

บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง

รหัส : 5003-1-000-007-11-2560

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 3.0 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ : 30 พฤศจิกายน 2560

วันที่หมดอายุ : 29 พฤศจิกายน 2561

เรื่อง

Drug-Induced Lupus

ผู้เขียน

ภก.ปริญญา ปั่นพล

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เพื่อศึกษาถึงยาที่มีผลข้างเคียงที่ทำให้เกิด lupus erythematosus การวินิจฉัย และแนวทางการรักษา

คำสำคัญ

Drug-induced lupus, DIL, Drug-induced lupus erythematosus, DILE, systemic lupus erythematosus, SLE, rechallenge test

บทคัดย่อ

โรคภูมิต้านทาน (Lupus) หรือโรค systemic lupus erythematosus หรือที่เราเรียกว่าโรค SLE เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเองหรือ autoimmune คือ ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีการทำงานที่เปลี่ยนไป จากที่ปกติระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะไปทำลายสารหรือเซลล์แปลกปลอมที่เข้ามาในร่างกาย แต่กลับไปทำลายเซลล์ของร่างกายเอง ซึ่งสามารถเกิดได้ในทุกอวัยวะ ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังของอวัยวะนั้น ๆ โรคภูมิต้านทานเกิดได้จากหลายสาเหตุ สาเหตุหนึ่งคือเกิดจากยา หรือที่เรียกว่า Drug-induced lupus (DIL) หรือ Drug-induced lupus erythematosus (DILE) โดยในปัจจุบันมีอย่างน้อย 80 ชนิดที่ได้รับการระบุแล้ว² ว่าเป็นสาเหตุให้เกิดโรคภูมิต้านทาน โดยจะต้องได้รับหรือสัมผัสยาดังกล่าวมาเป็นเวลานาน ในปัจจุบันยังไม่มีหลักเกณฑ์ที่เฉพาะเจาะจงในการการวินิจฉัย DIL โดยทั่วไปจะอาศัยลักษณะทางคลินิกที่ปรากฏให้เห็น ประวัติของโรค ระยะเริ่มอาการของโรค และความสัมพันธ์กับยาที่ได้รับอยู่ การรักษาจะทำโดยหยุดยาที่เป็นสาเหตุ และรักษาบรรเทาอาการต่าง ๆ ของผู้ป่วยให้อาการดีขึ้น³² หากผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยากลับใหม่ ๆ ที่มีกลไกการออกฤทธิ์เปลี่ยนแปลง การตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ซึ่งมีแนวโน้มทำให้เกิด DIL ควรมีการเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิด

Drug-Induced Lupus

ภก.ปริญญา ปั่นพล

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เพื่อศึกษาถึงยาที่มีผลข้างเคียงที่ทำให้เกิด lupus erythematosus การวินิจฉัย และแนวทางการรักษา

บทคัดย่อ

โรคลูปัส (Lupus) หรือโรค systemic lupus erythematosus หรือที่เราเรียกว่าโรค SLE เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเองหรือ autoimmune คือ ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีการทำงานที่เปลี่ยนไป จากที่ปกติระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะไปทำลายสารหรือเซลล์แปลกปลอมที่เข้ามาในร่างกาย แต่กลับไปทำลายเซลล์ของร่างกายเอง ซึ่งสามารถเกิดได้ในทุกอวัยวะ ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังของอวัยวะนั้น ๆ โรคลูปัสเกิดได้จากหลายสาเหตุ สาเหตุหนึ่งคือเกิดจากยา หรือที่เรียกว่า Drug-induced lupus (DIL) หรือ Drug-induced lupus erythematosus (DILE) โดยในปัจจุบันมีอย่างน้อย 80 ชนิดที่ได้รับการระบุแล้ว² ว่าเป็นสาเหตุให้เกิดโรคลูปัส โดยจะต้องได้รับหรือสัมผัสยาดังกล่าวมาเป็นเวลานาน ในปัจจุบันยังไม่มีหลักเกณฑ์ที่เฉพาะเจาะจงในการการวินิจฉัย DIL โดยทั่วไปจะอาศัยลักษณะทางคลินิกที่ปรากฏให้เห็น ประวัติของโรค ระยะเริ่มอาการของโรค และดูความสัมพันธ์กับยาที่ได้รับอยู่ การรักษาจะทำโดยหยุดยาที่เป็นสาเหตุ และรักษาบรรเทาอาการต่าง ๆ ของผู้ป่วยให้อาการดีขึ้น³² หากผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยากกลุ่มใหม่ ๆ ที่มีกลไกการออกฤทธิ์เปลี่ยนแปลงการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ซึ่งมีแนวโน้มทำให้เกิด DIL ควรมีการเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิด

