏิกิริยา tuberculin และการเกิด granuloma

4.2 Type IVb (T helper2 type immune reaction) เกิดผ่านเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด Th2 lymphocyte โดยการหลั่งสาร Interleukin (IL)-4, IL-13 และ IL-5 ไปกระตุ้นการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด B lymphocyte และทำให้มีการดึงดูด eosinophil เข้ามายังบริเวณที่ถูกกระตุ้น ตัวอย่างของปฏิกิริยาชนิดนี้ เช่น drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

4.3 Type IVc (cytotoxic T lymphocyte) เกิดผ่านการกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด cytotoxic T lymphocyte ให้หลั่งสาร perforin และ granzyme B ออกมาทำลายเซลล์เนื้อเยื่อ เช่น เซลล์ผิวหนัง (keratinocyte) หรือเซลล์ตับ (hepatocyte) ตัวอย่างของปฏิกิริยาชนิดนี้ เช่น Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) และ drug induced hepatitis เป็นต้น

4.4 Type IVd (T lymphocyte dependent reaction) เกิดจาก T lymphocyte หลั่งสาร CXCL8 และ GM-CSF ดึงดูดให้ neutrophil เข้ามาบริเวณที่ถูกกระตุ้น ทำให้เกิดการอักเสบของผิวหนังบริเวณนั้น ตัวอย่างของปฏิกิริยาชนิดนี้ เช่น acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)

**ตารางที่ 1 ประเภทของปฏิกิริยาการแพ้ยาแบ่งตาม Gell and Coombs classification (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 6)**

ประเภท	ระบบภูมิคุ้มกัน	แอนติเจน	กลไกสำคัญ	ตัวอย่าง
I	IgE	แอนติเจนที่ละลายในน้ำ	การกระตุ้น mast cells	Urticaria, anaphylaxis
II	IgG/IgM	แอนติเจนที่อยู่กับเซลล์หรือสารในเนื้อเยื่อ	Phagocytes, NK cells	Drug-induced hemolytic anemia, thrombocytopenia
III	IgG/IgM	แอนติเจนที่ละลายในน้ำ	Phagocytes, NK cells, complement	Serum sickness Arthus reaction
IVa	Th1 cells (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ )	แอนติเจนที่นำเสนอผ่าน antigen presenting cells	การกระตุ้น macrophages	ปฏิกิริยา tuberculin
IVb	Th2 cells (IL-5, IL-4, IL-13)	แอนติเจนที่นำเสนอผ่าน antigen presenting cells	Eosinophils	DRESS, maculopapular exanthema with eosinophilia
IVc	Cytotoxic T cells (Perforin, Granzyme B)	แอนติเจนที่อยู่กับเซลล์นำเสนอผ่าน antigen presenting cells	T lymphocytes	SJS/TEN Fixed drug eruption Drug induced hepatitis
IVd	T cells (CXCL8, GM-CSF)	แอนติเจนที่ละลายในน้ำนำเสนอผ่าน antigen presenting cells	Neutrophils	AGEP Behçet disease

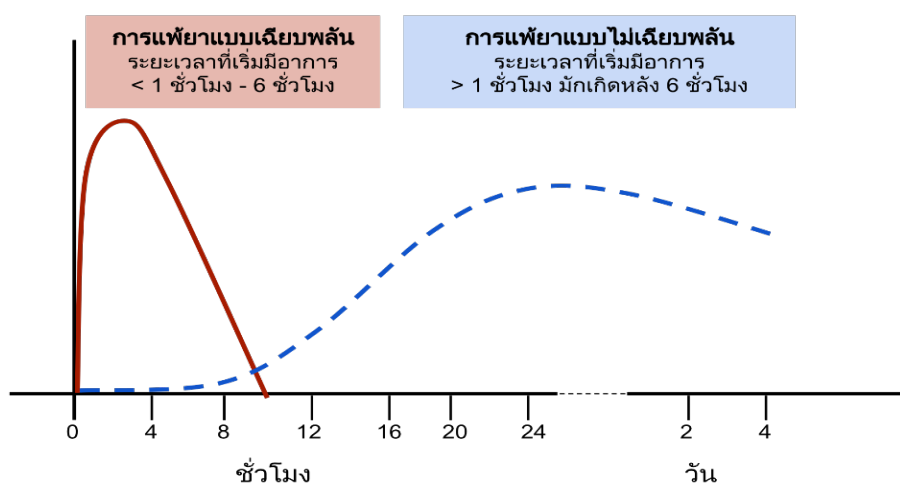
เนื่องจากการจำแนกการแพ้ยาตามกลไกการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของ Gell and Coombs อาจทำให้ยากต่อการนำไปปฏิบัติ ทาง International consensus on drug allergy จึงได้แนะนำให้จำแนกประเภทของการแพ้ยาเป็น 2 กลุ่ม ตามระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการ (onset of action)<sup>5</sup> ดังนี้ (รูปที่ 1)

1. การแพ้ยาแบบเฉียบพลัน (immediate reaction) มักมีอาการแสดงภายใน 1-6 ชั่วโมง (ส่วนมากเกิดภายใน 1 ชั่วโมง) หลังจากได้รับยาครั้งสุดท้าย อาการที่พบได้แก่ ผื่นลมพิษ การบวมในชั้นใต้ผิวหนังและเยื่อเมือก (angioedema) หลอดลมหดรัดเกร็ง และการแพ้ชนิดรุนแรง (anaphylaxis) ซึ่งอธิบายได้ด้วยกลไกของ Gell and Coombs type I

2. การแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน (non-immediate reaction) อาการแพ้ยาในกลุ่มนี้มีอาการแสดงหลังจากได้รับยาครั้งแรกนานกว่า 1 ชั่วโมง โดยส่วนใหญ่มักเกิดภายหลังจากได้รับยานานกว่า 6 ชั่วโมงและบางรายอาจแสดงอาการหลังจากได้รับยานานถึง 6 สัปดาห์ อาการแสดงมักพบเป็นผื่นชนิด maculopapular ซึ่งเกิดจากการแพ้ยา type II-IV โดยสามารถจำแนกย่อยเป็น 2 กลุ่มตามความรุนแรง ดังนี้

2.1 การแพ้ยาแบบไม่รุนแรง เช่น ผื่น maculopapular ผื่นลมพิษที่เกิดช้า (delayed urticaria), fixed drug eruption และ erythema multiforme-like

2.2 การแพ้ยาแบบรุนแรง (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) ที่อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ได้แก่ SJS/TEN, DRESS และ AGEP



รูปที่ 1 แสดงระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการแพ้ยา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 5)

## กลไกการเกิดการแพ้ยา

ยาสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจนนำไปสู่การเกิดการแพ้ยาได้โดยมีสมมติฐาน<sup>6</sup> ได้แก่

### 1. Hapten/pro-hapten

ยาที่มีขนาดเล็กเกินไป ไม่สามารถทำหน้าที่เป็นแอนติเจนได้โดยตรง แต่สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน ได้โดยจับกับโปรตีนขนาดใหญ่บนผิวเซลล์หรือในเลือด กลายเป็นสารที่เรียกว่า hapten-protein complex เรียก กระบวนการนี้ว่า haptenation และสารนี้จะไปกระตุ้น mast cell และ lymphocyte ทำให้เกิดการแพ้ยาได้ ตัวอย่างยาที่เกิดการแพ้ผ่านกลไกนี้ เช่น ยาปฏิชีวนะกลุ่ม beta-lactam และ sulfamethoxazole

ในขณะที่ยาบางชนิด เช่น sulfonamide มีคุณสมบัติเป็น pro-hapten คือไม่สามารถเกิด haptenation ได้โดยตรง เมื่อร่างกายได้รับยานี้จะต้องถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายเป็นเมทาบอลไลท์ก่อนจึงจะมีคุณสมบัติเป็น hapten และไปจับกับโปรตีนเป็น hapten-protein complex เพื่อกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันต่อไป

### 2. Pharmacologic interaction with immune receptors (p-i)

ยาบางชนิดไม่มีคุณสมบัติเป็น hapten หรือ pro-hapten แต่สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทำให้เกิดการแพ้ยาได้ โดยที่ยาหรือสารนั้นมีโครงสร้างที่จำเพาะสามารถจับกับตัวรับบนผิวของ T cell (T cell receptor) ได้ โดยตรง เรียกว่า direct p-i concept โดยไม่ต้องผ่านการนำเสนอด้วย antigen-presenting cell และกระตุ้น lymphocyte จนเกิดการแพ้ยาตามมา นอกจากนี้ยังสามารถจับกับโมเลกุลของ major histocompatibility complex (MHC) หรือ human leukocyte antigen (HLA) ที่อยู่บน antigen-presenting cell เรียกว่า indirect p-i concept เพื่อช่วยเพิ่มการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของ T cell ทำให้เกิดปฏิกิริยาการรุนแรงมากขึ้นได้ ดังนั้น กลไกนี้อาจใช้อธิบายในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาครั้งแรกเพียงไม่กี่วันและสามารถเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันที่ ตัวอย่างยากลุ่มนี้ ได้แก่ sulfamethoxazole และยากันชัก เช่น carbamazepine และ lamotrigine

### 3. Altered peptide repertoire

กลไกนี้เกิดจากยาสามารถจับกับ HLA ได้อย่างจำเพาะ ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและคุณสมบัติ ทางเคมีบริเวณร่องที่จับกับแอนติเจน (antigen-binding cleft) ของ HLA ทำให้ร่างกายรับรู้ว่ายานี้เป็นสิ่งแปลกปลอมและเกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันตามมา ตัวอย่างยาที่เกิดการแพ้ผ่านกลไกนี้ ได้แก่ abacavir ซึ่งเกิดจากการที่ ตัวยาจับกับ HLA-B\*57:01

## อาการและอาการแสดง

ในทางปฏิบัติอาจจำแนกอาการแสดงของการแพ้ยาเป็น 2 ส่วน ได้แก่

1. อาการแสดงทางระบบผิวหนัง ซึ่งสามารถมองเห็นได้ชัดเจนและเป็นอาการแสดงที่พบได้บ่อยที่สุด
2. อาการแสดงทางระบบอื่น ๆ ซึ่งต้องอาศัยการตรวจร่างกาย หรือส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม ขึ้นกับประเภทของการแพ้ยา ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 อาการแสดงทางคลินิกของการแพ้ยาประเภทต่าง ๆ (ตัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 5, 6, 8)

