

การแพ้ยาต้านจุลชีพกลุ่ม beta-lactam

มงคล เหล่าอารยะ, พ.บ.

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Beta-lactam เป็นยาต้านจุลชีพสำหรับรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่มที่ใช้บ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติจะพบผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา beta-lactam ได้บ่อย และมักจะต้องหยุดการใช้ยาในกลุ่มนี้ การวินิจฉัยการแพ้ยาที่ผิดพลาดโดยอาศัยจากประวัติเพียงอย่างเดียว นำไปสู่ปัญหาการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม มีราคาแพงขึ้น ประสิทธิภาพลดลง ผลข้างเคียงมากขึ้น และอาจทำให้เกิดปัญหาจุลชีพดื้อยาได้ พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา beta-lactam มากถึงร้อยละ 90 หากได้รับการตรวจยืนยันเพื่อวินิจฉัยการแพ้ยาอย่างเหมาะสมแล้ว จะสามารถกลับมาใช้ยาได้อย่างปลอดภัย วัตถุประสงค์ของบทความนี้เพื่อรวบรวมหลักฐานเชิงประจักษ์สำหรับเป็นแนวทางในการประเมินผู้ป่วยที่แพ้ยา beta-lactam ในเวชปฏิบัติ **เชียงใหม่เวชสาร 2557;53(4):193-209.**

คำสำคัญ: beta-lactam, penicillin, cephalosporin, การแพ้ยา อาการไม่พึงประสงค์จากยา

นับตั้งแต่ penicillin ถูกค้นพบว่ามีฤทธิ์ต้านจุลชีพครั้งแรกโดย Sir Alexander Fleming ในปี ค.ศ. 1928 ได้ถูกนำมาสกัดแยกและใช้เป็นยาอย่างกว้างขวางทั่วโลกตั้งแต่ช่วง ค.ศ. 1940 เป็นต้นมา จนถึงปัจจุบันยา penicillin และ cephalosporin ซึ่งอยู่ในกลุ่ม beta-lactam ถือเป็นยาต้านจุลชีพกลุ่มที่มีการใช้มากที่สุดในโลก ในประเทศสหรัฐอเมริกา มีตัวเลขการใช้ยาในกลุ่มนี้ประมาณร้อยละ 60 ของปริมาณยาต้านจุลชีพทั้งหมด^[1] และจากรายงานการแพ้ยาในทวีปยุโรป (the Allergy Vigilance Network of the European) ในช่วงปี ค.ศ. 2002-2010 พบว่าการแพ้ยาอย่างรุนแรงที่ทำให้เกิด anaphylaxis ร้อยละ 42.6 เกิดจากยา penicillins, amoxicillin และ cephalospo-

rins^[2] สำหรับประเทศไทยเนื่องจากกระบบรายงานการแพ้ยายังไม่เป็นเครือข่ายเดียวกันทั่วประเทศ อุบัติการณ์การแพ้ยาจึงยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จากการศึกษาในโรงพยาบาลศิริราชและโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า พบว่ายาในกลุ่ม beta-lactam เป็นยาที่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์สูงที่สุด^[3,4] คาดได้ว่าในโรงพยาบาลแห่งอื่นในประเทศไทย ยาในกลุ่มดังกล่าวก็น่าจะเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยเช่นเดียวกัน

การที่แพทย์ได้รับแจ้งจากผู้ป่วยว่าแพ้ยา penicillin เป็นสิ่งที่พบได้ประจำในเวชปฏิบัติ ผู้ป่วยในประเทศสหรัฐอเมริกาประมาณร้อยละ 10 แจ้งต่อแพทย์ว่าแพ้ยา penicillin ทำให้แพทย์ต้องเลี่ยงไปใช้ยาในกลุ่มอื่น จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ป่วย

กลุ่มนี้ส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 90 หากได้รับการตรวจประเมินอย่างเหมาะสม สามารถใช้ยา penicillin ได้อย่างปลอดภัย^[1,5-8] แต่ปัญหาที่พบคือแนวทางปฏิบัติและการเลือกใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรทำอย่างไร พบว่าแพทย์ส่วนใหญ่มักไม่มีความมั่นใจในการประเมินและเลือกใช้ยาก่อนหน้านี้ที่เพียงพอ^[6] ซึ่งหากเลือกยาในการรักษาไม่เหมาะสมอาจนำมาสู่การรักษาที่ไม่มีประสิทธิภาพ ค่าใช้จ่ายในการรักษาที่เพิ่มสูงขึ้นโดยไม่จำเป็น และที่สำคัญคือ อาจนำไปสู่ปัญหาการดื้อยาของจุลชีพซึ่งมีรายงานที่เพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ ในปัจจุบัน^[1,7-9]

บทความนี้จึงเป็นการทบทวนวรรณกรรม หลักฐานเชิงประจักษ์ และแนวปฏิบัติที่สำคัญ^[5,10-14] ที่เกี่ยวข้อง โดยเน้นที่ยา beta-lactam ที่ใช้บ่อย คือ penicillin และ cephalosporin เพื่อเป็นความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์ในการนำไปใช้ในเวชปฏิบัติที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทยต่อไป

ความหมายและการจำแนกการแพ้ยา

Drug hypersensitivity reaction (DHR) เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยา ซึ่งไม่ขึ้นกับขนาด คาดการณ์ไม่ได้ จากการใช้ยาในขนาดที่แนะนำให้ใช้ปกติ จัดเป็น type B adverse drug reactions ตามองค์การอนามัยโลก โดยมักมีอาการแสดงที่คล้ายคลึงกับอาการทางภูมิแพ้ ซึ่งมีกลไกการเกิดได้หลากหลาย แต่หากเกิดจากการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน (immunological reaction) จะเรียกว่า การแพ้ยา (drug allergy) ในทางปฏิบัติการพิสูจน์ว่าการอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหรือไม่นั้น อาจไม่สามารถทำได้ในทุกกรณี จึงมีคำแนะนำให้ใช้คำว่า DHR จะครอบคลุมมากกว่า^[11]

สำหรับการจำแนก DHR ตามกลไกการเกิดตาม Gell and Croombs เป็น 4 กลุ่ม มีการใช้อย่างแพร่

หลายเป็นเวลานาน แต่เนื่องจากการแบ่งดังกล่าวนำไปสู่ความสับสน ยุ่งยาก และอาจไม่สามารถนำไปช่วยในเวชปฏิบัติได้จริง ในปัจจุบันคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก^[15] แนะนำให้แบ่ง DHR ออกเป็น 2 กลุ่ม ตามระยะเวลาการเกิดอาการ (onset of reactions) คือ

1. แบบเฉียบพลัน (immediate reaction) อาการแสดงเกิดภายหลังการได้รับยา 1 ชั่วโมง อาการแสดงดังกล่าวเป็นอาการแสดงของ type 1 hypersensitivity ของ Gell and Croombs คือ ผื่นลมพิษ (urticaria) angioedema หรือ อาจมีอาการแสดงที่ระบบอื่นร่วม เช่น หลอดลมตีบ (bronchospasm) ปวดท้อง อาเจียนท้องเสีย ความดันโลหิตต่ำหมดสติ ที่เรียกว่า anaphylaxis ได้ กลไกการเกิดสามารถอธิบายได้อย่างชัดเจนว่าผ่านทาง immunoglobulin E (IgE)

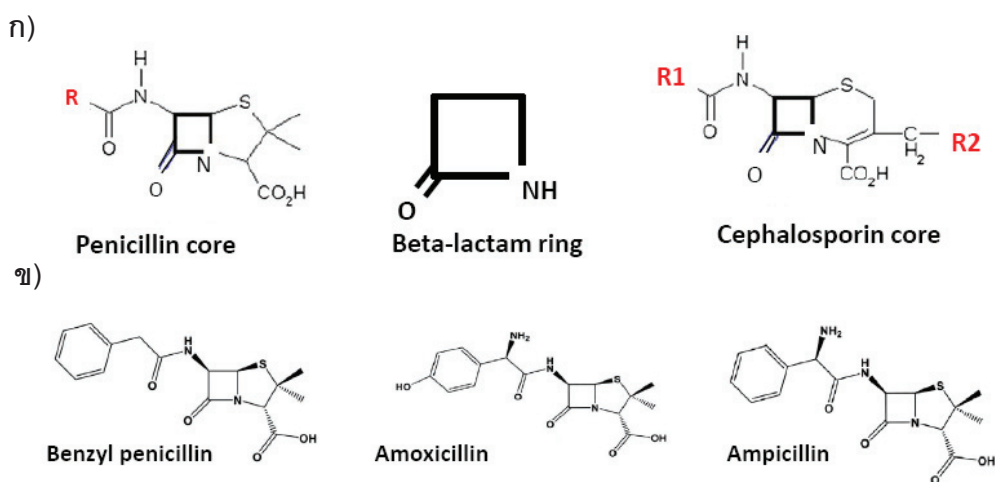
2. แบบไม่เฉียบพลัน (non-immediate reaction) อาการแสดงเกิดภายหลังการได้รับยามากกว่า 1 ชั่วโมง อาจเป็นหลายวัน อาการแสดงที่พบได้บ่อยที่สุด คือ การเกิดผื่นแบบ maculopapular และผื่นลมพิษที่เกิดช้า (delayed urticaria) นอกจากนั้นยังเกิดในรูปแบบผื่นอื่น ๆ เช่น fixed drug eruption, vasculitis, toxic epidermal necrolysis (TEN), Stevens-Johnson syndrome (SJS), drug reaction with eosinophilia with systemic symptoms (DRESS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) ซึ่งการมีผื่นกลุ่มดังกล่าวอาจเกิดร่วมกับความผิดปกติของการทำงานของอวัยวะภายในร่างกาย เช่น การเกิดตับอักเสบ ไตวาย ปอดอักเสบ ซีด เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ กลไกการเกิดมักไม่แน่ชัด บางส่วนอาจอธิบายว่าเป็นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันผ่านทาง T-cell (type 4 hypersensitivity)