บทนำ

Drug-induced lupus (DIL) หรือ Drug-induced lupus erythematosus (DILE) เป็นหนึ่งในกลุ่มอาการที่พบได้บ่อยที่สุดใน drug-induced rheumatologic syndromes^{1,2} ซึ่งประมาณราว ๆ 10% ในผู้ป่วย systemic lupus erythematosus (SLE) นั้นพบว่าเกิดจากยา และจากรายงานพบได้ถึง 15,000 - 30,000 รายต่อปี^{3,4} sulfadiazine เป็นยาชนิดแรกที่พบว่าเป็นสาเหตุของการเกิดอาการของโรคนี้⁵ การที่เราจะได้รับการวินิจฉัยว่าเกิด drug-induced syndrome นี้ ผู้ป่วยต้องได้รับหรือสัมผัสยา มีหลักฐานทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการสำหรับ rheumatologic syndrome โดยที่ไม่มีโรคหรือความผิดปกติอื่นมาก่อน รวมถึงอาการและค่าต่าง ๆ ในซีรัมที่ช่วยในการวินิจฉัย หรือติดตามโรคดีขึ้นอย่างรวดเร็วเมื่อหยุดยา²

ลักษณะทางคลินิก

DIL เป็นกลุ่มของโรคที่คล้ายกับโรค idiopathic SLE ที่อาจมีอาการเพียงเล็กน้อยและจะเกิดอาการหลังจากที่ได้สัมผัสกับยา โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีอาการปวดข้อ (arthralgia), ข้ออักเสบ (arthritis), ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) และเยื่อต่าง ๆ มีการอักเสบ (serositis)^{1,2,7} โดยที่อาการปวดข้อและข้ออักเสบพบได้ 75% ซึ่งใน SLE ก็พบได้ 75% เช่นกัน ในบางครั้งก็พบเพียงอาการปวดข้ออย่างเดียวโดยที่ผู้ป่วยไม่มีอาการอื่นร่วมด้วย¹ ส่วนอาการปวดกล้ามเนื้อพบได้ 50% ของผู้ป่วยทั้งหมดที่เป็น DIL นอกจากนี้อาการของระบบอื่น ๆ ในร่างกายที่อาจมีได้ คือ มีไข้ ตับโต (hepatomegaly), ผื่นหนังมีผื่นแดง (rash or erythema), ผื่นหนังไวต่อแสง (photosensitivity), ม้ามโต (splenomegaly), เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis) และตรวจพบ

antinuclear antibodies (ANAs) ในซีรัม^{1,2}, มีการอักเสบของ serous membranes รอบ ๆ ปอดและใน pleural cavity walls (pleurisy), สมอส่วนซีรัมอักเสบ (cerebritis; พบได้น้อย), เยื่อบุตาขาวอักเสบ (episcleritis; พบได้น้อย) และไตอักเสบ (nephritis; พบได้น้อย)^{1,3} ตารางที่ 1 แสดงความแตกต่างของ DIL กับ SLE^{2,7,8}

มีรายงานถึงผลข้างเคียงที่รุนแรงว่ายาต่อไปนี้ procainamide, hydralazine, sulfasalazine, isoniazid และ carbamazepine มีผลต่อเยื่อหุ้มหัวใจ ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจถูกกดทับตามมาได้ (cardiac tamponade)¹ อาการทางผิวหนังของ DIL พบได้ประมาณ 25% ของผู้ป่วยทั้งหมด (ขณะที่ SLE พบได้มากกว่า 75%) แต่อาการดังต่อไปนี้ ได้แก่ mucosal ulcers, ผื่นคล้ายรูปผีเสื้อบริเวณโหนกแก้ม (malar rash) หรือ circular (discoid) plaques, ศรีษะล้าน (alopecia) และ photosensitivity (ยกเว้น thiazide-induced subacute lupus-like syndrome) ซึ่งเป็นอาการทางคลินิกที่พบได้บ่อยในโรค SLE ซึ่งอาการเหล่านี้โดยปกติแล้วใน typical DIL จะไม่พบหรืออาจพบได้ในอุบัติการณ์การเกิดต่ำกว่า^{1,2} ส่วนผื่นผิวหนังที่พบใน DIL สูงกว่าใน SLE คือ purpura, erythema nodosum (เจ็บที่ตุ่มนูน ปกติพบที่แขนหรือขา), erythematous papules (ปกติพบบริเวณที่ถูกแสงแดดดังรูปที่ 1⁹) อัตราการเกิดอาการทางคลินิกนี้ขึ้นอยู่กับยาที่ได้รับ ผู้ป่วย DIL ส่วนใหญ่จะเหนียวแน่นให้เกิด autoantibodies ที่มีความถี่ที่สูงมากกว่ใน SLE ซึ่งลักษณะดังกล่าวเป็นลักษณะทางภูมิคุ้มกันที่สำคัญของการเกิดนี้ที่แตกต่างจาก SLE^{8,9} ความแตกต่างของ SLE กับ DIL แสดงไว้ในตารางที่ 1⁴¹



