

Adverse Cutaneous Drug Reactions (ACDR)

พญ.พวงเพ็ชร พุกษ์ไพศาล

Adverse Drug Reactions (ADR)

อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ภาวะที่เกิดขึ้นจากยาโดยไม่ได้ตั้งใจ ให้เกิดขึ้นจากยาใน
ขนาดที่ใช้ป้องกัน และการรักษาโรค

อุบัติการณ์จะแตกต่างกันไป

ระบบที่พบได้บ่อยที่สุดคือ ผิวหนัง ตับ และระบบเลือด

Adverse Cutaneous Drug Reactions (ACDR)

ผื่นผิวหนังที่เกิดจากยา พบได้บ่อย

อาจเกิดหลังจากได้รับยาเป็นวินาที / วัน

ส่วนใหญ่ทำให้เกิดผื่นผิวหนัง หลังจากได้รับยา 1 - 2 สัปดาห์

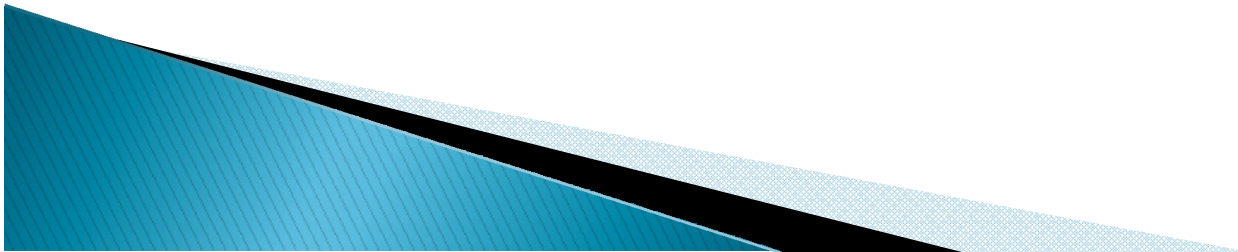
ยาชนิดเดียวกัน อาจทำให้เกิดผื่นได้หลายแบบ :

Penicillin ⇒ Urticaria, EM, MP rash, vasculitis

Pathogenesis

Nonallergic Drug Reactions

Allergic Drug Reactions



Nonallergic Drug Reactions

1. Side effect : Pharmacologic response ปกติต่อยา แต่เป็น
ฤทธิ์ที่เราไม่ต้องการ เช่น Cyclophosphamide ทำให้เกิดผมร่วง
Amlodipine ทำให้ขาบวม



Nonallergic Drug Reactions

2. Overdose : Antihistamines ในปริมาณสูงทำให้เกิด drowsiness
3. Toxicity : Methotrexate ทำให้เกิด Mucositis
4. Cumulation : การรักษาแผลเรื้อรังที่ผิวหนังซึ่งมี granulation tissue โดยการจี้ด้วย silver nitrate เป็นเวลานาน เงิน อาจจะสะสม อยู่ที่ผิวหนัง ทำให้เกิด argyria

Nonallergic Drug Reactions

5. Ecological imbalance : ยาไปเปลี่ยนแปลง microflora ทำให้มีเชื้อที่เป็น pathogens มี colonization ขึ้น



Nonallergic Drug Reactions

6. Biotropism : แสงอุลตราไวโอเล็ต กระตุ้นให้เกิด Recurrent
H.simplex infection

7. Drug interactions : Antacid ยับยั้งการดูดซึม Tetracyclines

8. Metabolic alterations : Isotretinoin ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ

LDL

9. Teratogenicity and other effects on the fetus

: Thalidomide, ยากลุ่ม Retinoid (Etretinate,
Isotretinoin) Chemotherapeutic agents

: Phenyton

Nonallergic Drug Reactions

10. Non-immunological activation of effector pathway

: Opiates, codein ทำให้เกิดผื่นลมพิษ โดยไปกระตุ้น mast cell ให้หลั่ง mediators ได้โดยตรง

11. Exacerbation of disease : Lithium ทำให้ผื่นสะเก็ดเงินเห่อ

12. Intolerance : การที่ผู้ป่วยได้รับยาเพียงจำนวนเล็กน้อย

แต่อาจ ทำให้เกิดผลของยามากกว่าปกติ เช่น ยา parasympatholytic จะทำให้รูม่านตาขยาย หรือหด ผิดปกติ ในผู้ป่วยบางราย

13. Idiosyncrasy การเกิดผลจากยาที่ไม่สามารถทำนายได้ ส่วนใหญ่มักเกิดขึ้น โดยไม่ทราบสาเหตุ เช่น ผู้ป่วยที่มี G-6-PD deficiency อาจเกิด extensive hemolysis ต่อยาบางชนิดที่ได้รับในขนาดปกติ : เช่น dapsons, sulfonamides

Allergic Drug Reactions

Type I : I_gE-dependent reactions : Urticaria, Angioedema, Anaphylaxis


Type II : Cytotoxic reactions : Quinidine induced - purpura

Type III : Immune complex reactions : Vasculitis, serum sickness

Type IV : Delayed – typed Hypersensitivity :
Exanthematous reactions, Photoallergic reactions, Stevens–Johnson-Syndrome
Fixed drug eruption

Guidelines for Assessment of Possible ACDRs¹

¹Source: from JC Roujeau, RS Stern: N Engl J Med 331:1272, 1994.