ความรู้เบื้องต้นทางเภสัชวิทยา

ยาในกลุ่ม beta-lactam ประกอบด้วย penicillin, aminopenicillin, cephalosporin, carbapenem, monobactam และ beta-lactamase inhibitor ยาในกลุ่มนี้มีลักษณะทางโครงสร้างที่สำคัญที่เหมือนกันคือ beta-lactam ring ซึ่งเป็น heteroatomic ring ที่ประกอบด้วย cyclic amide 1 ตัว ที่จับกับ carbon atom 3 ตัว จะเรียกว่าเป็น penicillin หาก beta-lactam ring นั้นจับกับ 5-member thiazodine ring ที่หมู่ amide จะจับอยู่กับ R-side ซึ่งการปรับเปลี่ยน R-side ดังกล่าว นำไปสู่การพัฒนาในกลุ่มนี้ให้มีคุณสมบัติขึ้น เป็น aminopenicillins เช่น amoxicillin และ ampicillin ได้ (รูปที่ 1) ยาในกลุ่ม beta-lactam นี้มีฤทธิ์สำคัญในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) โดยการจับกับเอนไซม์ transpeptidase ซึ่งมีความสำคัญในการเชื่อม peptidoglycan บนผนังเซลล์ ทำให้ผนังเซลล์ของแบคทีเรียเสียไป และยังจับกับ penicillin binding protein ที่เยื่อหุ้มเซลล์ยับยั้งการแบ่งเซลล์ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ และกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์

ตามมา ภายหลังการใช้ยา penicillin ได้ไม่นานก็เกิดรายงานการดื้อยาจากการที่แบคทีเรียสามารถสร้างเอนไซม์ beta-lactamase ย่อย beta-lactam ring ได้ จึงมีการพัฒนายาในกลุ่ม penicillin โดยการปรับโครงสร้างอื่น ๆ อย่างต่อเนื่อง^[7,8]

ในปี ค.ศ. 1945 มีการค้นพบ cephalosporin C จากเชื้อรา cephalosporium แต่ฤทธิ์ด้านแบคทีเรียไม่ดีนัก จนกระทั่งมีการพัฒนาเป็นยาทั้งสังเคราะห์คือ cephalothin ในปี ค.ศ. 1964 ซึ่งยาดังกล่าวนี้นิเวศพัฒนามาจากเชื้อรา penicillium ที่นำมาเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีจาก beta-lactam ring ที่จับกับ 5-member thiazodine ring ใน penicillin เป็นจับกับ 6-member dihydrothiazodine ring แทน (รูปที่ 1) ในการผลิตยาในกลุ่ม cephalosporin ในช่วงแรก ๆ จึงมักปนเปื้อน penicillin แต่ในปัจจุบันการผลิต cephalosporin เป็นการสังเคราะห์เกือบทั้งหมด จึงไม่มีปัญหาการปนเปื้อน เช่นในอดีต มีการดัดแปลงยาในกลุ่ม cephalosporin นี้โดยการเปลี่ยนโครงสร้างที่ตำแหน่ง R1 และ R2 side chain ให้มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและการต้านจุลชีพที่ต่างกันไป^[8,9]



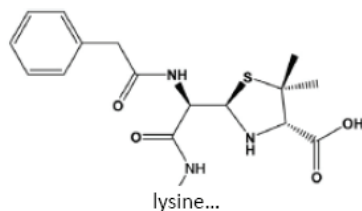
รูปที่ 1. ก) สูตรโครงสร้างของ penicillin ring, beta-lactam ring และ cephalosporin ring ตามลำดับ ข) สูตรโครงสร้างของ benzyl penicillin และ aminopenicillin คือ amoxicillin และ ampicillin ตามลำดับ (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 1,7)

ส่วนโครงสร้างของยา beta-lactam อื่น ๆ ที่ได้รับการพัฒนาต่อมา เช่น carbapenems ประกอบด้วย beta-lactam ring ที่จับกับ 5-member ring ส่วน monobactam มีลักษณะที่ต่างออกไปคือ มีเพียงวงเดียวของ beta-lactam ring ไม่จับกับวงอื่นเลย ส่วนยาในกลุ่ม beta-lactamase inhibitor ที่ใช้บ่อย คือ clavulanic acid นั้น สูตรทางโครงสร้างมี beta-lactam ring แต่ไม่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพด้วยตนเองที่เพียงพอ แต่มีฤทธิ์เป็น competitive inhibitor ของ beta-lactamase ถูกนำมาใช้บ่อยร่วมกับ amoxicillin เพื่อครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียดื้อยาที่สร้าง beta-lactamase ได้^[7,8]

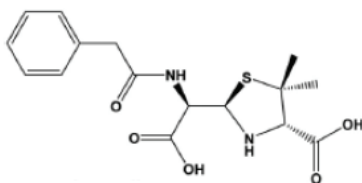
การเปลี่ยนแปลงทางเคมีและกลไกการเกิดการแพ้ยา

ยา penicillin เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะมีการเปลี่ยนแปลงทางเคมีที่เกิดจากการไม่คงตัวของโครงสร้าง beta-lactam ring และ thiazolidine ring ทำให้เกิดการเปิดของวง และ carbonyl group ก็มักจับกับกรดอะมิโนจากโปรตีนในน้ำเหลืองหรือโปรตีนจากเยื่อหุ้มเซลล์ สร้างเป็นพันธะที่แข็งแรงขึ้น พบว่าเมื่อ penicillin เข้าสู่ร่างกายกว่าร้อยละ 95 จะถูก

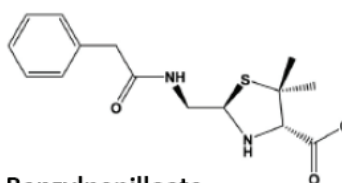
เปลี่ยนแปลงเป็น benzyl penicilloyl และสร้างพันธะกับกรดอะมิโนโดยเฉพาะ lysine เนื่องจากเป็นโมเลกุลภายหลังการเปลี่ยนแปลงในร่างกายที่พบได้บ่อยสุด และเชื่อว่ามีสำคัญในการเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน จึงเรียก benzyl penicilloyl นี้ว่า “major determinant” ส่วนโมเลกุลอื่น ๆ ที่เหลือของ penicillin จะถูกเปลี่ยนโดยกระบวนการ alkaline และ acid hydrolysis เป็นสารโมเลกุลอื่น ๆ คือ benzylpenicilloate, benzylpenilloate และ benzylpenicilloyl-n-propylamine ตามลำดับ เรียกโมเลกุลเหล่านี้รวม ๆ กันว่า “minor determinant mixture (MDM)”^[7,8,16,17] (รูปที่ 2) พบว่า เนื่องจากโมเลกุลของยาส่วนใหญ่มีขนาดเล็กเกินกว่าจะกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ การเปลี่ยนแปลงและการสร้างพันธะกับกรดอะมิโน และโปรตีนดังกล่าวช่วยทำให้ขนาดโมเลกุลที่ทำให้เกิดภูมิแพ้ (allergenic element) มีขนาดใหญ่ขึ้นจนกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้ตอบสนองโดยการสร้าง IgE ที่เป็นกลไกสำคัญในการเกิดอาการแพ้แบบเฉียบพลันได้ เรียกกระบวนการดังกล่าวว่า “haptenization”^[16] ยา penicillin เป็นยาที่ได้รับการ



Benzylpenicilloyl



Benzylpenicilloate



Benzylpenilloate

รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างของ major และ minor determinant ของ penicillin (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 1, 7)

ศึกษาถึง allergenic element อย่างลึกซึ้ง ทำให้ทราบโมเลกุลส่วนใหญ่ที่ทำให้เกิดการแพ้ได้ค่อนข้างชัดเจน ต่างจากยา beta-lactam ตัวอื่น ๆ

ส่วน cephalosporin นั้น พบว่าภายหลังเข้าสู่ร่างกายแล้วก็มีเปลี่ยนแปลงโครงสร้างเช่นเดียวกับ penicillin กล่าวคือมีการเปิดออกของ beta-lactam ring และสร้างพันธะกับกรดอะมิโนหรือโปรตีน แต่ที่แตกต่างคือ cephalosporin determinant เหล่านี้ไม่คงตัว dihydrothiazine ring จะมีการแยกออกเป็นส่วนย่อย ๆ ได้หลายแบบ แต่ที่สำคัญคือ แม้มีการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวแล้ว side chain ที่มีความสำคัญในการบอกลักษณะของยา cephalosporin แต่ละตัวมักจะยังคงตัวอยู่^[1,9] และเชื่อว่า side chain ดังกล่าวเป็น allergenic element ที่สำคัญในการเกิดการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในการเกิด การแพ้ และเป็นตัวช่วยบอกโอกาสการเกิด cross-reactivity ระหว่าง penicillin กับ cephalosporin และระหว่าง cephalosporin ด้วยกันเอง^[1,5,9,18]