รูปที่ 1 Erythematous macules และ papules บริเวณใบหน้า หน้าอกส่วนบน และแขนบริเวณที่ถูกแสงแดด⁹

อาการทางด้านต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy) หรือ Raynaud phenomenon พบใน SLE ประมาณ 35-50% แต่พบน้อยกว่า 25% ในผู้ป่วย DIL

Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus (DISCLE) เป็น DILE variant ที่มีอาการทางผิวหนังเด่น เช่น erythematous annular polycyclic หรือ papulosquamous lesions แต่ malar rash, หลอดเลือดอักเสบ (vasculitic manifestations), ตุ่มพอง (blisters) หรือ targetoid lesions (คล้ายเปื้อนปากลูกดอก) ที่มีลักษณะคล้าย erythema multiforme ก็อาจพบได้ด้วยเช่นกัน ส่วนน้อยที่ผู้ป่วย DIL จะเกิดอาการนี้เกิดขึ้นเพียงชั่วคราวที่สัมพันธ์กับการได้รับยา และจะหายได้เมื่อหยุดยา³⁹ ยาที่ทำให้เกิดโรคนี้ เช่น terbinafine, hydrochlorothiazide, etanercept และ calcium channel blockers^{1,12,13} ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบ antihistone และ antinuclear antibodies (ANAs) ให้ผลบวกด้วย

Drug-induced chronic cutaneous lupus erythematosus (DICCLE) เป็นโรคที่พบน้อย และเกี่ยวข้องกับ fluorouracil agents, infliximab และ etanercept^{7,13} การเกิดอาการเมื่อผู้ป่วยได้รับยามาก่อนประมาณ 8 เดือน¹ อาการทางผิวหนังและ ANAs ให้ผลบวกซึ่งจะพบในผู้ป่วยส่วนใหญ่^{1,7}

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบระหว่าง Drug-Induced Lupus Erythematosus และ Systemic Lupus Erythematosus⁴¹

Findings	SLE	DILE
Clinical	Average age of onset of 20-30 y Affects blacks more than whites Female-to-male ratio of 9:1	Average age of onset of 50-70 y Affects whites more than blacks Female-to-male ratio of 1:1
Laboratory	Antihistone antibodies in 50% Anti-dsDNA present in 80% C3/C4 levels decrease Cutaneous findings in >75% Raynaud phenomenon in 50% Antinuclear antibodies in >95%	Antihistone antibodies in >95% Anti-ssDNA present Anti-dsDNA rare C3/C4 levels normal Cutaneous findings in ~25% Raynaud phenomenon in 25% Antinuclear antibodies in >95%
Immunofluorescence Histopathology	Direct immunofluorescence reveals granular deposition of IgG at dermoepidermal junction Lymphohistiocytic interface dermatitis Apoptosis basal vacuolization	Same as SLE Same as SLE -
DILE = drug-induced lupus erythematosus; IgG = immunoglobulin G; SLE = systemic lupus erythematosus.		