- Exclude alternative causes, especially infections, in that many infections (especially viral) are difficult to distinguish clinically from the adverse effects of drugs used to treat infections.
 - Examine interval between introduction of a drug and onset of the reaction.
 - Note any improvement after drug withdrawal.
 - Determine whether similar reactions have been associated with the same compound.
 - Note any reaction on readministration of the drug.
- 

Adverse Cutaneous Drug Reactions (ACDR)

เกิดจากปัจจัย 3 ประการ

1. ยา

สูตรโครงสร้างของยา

Hapten : Penicillin, Cephalosporin

Prohapten : Sulfamethoxazole

Cross-reaction :

- แพ้ sulfonamides เมื่อได้รับ sulfonylurea/thiazide เป็นครั้งแรกก็แพ้ได้
- แพ้ Penicillin เมื่อได้ cephalosporin เป็นครั้งแรกแล้วแพ้

2. ร่างกาย

2.1 ทางที่ยาเข้าสู่ร่างกาย

2.2 ความแตกต่างของ metabolism ต่อยาในแต่ละคน

- Slow acetylation มีโอกาสเกิด lupus-like syndrome จาก Hydralazine
- Atopy
- HIV infection

2.3 อายุ : เด็กทารก, ผู้สูงอายุ

3. สิ่งแวดล้อม

Photoallergic reaction ต่อ thiazide หรือ chlorpromazine

Clinical Types of Adverse Cutaneous Drug Reaction

Exanthematous Drug Reaction (MP rash)

Ingestion / parenteral

Systemic involvement : low

Most common

Hx

Mononucleosis

HIV infection : 50-60% of HIV-infection ที่ได้
sulfa drug

Drug Hx : ↑ incidence of rxn ในผู้ป่วยที่กินยา

allopurinol อยู่ แล้วได้ ampicillin

amoxicillin

Prior drug sensitization



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

Pustular Drug Eruption

Acneiform Drug Eruption



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

Drugs Causing Acne

Hormones (ACTH, glucocorticoids, oral contraceptives, androgens)