ประเภทของการแพ้ยา	ระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการ	อาการแสดงทางระบบผิวหนัง	อาการแสดงทางระบบอื่น ๆ	พยากรณ์โรค
<b>การแพ้ยาแบบเฉียบพลัน (Immediate reaction)</b>				
Urticaria/angioedema	ส่วนใหญ่ < 1 ชั่วโมง	ผื่นลมพิษ, การบวมในชั้นใต้ผิวหนังและเยื่อเมือก	-	หายภายใน 24-72 ชั่วโมง
Anaphylaxis	ส่วนใหญ่ < 1 ชั่วโมง	ผื่นลมพิษ, การบวมในชั้นใต้ผิวหนังและเยื่อเมือก	หายใจเสียงหวีด น้ำมูกไหล ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ความดันโลหิตต่ำ	อาจเกิดปฏิกิริยาแบบ late-phase ได้ที่ 4-6 ชั่วโมง อัตราการตายร้อยละ 2
<b>การแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน (Non-immediate reaction)</b>				
MPE	4-12 วัน	ผื่นแดงลักษณะเป็นผื่นราบ (macule) และผื่นนูน (papule) กระจายอย่างสมมาตรทั่วร่างกาย แต่จะไม่พบบริเวณเยื่อเมือก	อาจมีไข้ต่ำ ๆ คันเล็กน้อย	หายภายใน 1-2 สัปดาห์ หลังหยุดยา อัตราการตาย ต่ำ
AGEP	1-2 วัน (ยากลุ่ม aminopenicillin) จนถึง 2 สัปดาห์หากเป็น ยากลุ่มอื่น	ผื่นแดงทั่วตัวและผื่นตุ่มหนองขนาดเล็กจำนวนมาก โดยมักจะขึ้นบริเวณข้อพับ เช่น รักแร้ ขาหนีบ เป็นลักษณะ non-follicular sterile pustules โดยหากนำตุ่มหนองไปย้อมสีกรัมจะไม่พบเชื้อแบคทีเรีย	ใช้สูง เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ในเลือดเพิ่มขึ้น	หายภายใน 5-7 วันหลัง หยุดยา อัตราการตาย ร้อยละ 2-5
DRESS	2-8 สัปดาห์	ผื่นที่เกิดขึ้นสามารถพบได้หลายแบบ ส่วนใหญ่เป็นผื่นแดงราบหรือผื่นนูน แต่อาจพบเป็นตุ่มน้ำหรือตุ่มหนองได้ ร่วมกับพบผิวหนังบวมบริเวณใบหน้าหรือแขนขา	มีไข้สูง ต่อมน้ำเหลืองโต ตับอักเสบ การอักเสบแบบ interstitial ที่ไต และปอด เม็ดเลือดขาว ในเลือดสูง โดยเฉพาะชนิด eosinophil	พบอาการได้นานหลาย สัปดาห์หลังหยุดยา อัตราการตายร้อยละ 10 จากภาวะไตวาย
SJS/TEN	4-28 วัน	ผื่นตุ่มน้ำ (bullae) ตรวจ Nikolsky's sign เป็นผลบวก มีผิวหนังกำพร้าตายและหลุดลอก การอักเสบที่เยื่อเมือก โดยเฉพาะที่ตา ช่องปาก และอวัยวะเพศ สามารถแยก SJS และ TEN จากพื้นที่ผิวหนังที่หลุดลอก ดังนี้ SJS (น้อยกว่าร้อยละ 10) TEN (มากกว่าร้อยละ 30) และ overlap SJS-TEN (ร้อยละ 10-30)	ใช้สูง พบการอักเสบและหลุด ลอกของเยื่อเมือกทางเดิน อาหารและทางเดินหายใจ อาจพบภาวะไตวายร่วมด้วย	อัตราการตาย ร้อยละ 5-30

MPE, maculopapular exanthema; AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis; DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; SJS/TEN, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis

## ปัจจัยเสี่ยงต่อการแพ้ยา

ปัจจัยที่มีผลต่อการแพ้ยา แบ่งได้เป็น ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับตัวผู้ป่วยเอง และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยา<sup>2</sup> ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับตัวผู้ป่วย ได้แก่

1. อายุ โดยทั่วไปผู้ใหญ่มีโอกาสแพยามากกว่าเด็ก
2. เพศ เพศหญิงมีความเสี่ยงต่อการเกิดการแพยามากกว่าเพศชาย
3. พันธุกรรม พบเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน โดยมีรายงานถึงการแพ้ยาบางชนิดที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับ HLA ที่จำเพาะ เช่น การเกิด SJS/TEN จากยา allopurinol และ carbamazepine สัมพันธ์กับผู้ที่มี HLA-B\*58:01 และ HLA-B\*15:02 ตามลำดับ (ตารางที่ 3)
4. การติดเชื้อไวรัสบางชนิด เช่น การได้รับยาในกลุ่ม aminopenicillin ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ EBV ทำให้เกิดผื่น maculopapular rash และผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV มีโอกาสเกิดการแพ้ยา trimethoprim/sulfamethoxazole สูงกว่าผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องอื่น ๆ<sup>9</sup>
5. โรคภูมิแพ้ พบว่าไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการแพ้ยา แต่เมื่อเกิดการแพ้ยาแล้วมักมีอาการรุนแรงกว่าคนทั่วไป โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืด และพบว่าผู้ป่วยที่มีโรคภูมิแพ้สัมพันธ์กับการเกิด pseudo-allergic reaction โดยเฉพาะจากการได้ยาในกลุ่ม NSAIDs และ radiocontrast media เพิ่มขึ้น

## ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยา ได้แก่

1. ขนาดโมเลกุลของยา โดยยาที่มีโมเลกุลใหญ่ ซับซ้อน เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดการแพ้ยา
2. ส่วนประกอบของยา เช่น ยา infliximab ซึ่งเป็นกลุ่มยาชีววัตถุ (biologic agents) มีส่วนประกอบของโปรตีนที่ทำมาจากหนูร้อยละ 30-35 สามารถกระตุ้นให้ร่างกายเกิดการแพ้ได้เพิ่มขึ้น
3. ขนาดยาและระยะเวลาที่ได้รับยา พบว่าการได้รับยาในขนาดสูงเป็นระยะเวลานานและการได้รับยาเดิมแบบซ้ำ ๆ เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดแพ้ยามากขึ้น
4. สูตรโครงสร้างทางเคมี การได้รับยาที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับยาที่ผู้ป่วยเคยแพ้ ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ดังนั้นแพทย์ต้องมีการประเมินก่อนสั่งการรักษาทุกครั้งว่าผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาหรือไม่ และยาที่ผู้ป่วยจะได้รับนั้นมีสูตรโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับยาที่ผู้ป่วยแพ้หรือไม่
5. วิธีการบริหารยา บทความทบทวนวรรณกรรมบางบทความระบุว่า วิธีการบริหารยาแบบเฉพาะที่มีความเสี่ยงของการแพ้ยาสูงกว่าการให้ยาทางหลอดเลือดดำ การฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ และการให้ยาโดยการกิน ซึ่งเป็นการอ้างอิงจากความเห็นของผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น<sup>10</sup> หลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีอยู่ คือ กรณียาเพนิซิลลินที่เมื่อนำมาใช้เป็นยาสีฟันและน้ำยาบ้วนปากแล้วเกิด contact sensitization จึงอาจสรุปได้เพียงว่าวิธีการบริหารยามีผลต่อการชักนำให้เกิดการแพ้ยาโดยขึ้นกับชนิดของยาร่วมด้วย<sup>11</sup>

ตารางที่ 3 ตัวอย่าง HLA และยาที่มีรายงานการเกิดผื่นแพ้ยาแบบรุนแรง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 6)

ยา	ประเภทการแพ้ยา	HLA Allele	ความชุกของ Allele ในคนเอเชีย	NPV	PPV
Abacavir	Hypersensitivity syndrome	B*57:01	น้อยกว่าร้อยละ 1	ร้อยละ 100	ร้อยละ 55
Allopurinol	SJS/TEN และ DRESS	B*58:01	ร้อยละ 9-11	ร้อยละ 100	ร้อยละ 3
Carbamazepine	SJS/TEN DRESS	B*15:02 A*31:01	ร้อยละ 10-15 ร้อยละ 3	ร้อยละ 100	ร้อยละ 3
Dapsone	DRESS	B*13:01	ร้อยละ 2-20	ร้อยละ 99.8	ร้อยละ 7.8
Nevirapine	DRESS	C*04:01	มากกว่าร้อยละ 10	ร้อยละ 95-97	ร้อยละ 5-27

NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value

## การวินิจฉัย

### 1. การซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

การวินิจฉัยการแพ้ยาจำเป็นต้องอาศัยประวัติที่มีความแม่นยำและเชื่อถือได้ ร่วมกับการตรวจร่างกาย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาหลายชนิดในเวลาเดียวกัน แพทย์ผู้ดูแลควรประเมินว่าปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นนั้นเกี่ยวข้องกับยาที่ผู้ป่วยได้รับหรือไม่ และถ้าเกี่ยวข้องกับยาที่ได้รับ เกิดจากยาตัวใดเพื่อที่ผู้ป่วยจะได้ไม่ถูกเลี้ยงไปให้ยากลุ่มอื่น โดยไม่จำเป็น ดังนั้นการซักประวัติที่ครบถ้วน ครอบคลุมจะมีประโยชน์ในการจำกัดกลุ่มยาที่สงสัยให้แคบลงได้ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1.1 ประวัติที่ควรถาม ได้แก่ ประวัติยาแต่ละชนิดที่ได้รับ รวมถึงวันที่เริ่มและหยุดยา ระยะเวลาที่ได้รับยา ขนาดยาที่ได้ วิธีการบริหารยา ประวัติการได้รับยานั้นมาก่อน ประวัติการแพ้ยาในอดีต ลักษณะอาการหรือผื่นที่เกิดขึ้นเป็นแบบใด ประวัติการได้รับยามีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการหรือไม่ เมื่อได้รับยาชนิดเดิมมีอาการซ้ำหรือไม่ อาการหรือผื่นหายไปเมื่อลดขนาดของยาหรือหยุดยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดอาการหรือไม่ รวมถึงประวัติอื่น ๆ ได้แก่ โรคประจำตัวและยาประจำที่ใช้ เนื่องจากโรคประจำตัวบางโรค เช่น โรคตับหรือโรคไต อาจมีผลต่อขบวนการเมแทบอลิซึมของยา

1.2 การตรวจร่างกายทั่วไป โดยเฉพาะต่อม้ำเหลือง ตับ ม้าม เยื่อเมือกต่าง ๆ ของร่างกาย ผม ขน เล็บ ข้อ และลักษณะของผื่น เช่น รูปร่าง สี ขนาด การกระจายของผื่น

1.3 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ในกรณีที่การซักประวัติและตรวจร่างกายไม่สามารถช่วยวินิจฉัยได้แน่นอน อาจพิจารณาส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยในการวินิจฉัยเพิ่มเติมตามความรุนแรงของผู้ป่วยแต่ละราย ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือด ตรวจปัสสาวะ การทำงานของตับและไต การถ่ายภาพรังสีปอด การตรวจย้อมสีกรัม รวมถึงการเพาะเชื้อแบคทีเรีย ไวรัสและเชื้อรา เพื่อวินิจฉัยแยกโรคอื่น



นอกจากการพยายามระบุยาที่เป็นสาเหตุแล้ว ควรพิจารณาอีกด้วว่าการแพ้ยานั้นมีความรุนแรงจำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วนหรือไม่ โดยมีแนวทางดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 อาการเตือนที่แสดงถึงการแพ้ยาที่เป็นอันตรายถึงชีวิต (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 12)