ประมาณ 90% ของ DIL พบ antinuclear antibodies (ANAs) ให้ผลบวกที่มีลักษณะเป็นแบบ homogenous pattern¹ ใน DIL พบ anti-single-stranded DNA (anti-ssDNA) antibodies ได้บ่อยกว่าใน SLE ขณะที่ anti-double-stranded (anti-dsDNA) antibodies พบน้อยใน DIL จากการเหนี่ยวนำของ hydralazine, procainamide, timolol, phenytoin และ isoniazid^{1,11} แต่ในทางตรงกันข้าม anti-dsDNA antibodies พบใน DIL จากการเหนี่ยวนำ interferon-alfa และ anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF-alpha) agents ได้¹¹ ซึ่งในเดียวกันนั้น SLE จะสร้าง antibodies ที่มีแนวโน้มสร้างขึ้นมาต่อต้านที่ double-stranded DNA โดย ANAs จะเป็นแบบ speckled antinuclear antibody patterns จากหลักฐานทางคลินิกพบว่า anti-SSA/Ro antibodies พบในผู้ป่วย DISCLE เป็นส่วนใหญ่มากเป็น 80% ของผู้ป่วยจากการเหนี่ยวนำของ thiazide diuretics เช่น hydrochlorothiazide

antihistone antibodies พบได้น้อย ส่วนใหญ่ยังคงให้ผลบวกหลังจากที่รอยโรคทางผิวหนังของ SLE กำลังหายแล้วก็ตาม antihistone antibodies ให้ผลบวกมากกว่า 75% ใน DIL ที่ถูกเหนี่ยวนำโดย hydralazine และ procainamide และประมาณ 50% ใน SLE ตัวอย่างของ antihistone antibodies ที่เกี่ยวข้องกับ DIL บ่อย ๆ คือ immunoglobulin G (IgG; anti-[H2A-H2B] DNA) แต่ขณะที่ใน idiopathic SLE สร้างเพื่อต่อต้าน H1-H2B subunits¹⁰

anti-Sm antibodies ใน DIL พบได้น้อย ซึ่งระดับ complement ที่อยู่ในระดับปกติ แต่ไม่ปกติในผู้ป่วย SLE

หลักเกณฑ์การวินิจฉัย DIL

ยังไม่มีหลักเกณฑ์ที่เฉพาะเจาะจงเหมือนในโรคบางชนิด ตารางที่ 2 รวบรวมแนวทางการวินิจฉัย DIL⁷ โดยทั่วไปจะอาศัยลักษณะทางคลินิกที่ปรากฏให้เห็น ประวัติของโรค ระยะเริ่มอาการของโรค และสัมพันธ์กับยาที่ได้รับอยู่หรือไม่¹ ได้มีหลักเกณฑ์ที่เสนอคือ พบอาการทางคลินิกอย่างน้อยหนึ่งอาการของ SLE ร่วมกับ ANAs หรือ lupus serology อื่น ๆ (โดยเฉพาะ immunoglobulin [Ig]G antihistone antibodies) ให้ผลบวก ได้รับยาที่สงสัยมาก่อน (3 สัปดาห์ถึง 2 ปี) ก่อนที่จะมีอาการและมีอาการแสดง และอาการทางคลินิกดีขึ้นหลังจากหยุดยาภายใน 1 ปี และอาการกลับมาเป็นใหม่เมื่อได้ยาซ้ำอีกครั้ง (rechallenge test) อีกทั้งผู้ป่วยยังคงให้ผลบวกทาง serology เป็นระยะเวลายาวนาน^{1,14}

ตารางที่ 2 หลักเกณฑ์การวินิจฉัย DIL⁷

Dianostic Criteria for DIL
1. Presence of at least one clinical symptom of SLE: arthralgia, myalgia, malaise, fever, serositis
2. Positive lupus serology
3. Continuous administration of the suspected drug for at least 1 month
4. Improvement of symptoms within days or weeks after discontinuation of suspected drug
<i>DIL: drug-induct lupus; SLE: systemic lupus erythematosus</i> <i>Source: Reference 7</i>

ยาที่เป็นสาเหตุ

ยาซึ่งเป็นสาเหตุของ DIL จะถูกระบุว่า definite, probable หรือ possible โดยในปัจจุบันมีอย่างน้อย 80 ชนิดที่ได้รับการระบุแล้ว² ยาที่ระบุว่าเป็นสาเหตุอย่างแน่นอน (definite) คือ procainamide, hydralazine, minocycline, penicillamine, isoniazid, quinidine และ anti-TNF-alpha agents^{3,15-20} ยาที่มีความเสี่ยงสูงสุดที่จะเกิด DIL คือ procainamide (20%) และ hydralazine (5-8%) โดยได้รับยาในขนาดปกติของการรักษาเป็นระยะเวลา 1 ปี⁸

drug-induced DISCLE ที่ทำให้เกิดขึ้นได้บ่อย ได้แก่ calcium-channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, thiazide diuretics, terbinafine, TNF-alpha antagonists⁴⁰