กลไกการเกิดการแพ้ยาของระบบภูมิคุ้มกันนั้น ส่วนใหญ่ที่ทราบชัดเจนเป็นการตอบสนองอย่างเฉียบพลันโดยผ่านทาง IgE ที่กระตุ้นให้เกิด degranulation ของ mast cell และ basophil สารเคมีที่หลั่งออกมาจากกระบวนการดังกล่าวเป็นสาเหตุให้เกิดอาการแพ้ยาแบบเฉียบพลัน ส่วนกลไกที่ทำให้เกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน มักไม่ผ่านทาง IgE เชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้นผ่าน T-cell เป็นหลัก มีหลายทฤษฎีที่พยายามอธิบาย ที่สำคัญคือ pharmacological interaction with immune receptor (p-i) concept ที่อธิบายว่า สารก่อภูมิแพ้จากยาบางตัวสามารถกระตุ้น T-cell ได้โดยตรง หรืออาจจับกับโมเลกุล HLA บน antigen presenting cell ที่มีอยู่แล้วได้โดยตรงและสามารถกระตุ้น T-cell ตามมาได้ แม้ทฤษฎีดังกล่าวยังไม่สามารถอธิบายการเกิดการแพ้ยาแบบ non-IgE ได้ทั้งหมด แต่สามารถช่วยตอบ

ได้ว่าเหตุใดพันธุกรรมที่แสดงออกมาในรูป HLA จึงมีผลต่อการแพ้ยาบางชนิดมากขึ้นได้^[11]

การวินิจฉัยการแพ้ยา

1. การประเมินจากประวัติและการตรวจร่างกาย^[5,10,11,19] ประวัติเป็นสิ่งสำคัญในการช่วยประเมินการแพ้ยา ควรซักถึงอาการ และเวลาที่สัมพันธ์กับการได้รับยา อาการป่วยที่พบร่วม ความจำเป็นในการใช้ยาดังกล่าว นอกจากนั้นประวัติการเคยได้รับยากลุ่มดังกล่าวมาก่อน และการพิจารณาผลภายหลังการหยุดยามีการเปลี่ยนแปลงอย่างไรก็มีส่วนช่วยการทบทวนประวัติการใช้ยา ควรซักทั้งยาที่ได้รับจากแพทย์และยาที่ซื้อรับประทานเอง ในบางกรณีที่เป็นการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน เช่น DRESS อาจมีความจำเป็นต้องซักประวัติยาก่อนหน้ามีอาการ 1-2 เดือนด้วย

การตรวจร่างกายก็มีความสำคัญ พบว่าการแพ้ยาส่วนใหญ่มาด้วยอาการและอาการแสดงทางผิวหนัง การตรวจผิวหนังและเยื่อบุโดยละเอียด ประกอบกับการตรวจระบบอื่น เช่น หากเป็นการแพ้ยาแบบเฉียบพลัน มาด้วยผื่นลมพิษ ก็ควรตรวจสัญญาณชีพ โดยเฉพาะวัดความดันโลหิต ฟังเสียงปอด ซึ่งช่วยในการวินิจฉัยและรักษา anaphylaxis ให้ทันท่วงทีได้ ส่วนหากเป็นผื่นที่สงสัย erythema multiforme, SJS, TEN, AGEP หรือผื่นแบบ maculopapular ร่วมกับไข้สูง การประเมินร่างกายครบทุกส่วน และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมมีความสำคัญเนื่องจากภาวะดังกล่าวมีโอกาสเกิดความผิดปกติของอวัยวะภายใน โดยเฉพาะตับ ไต ปอด และระบบเลือด ที่ทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตตามมาได้ อาการทางคลินิกของการแพ้ยาชนิดต่าง ๆ (ตารางที่ 1)

พบว่าประวัติและการตรวจร่างกายมีส่วนช่วยอย่างมากเฉพาะผู้ป่วยกำลังมีอาการอยู่หรือเพิ่งมี

ตารางที่ 1. อาการทางคลินิกของการแพ้ยาชนิดต่าง ๆ

ประเภทของการแพ้ยา	อาการที่สำคัญ	Onset of reaction	อัตราเสียชีวิต
Immediate reaction			
- Urticaria	ผื่นลมพิษ อาจพบร่วมกับ angioedema	<1 ชั่วโมง	ร้อยละ 0
- Anaphylaxis	ผื่นลมพิษ ตัวแดง + angioedema ร่วมกับอาการอื่น ๆ เช่น ความดันโลหิตต่ำ หายใจลำบาก	<1 ชั่วโมง	ร้อยละ 2
Non-immediate reaction			
- Maculopapular eruption	ผื่นแดงชนิด macules หรือ papules กระจายทั่วไป เป็นผื่นแพ้ยาชนิดที่พบบ่อยที่สุด อาจพบร่วมกับไข้ต่ำ ๆ ได้ มักหายได้เองโดยไม่ต้องให้การรักษาในไม่เกิน 1-2 สัปดาห์	6-10 วัน กรณีได้รับยาครั้งแรก แต่อาจสั้นกว่านั้น ภายใน 2-3 วัน หากเคยได้รับยานั้นมาก่อน	ร้อยละ 0
- Drug reaction(rash) with eosinophilia and systemic symptom (DRESS) หรือ drug-induced hypersensitivity syndrome (DHS)	ผื่นชนิด macules, papules หรือ erythroderma มักพบร่วมกับการบวมบริเวณหน้า ผื่นอาจดำเนินต่อไปเป็น exfoliative dermatitis พบร่วมกับไข้สูง ต่อมน้ำเหลืองโต ตับอักเสบ และมี eosinophilia อาจมีข้ออักเสบ ปอดหรือไตอักเสบร่วมด้วยได้	2-6 สัปดาห์ กรณีได้รับยาครั้งแรก แต่อาจสั้นกว่านั้น ภายใน 3-4 วัน หากเคยได้รับยานั้นมาก่อน	ร้อยละ 10
- Acute generalized erythematous pustulosis (AGEP)	ผื่นคล้ายตุ่มหนองชนิด pustules ขึ้นทั่วตัว ร่วมกับมีไข้สูง และ neutrophilia อาจมีการทำงานของไตบกพร่อง	3-5 วัน	ร้อยละ 5
- Steven-Johnson syndrome (SJS) /Toxic epidermal necrolysis (TEN)	มักเริ่มต้นด้วยผื่นแดง macules ที่เจ็บและมีไข้ร่วมด้วย อาจมีผื่นแบบ erythema multiforme ต่อมาจะกลายเป็นตุ่มน้ำ มีผิวหนังลอก Nikolsky sign เป็นบวก มีการอักเสบของเยื่อเมือกโดยเฉพาะที่ตา ช่องปาก และอวัยวะเพศ แยกกันที่พื้นที่ผิวที่มีการหลุดลอกของผิวหนังของ SJS, TEN และ SJS-TEN overlap ที่ร้อยละน้อยกว่า 10, มากกว่า 30 และระหว่าง 10-30 ตามลำดับ มีการสูญเสียน้ำได้สูงจากผิวหนังลอก ไตวาย เม็ดเลือดขาวต่ำ อาจมีการหลุดลอกของเยื่อทางเดินอาหารและทางเดินหายใจร่วมด้วย	7-10 วัน กรณีได้รับยาครั้งแรก แต่อาจสั้นกว่านั้น ภายใน 3-4 วัน หากเคยได้รับยานั้นมาก่อน	ร้อยละ 10 (SJS) ร้อยละ 30 (TEN)

อาการแพ้ยามาไม่นาน แต่ปัญหาที่พบบ่อยกว่าคือ ผู้ป่วยที่มาด้วยประวัติว่าเคยแพ้มานานแล้ว ไม่ทราบเวลาชัดเจน หรือประวัติในเวชระเบียนระบุว่าแพ้ยาก

กลุ่ม beta-lactam แต่ไม่ได้รับการประเมินที่ดีพอ ซึ่งอาจพบได้สูงถึงร้อยละ 10 ของผู้ป่วยทั้งหมด แต่พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้แพ้จริงน้อยกว่าร้อยละ 10^[1,5,7,8] การ

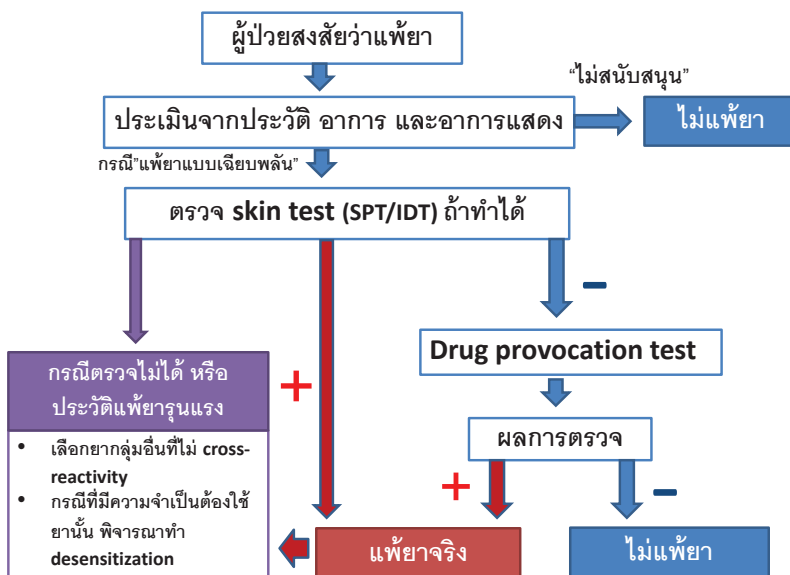
ศึกษาในผู้ป่วยที่ส่งมาจากแพทย์ให้มารับการประเมิน แพ้ยามาที่คลินิกแพ้ยา พบว่าเพียงร้อยละ 3 ที่ตรวจพบ IgE ในเลือด^[20] อีกการศึกษาหนึ่งในผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินแล้วโดยแพทย์มาก่อนและแสดงบนเวชระเบียนว่าแพ้ยา penicillin, amoxicillin หรือ cephalosporin ถูกนำมาประเมินซ้ำโดยการทำ skin test และ drug challenge test พบว่าเพียงร้อยละ 34 เท่านั้นที่มีหลักฐานว่าแพ้จริง^[21] แสดงให้เห็นว่าการประเมินโดยจากประวัติและตรวจร่างกายโดยไม่มีการตรวจเพิ่มเติมอาจไม่เพียงพอ^[1]