Halogens

Dilantin

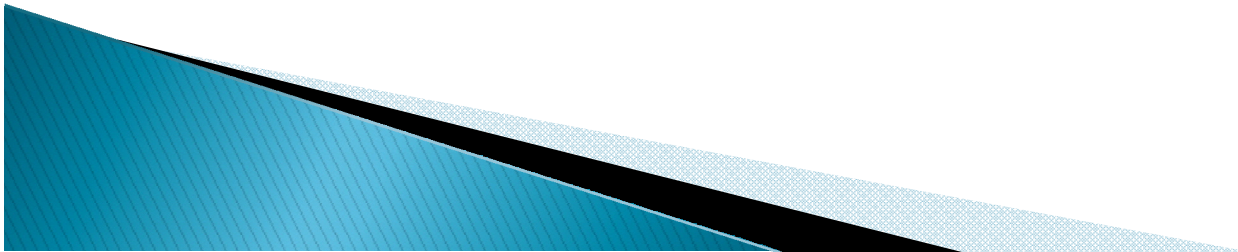
Isoniazid

Amoxapin

Trazodone

Lithium

Haloperidol



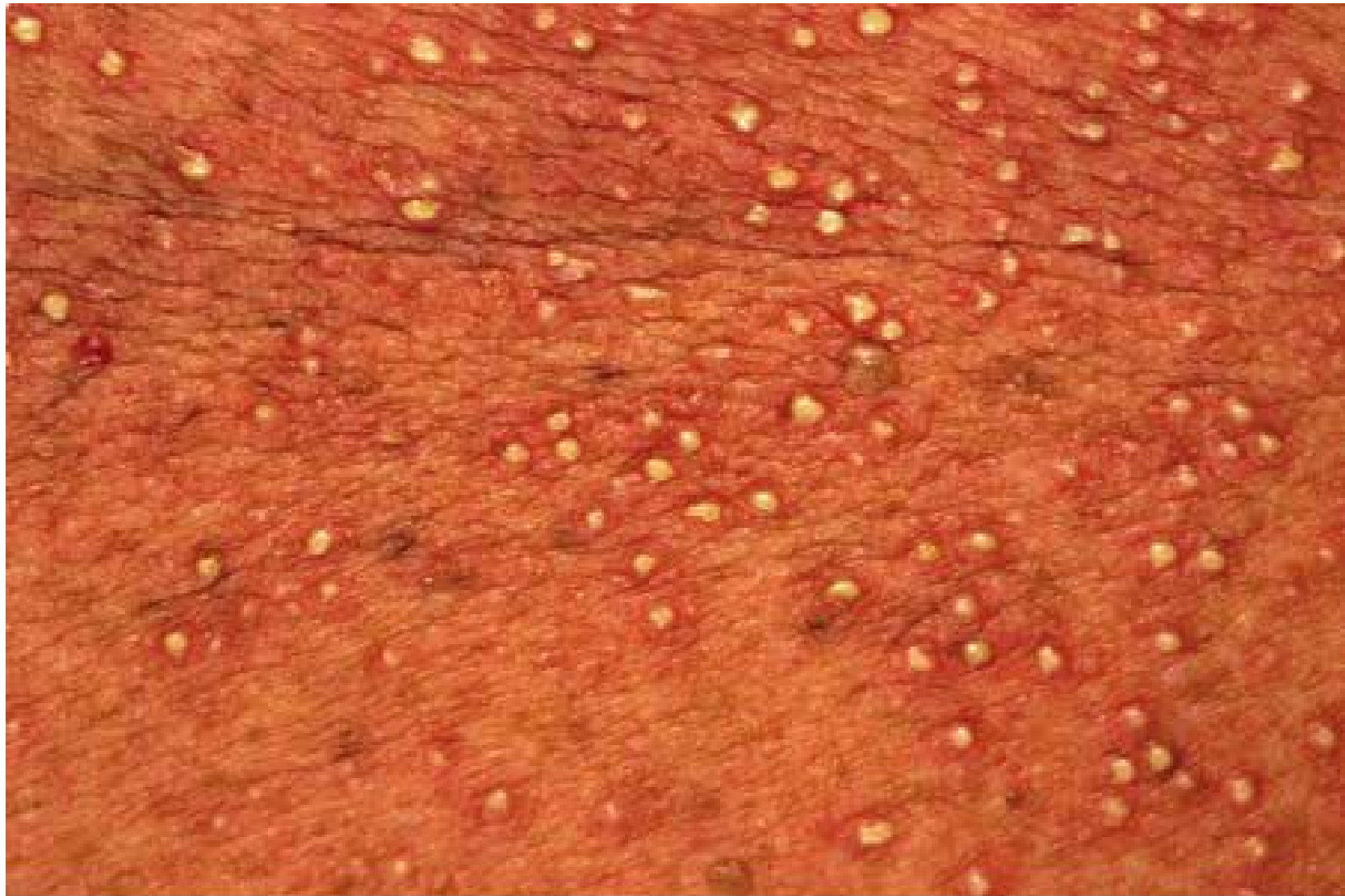
Acute generalized exanthematous pustulosis(AGEP)

acute febrile eruption with leukocytosis

1-3 week

nonfollicular sterile pustules on diffuse,
edematous erythema predominantly in the folds
and/or on the face

*amoxicillin/ampicillin



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

Drugs Causing Urticaria/Angioedema/Anaphylaxis

Drug Type

Antibiotics and chemotherapeutic agents

Cardiovascular drugs

Specific Drugs

Penicillins: ampicillin, amoxicillin, dicloxacillin, mezlocillin, penicillin G, penicillin V, ticarcillin.

Cephalosporins, including third-generation sulfonamides and derivatives

Amiodarone, procainamide

Drugs Causing Urticaria/Angioedema/Anaphylaxis

Drug Type

Immunotherapeutics, vaccines

Cytostatic agents

Angiotensin-converting enzyme inhibitors

Specific Drugs

Antilymphocyte serum, levamisole, horse serum, monoclonal antibodies

L-Asparaginase, bleomycin, cisplatin, daunorubicin, 5-fluorouracil, procarbazine, thiotepa

Captopril, enalapril, lininopril

Drugs Causing Urticaria/Angioedema/Anaphylaxis

Drug Type

Calcium-channel blockers

Drugs releasing histamine

Specific Drugs

Nifedipine, diltiazem, verapamil

Centrally acting drugs: morphine, meperidine, atropine, codeine, papaverine, propanidid, alfaxalone

Muscle relaxants: D-tubocurarine, succinylcholine

Sympathomimetics: amphetamine, tyramine

Hypotensive agents: hydralazine, tolazoline, trimethaphan camsylate

Antimicrobial agents: pentamidine, propamidine, stilbamidine, quinine, Vancomycin

Radiographic contrast media and others



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.