ยาที่เกี่ยวข้องกับการเกิด DIL โดยแบ่งตามฤทธิ์ตามเภสัชวิทยาดังนี้

- 1) Antiarrhythmics – procainamide, quinidine
- 2) Antibiotics – minocycline, isoniazid
- 3) Antifungals – griseofulvin, voriconazole
- 4) Anticonvulsants - valproate, ethosuximide, carbamazepine, hydantoins
- 5) Hormonal therapy - leuprolide acetate
- 6) Antihypertensives - hydralazine, methyldopa, captopril
- 7) Anti-inflammatories - penicillamine, sulfasalazine
- 8) Antipsychotics – chlorpromazine
- 9) Cholesterol-lowering agents - lovastatin, simvastatin (DISCLE), atorvastatin, gemfibrozil
- 10) Biologics - interleukins (เช่น IL-2), interferons (เช่น alfa, beta, gamma), antiTNF- α (etanercept, infliximab, adalimumab)
- 11) Inhalers - tiotropium bromide inhaler
- 12) ยากลุ่มอื่น ๆ - ophthalmic timolol

ยาอื่น ๆ เพิ่มเติมที่อาจเป็นสาเหตุ DIL ได้แก่

- | | |
|-------------------------------|-------------------------|
| 1. Acebutolol | 18. Lithium |
| 2. Amiodarone (SLE และ DISCL) | 19. Mephenytoin |
| 3. Atenolol | 20. Nitrofurantoin |
| 4. Bupropion | 21. Olanzapine |
| 5. Cefepime | 22. Omeprazole (DISCL) |
| 6. Diltiazem | 23. Oral contraceptives |
| 7. Docetaxel | 24. Phenytoin |
| 8. Doxorubicin (DISCL) | 25. Practolol |
| 9. Doxycycline (DISCL) | 26. Propylthiouracil |
| 10. Esomeprazole (DISCL) | 27. Reserpine |
| 11. Fluorouracil | 28. Rifampin |
| 12. Glyburide | 29. Rifamycin |
| 13. Gold salt | 30. Sertraline |
| 14. Hydroxychloroquine | 31. Tetracycline |
| 15. Imiquimod (DISCL) | 32. Ticlopidine |
| 16. Lamotrigine | 33. Trimethadione |
| 17. Lansoprazole (DISCL) | |

Procainamide เกี่ยวข้องกับการเกิด DIL มากที่สุด พบว่า ANAs ให้ผลบวกในผู้ป่วยเกือบทุกรายที่ได้รับยาตั้งแต่ 2 ปีหรือมากกว่า อาการแสดงพบได้เกือบ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่ได้รับยามามากกว่า 1 ปี¹⁹

Hydralazine อุบัติการณ์การเกิด DIL ต่ำกว่า procainamide ปัจจัยเสี่ยงการเกิดยังเกี่ยวข้องกับขนาดของยา (มากกว่า 200 mg ต่อวัน และ/หรือได้รับขนาดยาสะสม (cumulative dose) มากกว่า 100 g ที่มีรายงาน

เฉลี่ยได้รับยานาน 24 เดือน), ผู้ที่มีกระบวนการ hepatic acetylation ช้า หรือเรียกว่ากลุ่ม slow acetylators (Intrinsic genetic susceptibility), เพศหญิง และ human leukocyte antigen (HLA)-DR4 genotype (genetic predisposition)¹⁹⁻²² ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วย antihistone antibody ให้ผลบวก ดังจะเห็นว่า พันธุกรรมก็มีผลต่อการเกิด DIL เช่นกัน ตรงกันข้ามกับในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น slow หรือ fast acetylation rates พบว่ามีโอกาสเกิด SLE เท่า ๆ กัน