อาการเตือน	สิ่งที่ควรประเมินเพิ่มเติม	การวินิจฉัย
อาการที่เกิดอย่างเฉียบพลันในหลายระบบโดยเฉพาะระบบทางเดินหายใจ ผิวหนัง และเยื่อเมือก	สัญญาณชีพไม่คงที่ อาการหายใจลำบาก	Anaphylaxis
เหนื่อย หายใจลำบาก พูดไม่ชัด น้ำลายไหล	Stridor	Laryngeal angioedema
ผื่นปวดแสบปวดร้อน ผื่น atypical target การหลุดลอกของเยื่อเมือกมากกว่า 1 ตำแหน่ง	ผิวหนังพอง (blister) และผื่นตุ่มน้ำ (bullae) Nikolsky's sign ได้ผลบวก ค่าครีเอทีนินในเลือดสูงขึ้น การตรวจนับเม็ดเลือดพบเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ	SJS/TEN
ไข้สูงกว่า 38.5°C ผื่นเกินร้อยละ 50 ของพื้นที่ผิวร่างกาย อาการบวมแดงบริเวณใบหน้า (centro-facial edema)	ต่อมน้ำเหลืองโต เม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูงในเลือด ค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้น โปรตีนรั่วในปัสสาวะ	DRESS
เนื้อตาย (necrosis) จ้ำเลือดนูน (palpable purpura)	ค่าครีเอทีนินในเลือดสูงขึ้น โปรตีนรั่วในปัสสาวะ พบระดับ complement ต่ำในเลือด	Vasculitis

## 2. การทดสอบการแพ้ยา

จากการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยเด็กที่มีประวัติแพ้ยาทั้งหมดมีเพียงร้อยละ 10 ที่มีการแพ้ยาจริงจากการทดสอบการแพ้ยา<sup>13</sup> การใช้ประวัติเพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอในการวินิจฉัยการแพ้ยา ดังนั้น ในผู้ป่วยที่สงสัยแพ้ยาควรส่งต่อมาพบแพทย์เฉพาะทางด้านภูมิแพ้ เพื่อทำการทดสอบแพ้ยาต่อไป อย่างไรก็ตามการเลือกวิธีการทดสอบเพื่อวินิจฉัยการแพ้ยาขึ้นกับประเภทของการแพ้ยาว่าเป็นแบบเฉียบพลันหรือไม่เฉียบพลัน (รูปที่ 2)<sup>14,15</sup> ดังนั้นการได้ประวัติอาการแพ้ยาที่ถูกต้อง จะช่วยทำให้แพทย์สามารถเลือกวิธีการทดสอบแพ้ยาได้อย่างเหมาะสม

## 2.1 การทดสอบทางผิวหนัง (skin testing)

เป็นวิธีที่สามารถทำได้รวดเร็ว เริ่มต้นด้วยการทดสอบผิวหนังโดยการสะกิด (skin prick test, SPT) โดยหยดน้ำยาที่ต้องการทดสอบลงบนผิวหนัง แล้วใช้เข็มสะกิดบนผิวหนัง อ่านผลของตุ่มนูน (wheal) และผื่นแดง (flare) ภายใน 15 นาที หากผลการทดสอบเป็นบวกให้หยุดทำการทดสอบ แสดงว่าผู้ป่วยมี IgE ที่จำเพาะต่อยา ซึ่งมีความเป็นไปได้สูงที่จะแพ้ยา ดังนั้น การทดสอบนี้จึงใช้กับผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้กับ type I hypersensitivity ตาม Gell and Coombs classification แต่หากผลการทดสอบเป็นลบ ให้ทำการทดสอบต่อโดยวิธีการฉีดสารหรือยา เข้าในชั้นผิวหนัง (intradermal test, IDT) โดยหากต้องการวินิจฉัยการแพ้ยาแบบเฉียบพลันจะอ่านผลหลังฉีดสาร ประมาณ 15-20 นาที แต่หากต้องการวินิจฉัยการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันจะอ่านผลหลังฉีดที่ 48-72 ชั่วโมง (delayed reading)

การแพ้ยาที่ต้องการทดสอบที่ผิวหนัง (patch test) การทดสอบด้วยวิธีนี้จะทำในกรณีผู้ป่วยที่สงสัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน โดยพบว่าการทำ patch test มีประโยชน์ในการตรวจการแพ้ยาแบบ MPE, AGEP และ DRESS แต่มีประโยชน์น้อยใน SJS/TEN โดยมีรายงานความไวในการวินิจฉัย DRESS ร้อยละ 32-64 ซึ่งสูงกว่าผื่นแพ้ยาแบบรุนแรงชนิดอื่น ๆ<sup>16</sup> ถึงแม้ว่าการทดสอบทางผิวหนังด้วยวิธี IDT จะให้ความไวในการวินิจฉัยมากกว่า patch test แต่พบมีรายงานการกำเริบของอาการแพ้ยาเมื่อทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธี IDT ดังนั้นจึงนิยมใช้ patch test เนื่องจากมีความปลอดภัยสูงและเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงต่ำ<sup>17</sup>