2. การตรวจเพิ่มเติม (แผนภูมิการตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยการแพ้ยา แสดงในรูปที่ 3)

2.1 Skin test ได้แก่ skin prick test (SPT) และ intradermal test (IDT) เป็นการตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยการแพ้ยาที่ใช้อย่างแพร่หลาย มีประโยชน์มากในกลุ่มแพ้ยาแบบเฉียบพลัน ที่ผ่าน IgE เพื่อประเมิน sensitization หรือประเมินการมีอยู่ของ specific IgE ต่อยานั้นโดยอ้อม โดยปกติในการประเมินการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันอย่างเฉียบพลัน การตรวจ SPT จะอ่านผลภายหลังสะกิด 20 นาที และหากมี wheal ขนาดมากกว่า 3

มิลลิเมตรจะถือว่าให้ผลบวก ในกรณีที่ทำ SPT แล้วให้ผลลบ จะทำการตรวจ IDT ต่อไป โดยฉีดยา 0.02-0.03 มิลลิลิตร เข้าใต้ผิวหนัง และอ่านผลใน 20 นาที จะแปลว่าให้ผลบวกหากมีขนาด wheal เพิ่มขึ้นมากกว่า 5 มิลลิเมตร^[8,13,14] สิ่งสำคัญที่ควรคำนึงถึงในการตรวจดังกล่าวคือ จะใช้สารประกอบหรือยาใดบ้างในการตรวจ ความเข้มข้นเท่าใด และยาแต่ละตัวที่ตรวจนั้นความน่าเชื่อถือในการแปลผลมากเท่าไร ความเข้มข้นของยาในกลุ่ม beta-lactam ที่แนะนำสำหรับการตรวจ skin test^[14] (ตารางที่ 2)

สำหรับยา penicillin นั้น เป็นที่ทราบชัดเจนถึงกระบวนการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างทางเคมีเมื่อเข้าสู่ร่างกาย การทำ skin test จึงควรใช้ penicillo-lyl-polylysine หรือ major determinant เนื่องจากเป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เกิดการแพ้ นอกจากนั้นยังควรใช้ minor determinant mixture (MDM) และตัวยา benzyl penicillin เองโดยตรง การศึกษาโดย National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID) ประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ penicillin หากได้รับการตรวจ skin test ด้วยสารครบทั้ง 3 ชนิดนี้ ให้ผลเป็น



รูปที่ 3. แนวทางการวินิจฉัยและเลือกยาในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาแบบเฉียบพลัน (กรณีที่ผู้ป่วยได้รับการประเมินแล้วเป็นการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันและไม่รุนแรง อาจพิจารณาทำการตรวจเพิ่มเติมโดยการทำให้ delayed reading intradermal test หรือ patch test ก่อนทำ drug provocation test)

ตารางที่ 2. ความเข้มข้นของยา beta-lactam ที่แนะนำให้ใช้เพื่อตรวจ skin test (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 14)

ชื่อยา	skin prick test	Intradermal test	patch test
Penicilloyl-polylysine	5x10 ⁻⁵ mM	5x10 ⁻⁵ mM	ไม่แนะนำ
Minor determinant mixture	2x10 ⁻² mM	2x10 ⁻² mM	ไม่แนะนำ
Benzylpenicillin	10,000 UI	10,000 UI	5%
Amoxicillin	20 mg/mL	20 mg/mL	5%
Ampicillin	20 mg/mL	20 mg/mL	5%
Cephalosporins	2 mg/mL	2 mg/mL	5%

ลบ สามารถให้ยา penicillin ต่อไปได้อย่างปลอดภัย มากกว่าร้อยละ 99 ส่วนที่เหลืออาจยังมีปัญหาบ้าง แต่เป็นเพียงผื่นไม่รุนแรงเท่านั้น^[22] จึงเป็นที่มาของ แนวปฏิบัติโดยทั่วไปในประเทศสหรัฐอเมริกาว่า ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา penicillin ที่ไม่รุนแรง หากตรวจเพิ่มเติมด้วย skin test แล้วให้ผลลบ สามารถให้ยา penicillin ได้อย่างปลอดภัย^[5,22] และจนถึง ปัจจุบันยังไม่มีรายงานว่าหากผู้ป่วยตรวจ skin test ให้ผลลบแล้ว มีการให้ยาต่อจะมีอาการแพ้ที่รุนแรงเลย^[7,8] แต่ต่อมาเนื่องจาก MDM เป็นสารที่เก็บรักษายาก ไม่คงตัวหลังผสมแล้ว จึงไม่มีจำหน่าย เป็นชุดตรวจสำเร็จรูปทางการค้าในสหรัฐอเมริกา แต่ยังมีจำหน่ายอยู่ในยุโรป การตรวจ skin test ในสหรัฐอเมริกาจึงยังมีเพียงแค่การตรวจ major determinant และ benzyl penicillin เท่านั้น ซึ่งอาจทำให้ไม่สามารถวินิจฉัยผู้ป่วยที่ให้ผลบวกต่อ MDM เพียงอย่างเดียวซึ่งมีประมาณร้อยละ 10-20 ได้^[8] แต่จากการศึกษาในผู้ป่วย 215 ราย ที่มีประวัติแพ้ penicillin แต่ให้ผลลบต่อ skin test ด้วย benzyl penicillin และ major determinant เมื่อนำมาทำ oral challenge แล้วพบว่าเพียงร้อยละ 5 เท่านั้น ที่มีอาการทางผิวหนังและทั้งหมดไม่รุนแรง^[23] ซึ่งตัวเลขใกล้เคียงกับการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ MDM ร่วมด้วย ทำให้ในแนวปฏิบัติของ

ประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำการใช้เพียง major determinant และ benzyl penicillin โดยไม่มี MDM ก็เพียงพอในการวินิจฉัยการแพ้ยา penicillin^[5,8] ส่วนในประเทศไทยนั้นการวินิจฉัยยังมีปัญหาอยู่มาก เนื่องจากโรงพยาบาลส่วนใหญ่ไม่สามารถหาได้ทั้ง major และ minor determinant เนื่องจากประมาณเกือบร้อยละ 75 ของผู้ที่แพ้ยา penicillin ให้ผล skin test บวกต่อ major determinant โดยผลต่อ benzyl penicillin เป็นลบ^[5] การทำ skin test ด้วย benzyl penicillin เพียงอย่างเดียวจึงไม่เพียงพอในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่แพ้ยา penicillin การทำ skin test ในประเทศไทย เมื่อให้ผลลบแล้วต่อยังคงแนะนำให้ทำ drug challenge test จึงควรทำด้วยความระมัดระวัง ควรเลือกทำเฉพาะในผู้ป่วยจากประวัติการแพ้ยาที่ไม่รุนแรงหรือผู้ป่วยที่มีประวัติไม่ชัดเจนเท่านั้น เนื่องจากโอกาสที่เกิดการแพ้จริง และเกิดผลข้างเคียงจากการทำ drug challenge test ต่ำ ส่วนผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยารุนแรง เช่น anaphylaxis อาจพิจารณาเปลี่ยนเป็นยาที่ปลอดภัยไปเลย หรือหากจำเป็นต้องใช้ก็ควรทำ desensitization ก่อน^[5]

ปัจจุบันมีการใช้ยา aminopenicillin คือ amoxicillin และ ampicillin เพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ และแทบจะทดแทนยา penicillin ในรูปแบบรับประทาน พบว่ายาในกลุ่มนี้ทำให้เกิดการแพ้โดยเฉพาะอาการผื่นได้

โดยอาจเกิดจากการแพ้ side chain และไม่ได้แพ้ beta-lactam โดยตรง การศึกษาในยุโรปพบว่าการแพ้ amoxicillin เพียงอย่างเดียวโดยไม่แพ้ penicillin สูง จึงมีคำแนะนำให้ตรวจ skin test ต่อทั้ง major และ minor determinant, benzyl penicillin, amoxicillin และยาในกลุ่ม beta-lactam ที่สงสัย ในผู้ป่วยที่สงสัยแพ้ยา beta-lactam ทุกยา^[14] แต่ในทางกลับกัน การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาไม่พบผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ penicillin และให้ผลบวกต่อยา amoxicillin เลย^[24] การตรวจด้วย amoxicillin จึงไม่ได้แนะนำให้ทำในผู้ป่วยทุกราย ส่วนในประเทศไทยนั้นเนื่องจากการใช้ amoxicillin อย่างกว้างขวาง และมีผู้ให้ประวัติแพ้บ่อย การตรวจด้วย amoxicillin ดังกล่าวจึงน่าจะได้รับการพิจารณารวมอยู่ด้วย ส่วนในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาผสม amoxicillin/clavulanic acid ที่มีรายงานเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ ในต่างประเทศ ว่ามีการแพ้ยา clavulanic acid เพียงอย่างเดียวโดยไม่แพ้ยา amoxicillin ได้^[25] กรณีดังกล่าว ควรตรวจ skin test ต่อทั้ง amoxicillin เดี่ยว ๆ และยาผสม amoxicillin/clavulanic acid (เนื่องจากไม่มี clavulanic acid เดี่ยว ๆ ในท้องตลาด)^[13]

สำหรับยา cephalosporin เนื่องจาก allergic determinant ยังมีการศึกษาไม่กว้างขวาง เท่า penicillin และส่วนใหญ่ไม่คงตัว จึงมีเฉพาะการตรวจด้วยยาที่เป็นสาเหตุเท่านั้น มีการศึกษาถึงความเข้มข้นของยาที่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการตรวจวินิจฉัยด้วย skin test ซึ่งควรเป็นขนาดความเข้มข้นสูงที่สุดที่ไม่ระคายเคืองผิวที่ทำให้เกิดผลลบลงในคนที่ไม่แพ้ (non-irritating dose) และสามารถแยกผู้ที่ sensitize ต่อยาที่เป็นสาเหตุได้ ความเข้มข้นที่แนะนำนำมาใช้ตรวจ^[14] (ตารางที่ 2) มาจากการศึกษาของ Romano และคณะ ในอาสาสมัครที่แข็งแรง ไม่มีประวัติแพ้ยา 40 คน^[26] พบว่าความเข้มข้นของ cephalosporin ใน normal saline 2 มก./มล.

ไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนังทั้งการตรวจแบบ SPT และ IDT และในผู้ที่มีผลบวกสามารถแยกผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาแบบเฉียบพลัน 29 ใน 30 รายได้^[27] การศึกษาถึง sensitivity และ specificity ของ skin test ต่อยากลุ่ม cephalosporin ให้ผลที่แตกต่างกันมาก ขึ้นกับชนิดของยา และกลุ่มประชากรที่นำมาศึกษา มีการศึกษาหนึ่งที่แสดงว่าการทำ skin test ต่อ cephalosporin มีประโยชน์มากในการแยกผู้ป่วยที่ไม่ได้แพ้ยา โดยมี negative predictive value สูงถึงร้อยละ 82^[28] แต่อย่างไรก็ตาม การตรวจสำหรับยาในกลุ่มนี้ยังต้องศึกษาเพิ่มเติมอีกมาก ข้อพิจารณาอีกประการหนึ่งสำหรับการตรวจด้วยยา cephalosporin พบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งมาด้วยการแพ้ยาชนิดรับประทาน จึงอาจมีปัญหาในการใช้ยาเพื่อนำมาตรวจ IDT มีคำแนะนำว่าสามารถนำยาชนิดรับประทานมาผสมให้อยู่ในรูปแบบและความเข้มข้นที่เหมาะสมแล้วนำมาทดสอบ IDT โดยการฉีดใต้ผิวหนังได้^[14] แต่ยังเป็นข้อกังวลอยู่ ในทางปฏิบัติ เนื่องจากทราบอยู่แล้วว่าการแพ้ยาในกลุ่มนี้มักแพ้ยาที่มี side chain เหมือนกัน จึงสามารถเลือกยาที่มี side chain เหมือนกันที่มีอยู่ในรูปแบบยาฉีดมาทดสอบแทนกันได้^[9]

สิ่งที่ควรพึงระลึกเสมอในการตรวจ skin test คือ การอ่านผลแบบ immediate reaction (20 นาที) มีประโยชน์เฉพาะการแพ้ยาที่ผ่าน IgE เท่านั้น กล่าวคือ กลุ่มคนไข้ที่มีอาการแพ้ยาแบบเฉียบพลัน และอาจมีประโยชน์ในกลุ่มที่มีอาการเหมือนเฉียบพลัน เช่น ผื่นลมพิษที่อาจเกิดภายหลังได้รับยาเกิน 1 ชั่วโมง แต่โดยมากมักไม่เกิน 6 ชั่วโมง และการตรวจดังกล่าวในยา penicillin ให้ผล positive predictive value ที่สูงประมาณร้อยละ 40-100^[5] กรณีให้ผลบวกแสดงว่าผู้ป่วย sensitization คือ มี specific IgE ต่อยานั้น ซึ่งมีโอกาสที่จะทำให้เกิดอาการแพ้ยาได้ เพื่อความปลอดภัย ควรเปลี่ยนยาโดยเลือกยา

กลุ่มอื่นที่ไม่มี cross-reactivity กัน กรณีที่ผลเป็นลบแม้ negative predictive value ของการตรวจจะเกือบร้อยละ 100^[5] ในยา penicillin แต่ก็อาจไม่สามารถแยกการแพ้ยาได้แน่นอนทั้งหมด เพื่อความปลอดภัย ยังแนะนำให้ตรวจเพิ่มเติมด้วย graded challenge หรือ drug provocation test ก่อนให้ยาในขนาดปกติในการรักษาต่อไป^[5] (รูปที่ 3) บางครั้งการตรวจ skin test ทันทีหลังมีอาการแพ้ยาเฉียบพลันอาจให้ผลลบลงได้ มีคำแนะนำให้ตรวจซ้ำอีกครั้งหากผลเป็นลบใน 4-6 สัปดาห์หลังเกิดอาการ^[11,14]

สำหรับการประเมินการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันที่ไม่รุนแรง ผู้เชี่ยวชาญบางท่านยังแนะนำให้ตรวจ skin test แต่จะรออ่านผลต่อสำหรับ delay reaction โดยอ่านผลใน 48-72 ชั่วโมงถัดมา การตรวจดังกล่าวอาจมีประโยชน์แต่ไม่ทราบ predictive value ที่แน่ชัด ในผู้ป่วยที่แพ้แบบรุนแรง เช่น exfoliative dermatitis, SJS หรือ TEN การตรวจ skin test ยังเป็นข้อห้าม^[5,11] ส่วนการตรวจโดยวิธี patch test อาจพิจารณาทำได้ แต่การตรวจดังกล่าวยังไม่มีมาตรฐานที่แน่นอน และความเที่ยงตรงในการแปลผลยังไม่ทราบแน่ชัด^[11]

2.2 Specific IgE ในเลือด การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาเนื่องจากในช่วงปี ค.ศ. 2004-2009 ชุดตรวจ skin test ต่อ major determinant ของ penicillin (Pre-Pen[®]) ขาดตลาดในประเทศสหรัฐอเมริกา จึงใช้วิธีตรวจ major determinant โดยการตรวจ specific IgE ในเลือดแทน พบว่าการตรวจดังกล่าวมี sensitivity ที่ต่ำกว่าการตรวจ skin test และพบว่าให้ผลบวกเพียงเพียงร้อยละ 71 ของผู้ป่วยที่ให้ผลบวกต่อ skin test^[8] จึงแนะนำว่าในกรณีที่ skin test สามารถทำได้แนะนำให้ตรวจเฉพาะ skin test มากกว่า แต่ยังมีประโยชน์กรณีไม่สามารถทำ skin test ได้ หรือทำแล้วมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงสูง^[1,8]

นอกจากนั้น ยังมีเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัยการแพ้ยาอื่น ๆ แต่เนื่องจากยุ่งยากจึงใช้เฉพาะในงานวิจัยเท่านั้น เช่น basophil activation test พบว่ามี specificity สูง แต่ sensitivity ต่ำอยู่เมื่อเทียบกับ skin test ปกติ หรือการตรวจ lymphocyte proliferation ก็อาจมีส่วนช่วยในการวินิจฉัยการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันได้ เป็นต้น^[11]

2.3 Drug provocation test (drug challenge test หรือ test dosing หรือ graded challenge test; DPT) ถือเป็นการตรวจที่เป็น gold standard ในการวินิจฉัยการแพ้ยา^[11] โดยการให้ยาที่สงสัยนั้นซ้ำอีกครั้งแล้วดูว่าจะทำให้เกิดอาการแพ้จริงหรือไม่ ปกติจะทำการตรวจในกรณีที่ได้รับการตรวจ skin test ด้วย SPT และ IDT แล้วให้ผลเป็นลบเท่านั้น คำแนะนำในแนวทางปฏิบัติของประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำว่า จะทำ DPT ในกรณีที่ได้ทำการตรวจยืนยันด้วยวิธีอื่น ๆ อย่างเพียงพอและสงสัยว่ายานั้นเป็นสาเหตุให้เกิดการแพ้ได้น้อย ทำเพื่อพิสูจน์ให้เห็นว่าผู้ป่วยสามารถรับยาดังกล่าวนี้ได้อย่างปลอดภัยจริง^[5] แต่คำแนะนำของสหราชอาณาจักร และทวีปยุโรปเพิ่มครอบคลุมถึงเพื่อวินิจฉัยการแพ้ยาที่แน่นอนด้วย^[10,12] แต่แนะนำว่ากรณีดังกล่าวหากทำ skin test แล้วให้ผลบวก และยังต้องการตรวจ DPT ต่อ ควรทำเฉพาะที่จำเป็น หรือในกรณีวิจัยที่ผ่านการพิจารณาโดยคณะกรรมการจริยธรรมแล้วเท่านั้น^[1] อีกกรณีหนึ่งที่ทำให้การทำ DPT น่าจะให้ประโยชน์มากคือการช่วยยืนยันในการเลือกยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย เช่น ในกรณีที่ผู้ป่วยแพ้ยา penicillin แบบ anaphylaxis ในอดีต ต้องการใช้ยา cephalosporin ชื่อ ceftriaxone ที่อาจ cross-reaction กันได้ เมื่อทำ skin test ต่อ ceftriaxone แล้วให้ผลลบ เพื่อยืนยันว่าสามารถใช้ยานี้ได้ปลอดภัย ก็อาจทำ DPT ต่อยา ceftriaxone ก่อนให้ยาในขนาดรักษา