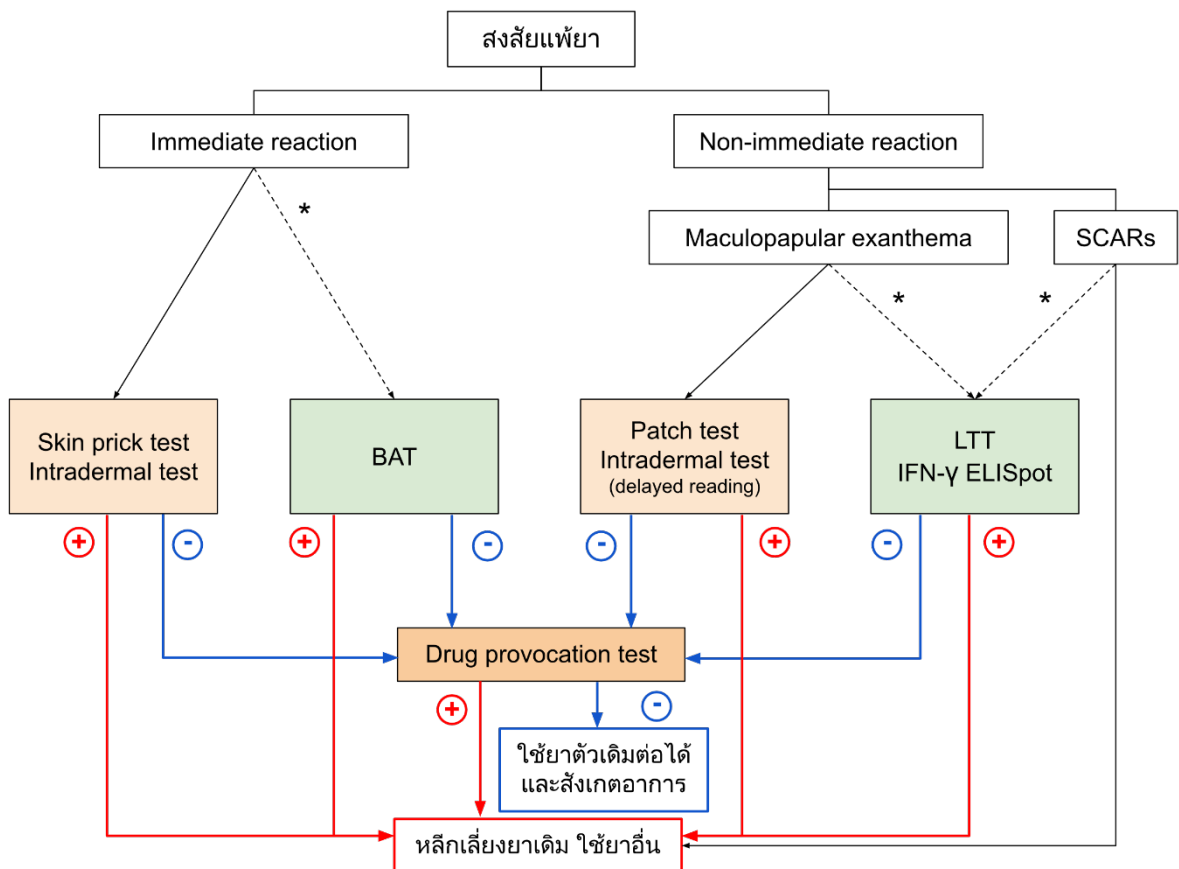
ข้อจำกัดของการทดสอบทางผิวหนัง ได้แก่ การแพ้ยาบางชนิดเกิดจากการแพ้เมทาบอลิท์ของยามากกว่า การแพ้สารตั้งต้น ดังนั้นหากไม่ได้นำเมทาบอลิท์มาทำการทดสอบ อาจได้ผลลบลง นอกจากนี้ยาบางชนิดที่นำมาทดสอบสามารถเกิดการระคายเคืองของผิวหนัง ทำให้เกิดผลลบลงได้เช่นกัน

## 2.2 การทดสอบการแพ้ยาทางห้องปฏิบัติการ

ได้แก่ การส่งตรวจ basophil activation test (BAT) สำหรับอาการที่สงสัยแพ้ยาแบบเฉียบพลัน การส่งตรวจ lymphocyte transformation test (LTT) ซึ่งเป็นการตรวจวัดการเพิ่มจำนวนของ T lymphocyte เมื่อถูกกระตุ้นด้วยยาที่จำเพาะ และการส่งตรวจหา drug-specific interferon-gamma releasing cells โดยการ ใช้ enzyme-linked immunospot assay (ELISpot) สำหรับอาการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน โดยทดสอบการแพ้ยาทางห้องปฏิบัติการเหล่านี้พบว่า เป็นวิธีที่มีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยการแพ้ยา และสามารถช่วยเลี่ยงความเสี่ยงจากการเกิดอาการแพ้ยาเมื่อทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนัง อย่างไรก็ตามสถานที่ที่สามารถทำการส่งตรวจยังมีจำกัด และความไวในการวินิจฉัยการแพ้ยาขึ้นกับประเภทของการแพ้ยา ชนิดของยาที่สงสัย และระยะเวลาที่ทำการส่งตรวจหลังจากเกิดอาการ ดังนั้น พิจารณาให้ทำการส่งตรวจในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูง ไม่สามารถทำการทดสอบแพ้ยาทางผิวหนังได้ หรือกรณีสงสัยแพ้ยาแบบรุนแรง<sup>18</sup>