วิธีการทำ DPT มีคำแนะนำที่แตกต่างกันตามสถาบัน โดยปกติถ้าเป็นไปได้จะเลือกบริหารยาในรูปแบบเดียวกับที่ทำให้เกิดการแพ้ แต่ก็เป็นที่ทราบกันโดยทั่วไปว่า โอกาสที่ทำให้เกิดอาการแพ้รุนแรงในยาแบบฉีดสูงกว่ายาในรูปแบบรับประทาน จึงแนะนำให้ถ้าเป็นไปได้ ถ้ามียาที่มีในรูปแบบรับประทานสามารถใช้ทดแทนยาฉีดได้^[11] การทำ DPT ควรทำโดยผู้เชี่ยวชาญ ในสถานพยาบาลที่มีอุปกรณ์พร้อมที่สามารถให้การรักษากรณีเกิดการแพ้รุนแรงได้ ปกติการทำ DPT เริ่มต้นด้วยการให้ยาขนาดน้อย ๆ แล้วเพิ่มยาขึ้นเรื่อย ๆ โดยแบ่งให้ประมาณ 3-5 ครั้ง จนถึงขนาดยาปกติที่ใช้รักษา ข้อระวังคือ ไม่ควรแบ่งยาให้หลายครั้งหรือเพิ่มยาซ้ำเกินไป เพราะจะทำให้เกิดผลลบลงได้เนื่องจากจะมีการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกัน เหมือนการทำ desensitization^[1,7] ตัวอย่างการเพิ่มขนาดยา เช่น เริ่มต้นในขนาด 1:100 เท่า ของขนาดปกติที่ใช้รักษา หากไม่มีอาการผื่นปฏิกิริยาใน 30 นาที ให้เพิ่มอีก 1:10 เท่า และหากอีก 30 นาที ไม่มีอาการผื่นปฏิกิริยาก็สามารถเพิ่มเป็นขนาดที่ใช้ในการรักษาปกติได้เลย และสังเกตอาการต่ออีกอย่างน้อย 60 นาที^[12] จะเห็นได้ว่าสามารถทำ DPT ให้เสร็จได้ภายใน 2-3 ชั่วโมง ในกรณีที่อาการแพ้ยาจากประวัติไม่รุนแรงสามารถนัดผู้ป่วยมาทำที่คลินิกผู้ป่วยนอกได้ การทำ DPT ต่อยา beta-lactam มี negative predictive value สูงประมาณร้อยละ 94-98 ผู้ป่วยที่ผ่านการทำแล้วให้ผลลบ แพทย์ทั้งหมดจะสามารถได้รับยาได้โดยปลอดภัย น้อยมากที่อาจเกิดอาการภายหลัง ที่พบอาจเป็นเพียงผื่นที่ไม่รุนแรง^[1] ในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันที่รุนแรงหรือมีอาการแสดงของระบบอวัยวะภายในร่วมด้วย เช่น DRESS, SJS หรือ TEN ถือเป็นข้อห้ามในการทำ DPT^[5,10-12] ส่วนกรณีที่มีประวัติแพ้ยารุนแรง เช่น anaphylaxis ไม่ได้เป็นข้อห้าม แต่ควรชั่งความเสี่ยงประโยชน์ และความจำเป็นในการตรวจวินิจฉัยอย่าง

เหมาะสม

กรณีที่ต้องทำ DPT ในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน เนื่องจากต้องใช้เวลาในการทำนาน 3-10 วัน (ขึ้นกับประวัติระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดอาการในอดีต) อาจทำได้โดยเริ่มยาครั้งแรกในโรงพยาบาล และให้ผู้ป่วยไป challenge ขนาดต่อไปเองที่บ้านได้ และนัดมาตรวจหรือให้ผู้ป่วยแจ้งเมื่อมีอาการผื่นปฏิกิริยา ซึ่งมักเป็นอาการทางผิวหนังได้^[1,11]

การรักษาและป้องกันการแพ้ยา

1. หยุดยากลุ่มเสี่ยงทันที^[5,10,11] ควรหยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุ พยายามลดยาที่ไม่จำเป็นในการรักษา และเปลี่ยนยาที่จะให้ใหม่เพิ่มเติมที่อาจกระตุ้นให้อาการเพิ่มมากขึ้นโดยไม่จำเป็น กรณีที่ไม่ทราบว่ายาใดเป็นสาเหตุแนะนำให้หยุดยาที่สงสัยและยาที่ไม่จำเป็นทั้งหมดก่อน แล้วแจ้งแพทย์ผู้เชี่ยวชาญมาประเมิน อาการสำคัญที่แสดงว่าการแพ้ยานั้นอาจรุนแรง ได้แก่ การมีอาการหลายระบบร่วมกัน โดยเฉพาะอาการระบบทางเดินหายใจ ที่ทำให้สงสัย anaphylaxis ลักษณะผื่นที่มีอาการปวดหรือมีอาการที่เยื่อร่วมด้วย ที่ทำให้สงสัย SJS หรือ TEN การใช้สูงที่ไม่สามารถอธิบายจากการติดเชื้อ ต่อม้ำเหลืองโต หน้าบวม อาจร่วมกับความผิดปกติของอวัยวะภายในเช่น ตับอักเสบ พบโปรตีนในปัสสาวะ ไตวาย เกล็ดเลือด หรือ neutrophil ต่ำ eosinophil หรือ atypical lymphocyte ที่ขึ้นสูงมาก อาการและอาการแสดงเหล่านี้แสดงให้เห็นถึงการแพ้ที่รุนแรงได้^[11]

2. การรักษาตามอาการ ได้แก่ การรักษาภาวะ anaphylaxis หรือกรณีที่แพ้ยารุนแรงแบบไม่เฉียบพลัน เช่น DRESS, SJS, TEN, AGEP เป็นต้น ซึ่งจะไม่กล่าวถึงการรักษาในบทความนี้

3. หากพิจารณาแล้วเห็นว่ายาดังกล่าวมีความ

จำเป็น โดยเฉพาะกลุ่มยาต้านจุลชีพ beta-lactam อาจพิจารณาให้ดังนี้ (รูปที่ 3) คือ

3.1 กรณีประวัติชัดเจนว่าแพ้ยาที่รุนแรง แนนอน หรือการตรวจ skin test ให้ผลบวก แต่ไม่สามารถเลี่ยงไปใช้ยาในกลุ่มอื่นได้ เช่น ผู้ป่วย neuro-syphilis ที่แพ้ยา penicillin อาจต้องเลือกทำ desensitization ต่อยา penicillin^[10] ซึ่งต่างจากการทำ DPT ที่ desensitization หรือ rapid induction of drug tolerance^[5] เป็นการเปลี่ยนแปลงระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายอย่างชั่วคราว ทำให้ทนต่อยานั้นได้ จึงมีความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงที่สูง ต้องเริ่มด้วยขนาดน้อยมาก ๆ และเพิ่มยาช้า ๆ จึงใช้เวลาในการทำนานอาจถึง 6-10 ชั่วโมง จนถึงขนาดในการรักษา และควรต้องสังเกตอาการผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤต โดยทั่วไปข้อบ่งชี้ในการทำในปัจจุบันน้อยลงมาก^[11] เนื่องจากมีตัวเลือกในการใช้ยามากขึ้น และการทำ desensitization ดังกล่าว ไม่มีผลในการเปลี่ยนแปลงให้เกิด tolerance ถาวร หากผู้ป่วยหยุดใช้ยาเพียง 2-3 วัน ก็อาจต้องทำ desensitization ใหม่อีกครั้ง

3.2 กรณีที่ประวัติชัดเจน การตรวจพบว่าแพ้ยาแนนนอน แต่มีตัวเลือกให้พิจารณาใช้ยาตัวเลือกที่ไม่ cross-reactivity กันแทน หากไม่แน่ใจอาจให้ทำ skin test ต่อยาที่เป็นตัวเลือกก่อน หากให้ผลลบก็ตรวจต่อด้วย DPT ก่อนใช้ยานั้นต่อไป

3.3 กรณีประวัติ และการตรวจเพิ่มเติมไม่สงสัยว่าแพ้นั้นก็สามารถให้ยาต่อไปได้

4. การป้องกันการแพ้ยาที่อาจเกิดขึ้นซ้ำได้อีกในอนาคต ได้แก่

4.1 ออกบัตรแพ้ยาแก่ผู้ป่วย ซึ่งควรระบุอาการ วันที่เกิด ชื่อยาที่แพ้ และหากเป็นไปได้ควรระบุยาที่สามารถทดแทนได้

4.2 ให้คำแนะนำผู้ป่วยเมื่อเกิดอาการแพ้ยาซ้ำ นอกเหนือจากการหยุดยาและให้การรักษาเบื้องต้น

ต้นแล้ว ควรถ่ายรูปผื่น และเก็บฉลากยาที่สงสัยว่าแพ้มาให้แพทย์ประเมิน

4.3 แพทย์และเภสัชกร ควรถามประวัติการแพ้ยาของผู้ป่วยทุกครั้ง

Cross-reactivity ของยาในกลุ่ม beta-lactam

การทราบโอกาสการเกิด cross-reactivity ของยาในกลุ่ม beta-lactam มีความสำคัญ เนื่องจากเป็นหลักการที่สำคัญในการเลือกยาในกรณีที่ผู้ป่วยมีการแพ้ยาในกลุ่มดังกล่าว

1. Aminopenicillin พบว่ายาในกลุ่มนี้เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดผื่นแบบ maculopapular ได้บ่อยถึงร้อยละ 5-10 ในผู้ป่วยเด็ก โดยพบว่าสัมพันธ์กับการกระตุ้นด้วยไวรัสบางชนิด โดยอาจไม่ได้เกิดจากการแพ้ยาจริง และส่วนมากสามารถให้ยาต่อไปได้โดยไม่อันตราย^[5] แต่ส่วนหนึ่งเป็นการแพ้ยาผ่าน IgE มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่แพ้ยา amoxicillin สามารถให้ยา penicillin G ได้โดยไม่เกิดอาการผื่นปกติ และ skin test ให้ผลบวกเฉพาะ amoxicillin แต่ให้ผลลบต่อการตรวจ penicillin คาดว่าเกิดจากการที่ผู้ป่วยแพ้ส่วนที่เป็น side chain ไม่ใช่ beta-lactam ring ซึ่งยืนยันด้วยการกระตุ้น T-cell proliferation ด้วย penicillin beta-lactam-thiazolidine backbone และ side chain สามารถทำให้เกิด T-cell proliferation ได้ แต่ไม่เกิดหากกระตุ้นด้วย beta-lactam ring เพียงอย่างเดียว^[17] แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีตัวเลขสถิติในมนุษย์ถึงการเกิด cross-reactivity ระหว่าง penicillin และ aminopenicillin ที่แน่ชัด คำแนะนำโดยทั่วไปคือ ผู้ป่วยที่แพ้ penicillin ควรเลี่ยงการใช้ amoxicillin และ ampicillin จนกว่าจะมีการตรวจยืนยันว่าไม่แพ้จริง

2. cephalosporin จากสถิติการแพ้ยาในช่วงปี ค.ศ. 1960-1980 ผู้ที่แพ้ยา penicillin ประมาณร้อยละ

ละ 8-18 จะแพ้ยา cephalosporin ด้วย^[29-31] นำมาสู่คำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ cephalosporin ในผู้ป่วยที่แพ้ penicillin แต่การศึกษาล่าสุดพบว่าเนื่องจากโมเลกุลของยา cephalosporin เมื่อเข้าสู่ร่างกายไม่เสถียรเท่า thiazolidine ring ของ penicillin ส่วนใหญ่ของ cephalosporin ring จะมีการแตกออกเป็นโมเลกุลขนาดเล็ก ๆ หลายแบบ และการแพ้ส่วนใหญ่เกิดจาก R-side chain มากกว่าตัว beta-lactam ring การที่การศึกษาในอดีตที่พบว่ามี cross-reactivity ระหว่างทั้งสองกลุ่มนี้สูง เนื่องจากกระบวนการผลิตในอดีตที่ cephalosporin เป็นสารกึ่งสังเคราะห์พัฒนาจาก penicillin ทำให้มีการปนเปื้อนได้ นอกจากนั้น side chain ของ 1st และ 2nd generation cephalosporin ที่ใช้มากในอดีตยังมีความคล้ายคลึงกับ aminopenicillin อีกด้วย^[1,31] การศึกษาล่าสุดในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ penicillin พบว่า cross-reactivity ระหว่าง penicillin กับ cephalosporin ทุกชนิดโดยรวม ต่ำมากเพียงร้อยละ 1 และหากได้รับการตรวจยืนยันโดย skin test แล้วได้ผล

บวก โอกาสการแพ้ร่วมจะมากขึ้นเป็นร้อยละ 2.55 เท่านั้น^[31] และการศึกษาแบบ meta-analysis ที่รวบรวมผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา penicillin 2,387 ราย พบว่า โอกาสการแพ้ยา 1st generation cephalosporin จะเพิ่มขึ้นกว่าคนปกติ 4.8 เท่า (odds ratio (OR) 4.8 {3.7-6.2}) แต่จะไม่เพิ่มความเสี่ยงในการแพ้ยาในกลุ่ม 2nd และ 3rd generation cephalosporin (OR 1.1{0.6-2.1} และ 0.5{0.2-1.1} ตามลำดับ)³² ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งที่ศึกษาการเกิด cross-reactivity ในยาที่มี R-side chain ที่เหมือนกันคือ ampicillin และ cephalixin พบสูงถึงร้อยละ 31³³ และนอกจากนั้นยังมีการศึกษาอื่น ยืนยันว่าการให้ cephalosporin ที่มี side chain เหมือนกันจะมีโอกาส cross-reactivity สูงถึงร้อยละ 12-38^[5] นำไปสู่คำแนะนำสำหรับผู้แพ้ยาในกลุ่ม penicillin และ cephalosporin ให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มี R-side chain ที่เหมือนกันหรือคล้ายกัน เช่น ผู้ที่แพ้ amoxicillin ควรเลี่ยง cephradroxil, cefprozil และ cefatrizine เป็นต้น (ตารางที่ 3) และพบว่า

ตารางที่ 3. ยาในกลุ่ม beta-lactam ที่มีสูตรโครงสร้าง R-side chain ที่เหมือนกัน (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 5, 9)

กลุ่ม R1-side chain ที่เหมือนกัน

1	2	3	4	5	6	7
Amoxicillin	Ampicillin	Ceftriaxone	Cefoxitin	Cefamandole	Ceftazidime	Cefepime
Cefadroxil	Cefaclor	Cefotaxime	Cephaloridine	Cefonicid	Aztreonam	Cefotaxime
Cefprozil	Cephalexin	Cefpodoxime	Cephalothin			Ceftriaxone
Cefatrizine	Cephradine	Cefditoren				
	Cephaloglycin	Ceftizoxime				
	Loracarbef	Cefmenoxime				

กลุ่ม R2-side chain ที่เหมือนกัน

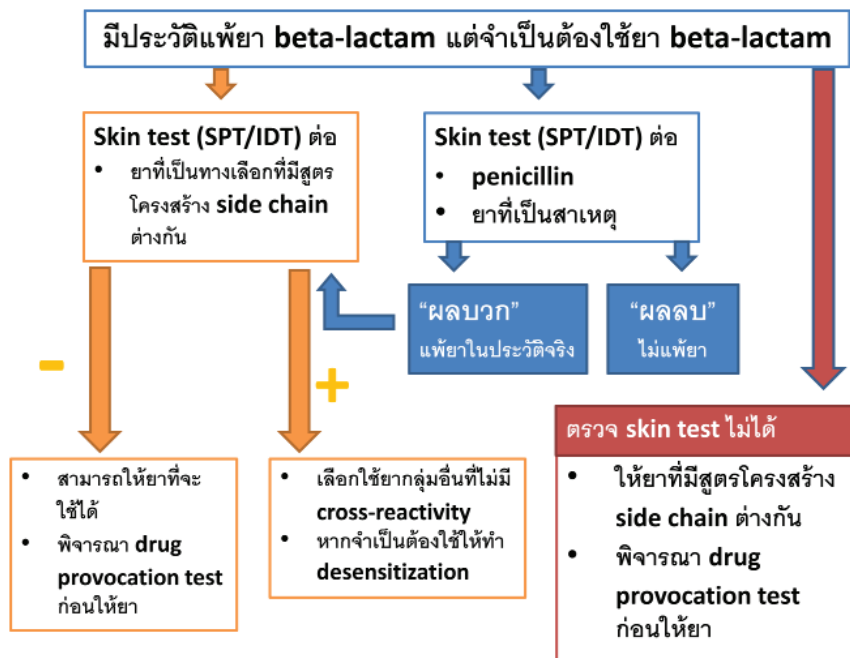
1	2	3	4	5	6
Cephalexin	Cefotaxime	Cefuroxime	Cefotetan	Cefaclor	Ceftibuten
Cefadroxil	Cephalothin	Cefoxitin	Cefamandole	Loracarbef	Ceftizoxime
Cephra-	Cephaloglycin		Cefmetazole		
dine	Cephapirin		Cefpiramide		

โมเลกุลที่แพ้เกิดจาก R1-side chain มากกว่า R2-side chain^[1,9]

ดังนั้น ในกรณีที่พบว่าผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา beta-lactam โดยเฉพาะ penicillin และ cephalosporin แต่จำเป็นต้องให้ยาในกลุ่มนี้ มีทางเลือกดังต่อไปนี้ คือ

2.1 ใช้ยาในกลุ่ม non-beta-lactam แทนไปเลย แม้เป็นทางเลือกที่ปลอดภัยที่สุด แต่อาจทำให้ผู้ป่วยสูญเสียโอกาสในการใช้ยาที่มีประสิทธิภาพและราคาที่เหมาะสม โดยเฉพาะในปัจจุบันที่มีตัวเลขแบคทีเรียที่ดื้อยาสูงขึ้นเรื่อย ๆ ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า การที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา penicillin จำเป็นต้องผ่าตัดที่ต้องให้ยา cefazolin prophylaxis การเปลี่ยนกลุ่มยาเลยโดยไม่มีการตรวจเพิ่มเติมทำให้มีตัวเลขการใช้ vancomycin สูงมากขึ้น^[34] อาจมีส่วนในการทำให้แบคทีเรียดื้อยามากขึ้นได้

2.2 เลือกใช้ยา cephalosporin ที่มี side chain ไม่เหมือนกันได้เลย โดยไม่ต้องทำ skin test เป็นการอนุมานจากการศึกษาในผู้ป่วยที่แพ้ยา penicillin 906 คน นำมาให้ยา cephalosporin เลย โดยไม่ได้ตรวจ skin test ก่อน พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 2 รายเท่านั้นที่มีอาการผื่นผื่น โดยเป็นผื่นที่ไม่ได้เกิดผ่าน IgE^[35,36] ดังนั้นโอกาสในการแพ้ยา cephalosporin ที่มี side chain ที่ต่างกันนั้นมีน้อยมาก และยังไม่มียารายงานการเกิดการแพ้ที่รุนแรงหากใช้วิธีดังกล่าว³² อย่างไรก็ตามการปฏิบัติเช่นนี้ยังไม่เป็นที่ยอมรับจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่ เนื่องจากเห็นว่าแม้โอกาสเกิดน้อย แต่มีรายงานการเกิดการแพ้ยา cephalosporin ที่มี side chain ที่แตกต่างกันได้^[27] แต่ก็มีข้อโต้แย้งว่าการเกิดการแพ้ร่วมกันในยาที่ side chain ต่างกันนี้อาจเกิดจาก co-incidence ที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้มากกว่า cross-reactivity^[1]