### 2.3 การทดสอบโดยการให้ยาซ้ำ (drug provocation test, DPT)

การทำทดสอบวิธีนี้ถือเป็นการทดสอบมาตรฐาน (gold standard) สำหรับยืนยันว่าผู้ป่วยมีปฏิกิริยาแพ้ยานั้นจริงหรือไม่ การทำ drug provocation test แบบ graded challenge คือ การค่อย ๆ ให้ยาแก่ผู้ป่วยทีละน้อยอย่างระมัดระวังจนถึงขนาดยาที่ใช้ในการรักษาในระยะเวลาที่กำหนด แต่เนื่องจากวิธีนี้ถือเป็นการทดสอบที่มีความเสี่ยง ดังนั้นควรทำในโรงพยาบาลที่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและพยาบาลดูแลอย่างใกล้ชิด และห้ามทดสอบในผู้ป่วยที่มีอาการแพ้แบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรง (SCARs) ได้แก่ AGEP, DRESS และ SJS/TEN



\* พิจารณาส่งตรวจกรณีผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูง ประวัติอาการแพ้รุนแรง หรือ ไม่สามารถทำการทดสอบทางผิวหนังได้  
BAT, basophil activation test; ELISpot, enzyme-linked immunospot

รูปที่ 2 แนวทางการส่งตรวจเพิ่มเติมกรณีสงสัยแพ้ยา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 14, 15)

## การดูแลรักษา

การรักษาผู้ป่วยที่สงสัยแพ้ยาขึ้นกับอาการและความรุนแรงที่เกิดขึ้น โดยหลักการรักษาเบื้องต้น ได้แก่ การหยุดยาที่สงสัยร่วมกับการรักษาตามอาการและเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อน

### 1. การหยุดยาที่สงสัย

ควรพิจารณาหยุดยาที่สงสัยทุกตัวทั้งหมดไปก่อน และพิจารณาให้ยาทางเลือกอื่นทดแทนหากจำเป็น โดยวิธีนี้ถือเป็นการรักษามาตรฐานและสามารถช่วยวินิจฉัยการแพ้ยาได้อีกด้วย เนื่องจากอาการแพ้ยาโดยเฉพาะแบบเฉียบพลันมักจะดีขึ้นภายในเวลา 24 ชั่วโมงหลังหยุดยาที่แพ้ แต่ถ้ามีอาการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน อาการมักจะหายช้า อาจต้องใช้เวลาราว 1-2 สัปดาห์ขึ้นไปแม้ว่าจะหยุดให้ยาที่เป็นสาเหตุแล้วก็ตาม

### 2. Desensitization

หากไม่สามารถหลีกเลี่ยง และจำเป็นต้องใช้ยานั้นในการรักษา ควรปรึกษาแพทย์เฉพาะทางด้านภูมิแพ้ เพื่อช่วยประเมินว่าผู้ป่วยแพ้ยาตัวนั้นหรือไม่ตามรูปที่ 2 หากยืนยันว่าเป็นการแพ้ยาอาจพิจารณาให้ยาตัวนั้นด้วยวิธี desensitization ซึ่งจะเริ่มให้ยาจากขนาดน้อยมากและค่อย ๆ เพิ่มปริมาณอย่างช้า ๆ ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่ตอบสนองต่อยาที่แพ้ชั่วคราว ผู้ป่วยจึงสามารถได้รับยานั้นโดยไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้รุนแรง อย่างไรก็ตามการให้ยาดังนี้ต้องทำในสถานพยาบาลที่มีบุคลากรผู้เชี่ยวชาญ เนื่องจากยังมีโอกาสเกิดอาการแพ้ยาได้ และถึงแม้หลังจากให้ยาครบโดยที่ผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติไม่ได้ถือว่าผู้ป่วยไม่แพ้ยาชนิดนั้น สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ยารุนแรง เช่น SJS/TEN ถือเป็นข้อห้ามในการให้ยาที่แพ้ด้วยวิธี desensitization

### 3. การรักษาตามอาการ ขึ้นอยู่กับอาการที่แพ้และภาวะแทรกซ้อนตามระบบต่าง ๆ

#### 3.1 การแพ้ยาแบบเฉียบพลัน

- กรณีผื่นลมพิษ รักษาด้วยการให้ยาด้านฮีสตามีน แต่ในกรณีที่มีอาการแพ้เล็กน้อย อาจใช้การสังเกตอาการโดยไม่จำเป็นต้องให้ยา เนื่องจากอาการมักดีขึ้นได้เองหลังหยุดยาที่แพ้

- กรณี anaphylaxis ให้พิจารณารักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยที่มีการแพ้ชนิดรุนแรง<sup>19</sup> โดยการให้อะดรีนาลีน (1:1000) ในขนาด 0.01 มก./กก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อบริเวณกึ่งกลางต้นขาด้านนอก (mid-antrolateral thigh) และหากอาการไม่ดีขึ้นสามารถให้อะดรีนาลีนซ้ำได้ทุก 10-15 นาที ร่วมกับการให้ยาด้านฮีสตามีนและยาสเตียรอยด์ พิจารณาให้ยาพ่นขยายหลอดลมหากผู้ป่วยหายใจเสียงหวีด และให้สารน้ำอย่างเพียงพอหากมีความดันโลหิตต่ำ

#### 3.2 การแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน

- กรณีผื่นแพ้ยาไม่รุนแรง เช่น MPE อาจพิจารณาใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดทาและรักษาตามอาการ เช่น ยาด้านฮีสตามีนหรือสารที่ให้ความชุ่มชื้นกับผิวหนัง (emollients)