รูปที่ 4. แนวทางการวินิจฉัยและเลือกยาในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา beta-lactam โดยเฉพาะ penicillin และ cephalosporin แต่มีความจำเป็นต้องใช้ยา beta-lactam

(สำหรับ penicillin ในการตรวจ skin test แนะนำให้รวมถึง major และ minor determinant mixture รวมถึง benzyl penicillin ด้วย)

2.3 ทำ skin test ต่อยาที่เป็นสาเหตุก่อน เพื่อพิสูจน์ว่าแพ้ยาจริงหรือไม่ หากให้ผลลบก็สามารถให้ยานั้นได้โดยอาจพิจารณาทำ DPT ก่อนให้ยา แต่ถ้า SPT ให้ผลบวก ก็ให้เลือกยาที่มี side chain ที่ต่างออกไป โดยก่อนให้ยาดังกล่าวนั้นอาจพิจารณาทำ skin test และ DPT เพื่อความมั่นใจก่อนเช่นเดียวกัน^[1,5,9,18,37] ดังในรูปที่ 4 วิธีดังกล่าวถูกแนะนำโดยผู้เชี่ยวชาญให้ใช้มากที่สุด การศึกษาในผู้ป่วยก่อนผ่าตัดที่จำเป็นต้องให้ยา cefazolin แต่มีประวัติแพ้ยา penicillin พบว่า หากผู้ป่วยได้รับการตรวจ skin test ก่อนเพื่อประเมินการแพ้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ สามารถลดการใช้ vancomycin จากร้อยละ 30 เป็นร้อยละ 3 และผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ penicillin มากกว่าร้อยละ 97 สามารถให้ cefazolin อย่างปลอดภัย³⁴

3. Carbapenem ประกอบด้วย imipenem, ertapenem และ meropenem การศึกษาพบว่า โอกาสการเกิด cross-reactivity ระหว่างยาในกลุ่มนี้กับ penicillin และ cephalosporin น้อยมาก ผู้ป่วยแทบทั้งหมดสามารถให้ยาได้โดยปลอดภัย^[38,39] แต่เพื่อความปลอดภัยในผู้ที่มีประวัติแพ้ penicillin และ cephalosporin มาก่อน ก็อาจพิจารณาทำ skin test ก่อนให้ยา

4. Monobactam เนื่องจากสูตรโครงสร้างมีวง beta-lactam เพียงวงเดียวที่แตกต่างจากยาตัวอื่น โอกาสการเกิด cross-reactivity จึงแทบไม่มี ยกเว้น aztreonam ซึ่งมี side chain เหมือน ceftazidime จึงควรเลี่ยงหากแพ้ตัวใดตัวหนึ่ง^[1,9]

5. Beta-lactamase inhibitor โดยเฉพาะ clavulanic acid ที่มีรายงานการแพ้เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ พบว่าผู้ป่วยที่แพ้ยา amoxicillin/clavulanic acid ประมาณร้อยละ 30 แพ้เฉพาะ clavulanic acid อย่างเดียว^[25] เพื่อหลีกเลี่ยงการต้องหยุดใช้ยา amoxicillin ซึ่งเป็นยาที่ใช้บ่อยโดยไม่จำเป็น แนะนำให้ตรวจเพิ่มเติมด้วย

สรุป

การแพ้ยาต้านจุลชีพกลุ่ม beta-lactam พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยกลุ่มนี้หากได้รับการตรวจประเมินและวินิจฉัยที่ไม่เหมาะสม ทำให้ต้องเปลี่ยนมาใช้ยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาลดลง ผลข้างเคียงสูงขึ้น เกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจตามมาโดยไม่จำเป็น และนำไปสู่ปัญหาแบคทีเรียดื้อยาได้ การประเมินจากบันทึกเวชระเบียนและการซักประวัติเบื้องต้น สามารถช่วยคัดกรองผู้ป่วยที่ไม่ได้แพ้ยาจริงบางส่วนได้ แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยอีกส่วนหนึ่งมีความจำเป็นที่ต้องใช้การตรวจประเมินเพิ่มเติม โดยเฉพาะการทำ skin test และ DPT ทำให้การวินิจฉัยมีความแม่นยำเพิ่มขึ้น การทราบโอกาสการเกิด cross-reactivity ระหว่างยาในกลุ่มนี้ ทำให้แพทย์ผู้รักษามีทางเลือกในการใช้ยาที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการรักษามากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Pichichero ME, Zagursky R. Penicillin and Cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112:404-12.
2. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin DA. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy* 2013; 68:929-37.
3. Tantikul C, Dhana N, Jongjarearnprasert K, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Jirapongsananuruk O. The utility of the World Health Organization-The Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) system for the assessment of adverse drug reactions in hospitalized children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2008; 26:77-82.
4. Sangasapaviliya A, Prakongwong T, Ayuthaya PK. Drug hypersensitivity in Phramongkutklao Hospital. *J Med Assoc Thai* 2010;93(Suppl 6):S106-11.
5. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-73.

6. **Prematta T, Shah S, Ishmael FT.** Physician approaches to beta-lactam use in patients with penicillin hypersensitivity. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:145-51.
7. **Chang C, Mahmood MM, Teuber SS, Gershwin ME.** Overview of penicillin allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;43:84-97.
8. **Khan FS, Weiss ME.** Skin testing for Beta-lactam antibiotics: impact of the availability of a major determinant. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:64-71.
9. **Dickson SD, Salazar KC.** Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45:131-42.
10. **Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al.** BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:43-61.
11. **Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al.** International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.
12. **Aberer W, Bircher A, Romano A, et al.** Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
13. **Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P.** General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45-51.
14. **Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al.** Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702-12.
15. **Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al.** Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
16. **Levine BB.** Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med* 1966;275:1115-25.
17. **Weltzien HU, Padovan E.** Molecular features of penicillin allergy. *J Invest Dermatol* 1998;110:203-6.
18. **Romano A, Caubet JC.** Antibiotic allergies in children and adults: from clinical symptoms to skin testing diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:3-12.
19. **Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ.** Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999;54:999-1003.
20. **Surtees SJ, Stockton MG, Gietzen TW.** Allergy to penicillin: fable or fact? *BMJ* 1991;302:1051-2.
21. **Pichichero ME, Pichichero DM.** Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr* 1998;132:137-43.
22. **Sogn DD, Evans R, Shepherd GM, et al.** Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992;152:1025-32.
23. **Macy E, Richter PK, Falkoff R, Zeiger R.** Skin testing with penicilloate and penilloate prepared by an improved method: amoxicillin oral challenge in patients with negative skin test responses to penicillin reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:586-91.
24. **Macy E, Ngor EW.** Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-polylysine, penicillin, and oral amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:258-63.
25. **Torres MJ, Ariza A, Mayorga C, et al.** Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:502-5 e2.
26. **Romano A, Quarantino D, Venemalm L, Torres MJ, Venuti A, Blanca M.** A case of IgE-mediated hypersensitivity to ceftriaxone. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:1113-4.
27. **Romano A, Mayorga C, Torres MJ, et al.** Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1177-83.
28. **Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, et al.** Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1234-42.
29. **Smith JW, Johnson JE, Cluff LE.** Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. II. An evaluation of penicillin allergy. *N Engl J Med* 1966;274:998-1002.
30. **Solley GO, Gleich GJ, Van Dellen RG.** Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin-test reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:238-44.
31. **Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD.** The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012;42:612-20.
32. **Pichichero ME.** Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57:13S-18S.
33. **Audicana M, Bernaola G, Urrutia I, et al.** Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin. *Allergy* 1994;49:108-13.
34. **Li JT, Markus PJ, Osmon DR, Estes L, Gosselin VA, Hanssen AD.** Reduction of vancomycin use in orthopedic patients with a history of antibiotic allergy. *Mayo Clin Proc* 2000;75:902-6.
35. **Daulat S, Solensky R, Earl HS, Casey W, Gruchalla RS.** Safety of cephalosporin administration to patients

- with histories of penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1220-2.
36. **Goodman EJ, Morgan MJ, Johnson PA, Nichols BA, Denk N, Gold BB.** Cephalosporins can be given to penicillin-allergic patients who do not exhibit an anaphylactic response. *J Clin Anesth* 2001;13:561-4.
 37. **Atanaskovic-Markovic M, Velickovic TC, Gavrovic-Jankulovic M, Vuckovic O, Nestorovic B.** Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:341-7.
 38. **Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Gavrovic-Jankulovic M, Velickovic TC, Valluzzi RL, Romano A.** Tolerability of imipenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:167-9.
 39. **Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Viola M, Nestorovic B, Romano A.** Tolerability of meropenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Allergy* 2008;63:237-40.

Allergy to beta-lactam antibiotics

Mongkol Lao-araya, M.D.

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Beta-lactams are the most widely use antibiotics for treatment of bacterial infections. The reports of beta-lactam allergy are very common in clinical practices. In these patients, beta-lactams are commonly withheld due to fear of subsequent adverse reactions. Diagnosis of beta-lactam allergy based solely on the history without further investigation may affect treatment options, result in adverse consequences, lead to the use of more-expensive or less-effective drugs, and increase risk of developing resistant organisms. Up to 90% of patients claimed to be allergic to beta-lactam can tolerate after appropriate evaluation. The purpose of this review is to providing comprehensive evidences for practical management for evaluating beta-lactam allergy. **Chiang Mai Medical Journal 2014;53(4):183-209.**

Keywords: beta-lactam, penicillin, cephalosporin, drug allergy, drug hypersensitivity reaction