- กรณีผื่นแพ้ยารุนแรง ได้แก่

- AGEP อาจใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดทา หากมีอาการคันและอักเสบของผิวหนัง
- DRESS ให้ยาสเตียรอยด์ชนิดกินขนาดเทียบเท่าเพรดนิโซโลน 1-2 มก./กก./วัน<sup>20</sup> และค่อย ๆ ลดยาลงหากอาการแพ้ดีขึ้น ร่วมกับการเฝ้าระวังอาการแพ้ยากำเริบหลังลดยาสเตียรอยด์
- SJS/TEN การรักษาที่จำเพาะในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน จากการศึกษาย้อนหลังพบว่า การให้ยาสเตียรอยด์ในระยะแรกช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้ อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังในการใช้ เนื่องจากอาจทำให้เกิดการติดเชื้อแทรกซ้อนร่วมด้วย นอกจากนี้มีรายงานการใช้ intravenous immunoglobulin (IVIG) ในการรักษา TEN พบว่าช่วยลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลได้ แต่มีค่าใช้จ่ายสูง<sup>21</sup> ดังนั้น การรักษาตามอาการยังคงมีความสำคัญมากในผื่นแพ้ยากลุ่มนี้ โดยหากมีการหลุดลอกของผิวหนังมาก ควรแยกผู้ป่วยไว้ในห้องแยก หรือส่งตัวไปรักษายังโรงพยาบาลที่มี ICU หรือ Burn unit โดยใช้หลักการรักษาเดียวกันกับผู้ป่วยที่มีแผลไฟไหม้ คือ การให้สารน้ำ สารอาหารและเกลือแร่ทดแทนที่เหมาะสม เฝ้าระวังและรักษาการติดเชื้อแทรกซ้อน ร่วมกับการให้ยาเร่งขับปัสสาวะและทำความสะอาดแผลด้วยวิธีปลอดเชื้อ

## แนวทางการป้องกัน

ขั้นตอนที่ควรทำเพื่อลดอุบัติการณ์แพ้ยาซ้ำ ได้แก่

1. ออกบัตรแพ้ยา โดยระบุอาการ วันที่ และชื่อยาที่แพ้
2. ให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย หรือญาติให้เข้าใจเมื่อเกิดอาการที่สงสัยแพ้ยา โดยแนะนำให้ถ่ายรูปผื่น และเก็บตัวยา หรือสลากยาที่สงสัยว่าแพ้ให้แพทย์ประเมิน
3. สอบถามประวัติการแพ้ยาของผู้ป่วยทุกครั้งก่อนที่จะให้ยา และหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ผู้ป่วยแพ้ รวมถึงยาที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมีเหมือนยาที่ผู้ป่วยแพ้
4. ตรวจ HLA ก่อนให้ยาบางชนิด เนื่องจากสามารถทำนายโอกาสเกิดการแพ้ยาแบบรุนแรงได้ โดยปัจจุบันแนะนำให้มีการส่งตรวจ HLA-B\*15:02 ก่อนเริ่มยา carbamazepine ในผู้ป่วยทุกราย

## สรุป

การแพ้ยามีความสำคัญ โดยเฉพาะการแพ้ยาชนิดรุนแรง การซักประวัติอย่างละเอียดร่วมกับการพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมสามารถช่วยวินิจฉัยการแพ้ยาได้ หากผู้ป่วยมีอาการที่สงสัยแพ้ยา ควรหลีกเลี่ยงยาตัวที่สงสัยก่อน และใช้ยาทางเลือกอื่นทดแทน หากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย หรือมีประวัติการแพ้ยาควรออกบัตรแพ้ยาให้ผู้ป่วย และรายงานการแพ้ยาต่อเภสัชกร เพื่อบันทึกเป็นข้อมูลของโรงพยาบาล ซึ่งจะเป็นการช่วยสร้างความปลอดภัยในการดูแลผู้ป่วยต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Dona I, Caubet JC, Brockow K, et al. An EAACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. *Clin Transl Allergy* 2018; 8: 16.
2. Nguyen DV, Vidal C, Chu HC, van Nunen S. Human leukocyte antigen-associated severe cutaneous adverse drug reactions: from bedside to bench and beyond. *Asia Pac Allergy* 2019; 9: e20.
3. Jirapongsananuruk O, Bunsawansong W, Piyaphanee N, Visitsunthorn N, Thongngarm T, Vichyanond P. Features of patients with anaphylaxis admitted to a university hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 157-62.
4. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 684-700.
5. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-37.
6. Solensky R, Phillips EJ. Drug allergy. In: Burks AW, Holgate ST, O’Hehir RE, et al., editors. *Middleton’s Allergy: Principles and Practice*. 9th ed. China: Elsevier Inc; 2020. p. 1261-81.
7. Joint Task Force on Practice P, American Academy of Allergy A, Immunology, et al. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 259-73.
8. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol* 2005; 23: 171-81.
9. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* 1984; 100: 663-71.
10. Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998; 316: 1511-4.
11. Adkinson NF, Jr. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 567-72.
12. Bircher AJ. Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209: 201-7.
13. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 191-8.

14. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016; 71: 149-61.
15. Mayorga C, Fernandez TD, Montanez MI, Moreno E, Torres MJ. Recent developments and highlights in drug hypersensitivity. *Allergy* 2019; 74: 2368-81.
16. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, et al. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 66-73.
17. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005; 209: 209-16.
18. Srinoulprasert Y, Rerkpattanapipat T, Sompornrattanaphan M, Wongsas C, Kanistanon D. Clinical value of in vitro tests for the management of severe drug hypersensitivity reactions. *Asia Pac Allergy* 2020; 10: e44.
19. คณะทำงานเพื่อการรักษาและป้องกันการแพ้ชนิดรุนแรงแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยที่มีการแพ้ชนิดรุนแรง พ.ศ. 2560.
20. Knowles SR, Shear NH. Recognition and management of severe cutaneous drug reactions. *Dermatol Clin* 2007; 25: 245-53, viii.
21. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, et al. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 514-22.