Minocycline มีรายงานในผู้ป่วยอย่างน้อย 78 รายที่เกิด DIL²³ Tetracyclines เคยมีรายงานว่าทำให้เกิดอาการของ SLE ที่เป็นอยู่กำเริบหรือแย่ลงหลังได้รับยาในระยะเวลาช่วงสั้น ๆ²⁴ มีการศึกษาหนึ่งในผู้ป่วย DIL 15 รายได้รับการยืนยันหลังทำ rechallenge ด้วย minocycline ผู้ป่วยยังคงเกิด DIL อยู่เหมือนเดิม²⁵ การเกิด DIL จาก minocycline จะเกิดหลังจากได้รับยามานาน 3 เดือน ถึง 6 ปี ดังนั้นรายงานผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้มาจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาสิว และ rheumatoid arthritis^{1,25} อาการของ minocycline-induced lupus ปกติพบได้คือ arthralgia, arthritis, มีไข้, ข้อยึดติดในตอนเช้า (morning stiffness) และ myalgia^{23,26,27} Raynaud's disease และแผล ulcers ในบางกัมีรายงานด้วย²³ พบความแตกต่างของอาการและอาการแสดงทางคลินิก โดยพบว่าผู้หญิงมีโอกาสเกิดขึ้นได้มากกว่าผู้ชายคิดเป็นอัตราส่วน 5:1²³ ผลบวกของ ANAs พบได้ แต่ antihistone antibodies พบได้น้อยมาก²⁵ สำหรับ anti-dsDNA antibodies พบได้เช่นเดียวกัน และพบผลบวกของ perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies ประมาณ 67% ของผู้ป่วย²⁵

Anti-TNF-alpha agents ที่ใช้รักษา rheumatoid arthritis และ psoriasis ก็พบว่ามีรายงานผู้ป่วยเกิด DIL จาก etanercept และ infliximab แล้วเช่นเดียวกัน²⁸⁻³⁰ จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิก infliximab มีรายงานพบ ANAs และ anti-dsDNA antibodies จำนวนมากกว่ากลุ่มควบคุม³¹ ผู้ป่วยที่ได้รับ infliximab จำนวน 2,292 ราย ในการศึกษาทางคลินิก พบว่าเกิด DIL จำนวน 5 ราย³⁰ ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของ etanercept มีรายงานถึงผลบวกของ ANAs 11% และ anti-dsDNA 15% (เปรียบเทียบกับ 5% และ 4% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ) ทางด้านอาการไข้ อ่อนเพลีย ข้ออักเสบ และผื่น มีรายงานการเกิดขึ้น แต่อาการทางระบบการทำงานของไตและระบบประสาทมีรายงานน้อย¹

สาเหตุอื่น ๆ ที่อาจเหนี่ยวนำให้เกิด DIL ซึ่งเกิดขึ้นเฉพาะในผู้ป่วยในแต่ละคนนั้นยังไม่มีเหตุผลมารองรับได้ชัดเจน แต่อาจเพราะมีความไวต่อยาหรือสารนั้น ๆ ได้แก่

1. Insecticide compounds
2. Metallic compounds
3. Eosin (a fluorescent acid dye ที่พบในลิปสติกบางชนิด)

ยาที่ทำให้อาการ SLE กำเริบได้ ได้แก่

1. Cimetidine
2. Hydralazine
3. Hydrochlorothiazide
4. Mesantoin
5. Para-aminobenzoic acid (PABA)
6. Penicillin
7. Phenylbutazone
8. Sulfonamides
9. Terbinafine

การรักษา

หลักสำคัญของการรักษาคือหยุดยาที่เป็นสาเหตุ อาการก็จะค่อย ๆ ดีขึ้นซึ่งอาจใช้เวลาเป็นวันหรือหลายสัปดาห์⁸ การรักษาประคับประคองอาจช่วยบรรเทาอาการต่าง ๆ ของผู้ป่วยทำให้อาการดีขึ้น³² เช่น อาการปวดข้อและข้ออักเสบให้การรักษาด้วย nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) หรือ corticosteroids ในขนาดต่ำ¹⁴ สำหรับการรักษาอาการทางผิวหนังใน DISLE ให้ใช้ low-dose systemic corticosteroids หรือ topical corticosteroids ใช้ร่วมกับ hydroxychloroquine ซึ่งเคยมีการศึกษาใช้ร่วมในการรักษาเช่นกัน¹¹ ส่วน drug-induced CLE ให้ใช้ topical corticosteroids ร่วมกับ hydroxychloroquine¹³ สำหรับในรายที่มีอาการรุนแรง เช่น pleuropericarditis, severe arthritis เช่น ข้ออักเสบหลายข้อ (polyarthritis) หรือมีอาการทางระบบประสาทและไต (neurologic และ renal involvement) ให้ใช้ high-dose systemic corticosteroids ซึ่งสามารถให้ได้ระยะเวลา 2 -10 สัปดาห์ แล้วค่อยลดขนาดยา¹⁴

- NSAIDs เช่น ibuprofen (400-800 mg วันละ 3-4 ครั้ง ขนาดสูงสุด 3.2 g ต่อวัน) หรือ naproxen (500-1,000 mg ต่อวัน แบ่งให้วันละครั้ง) ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นแต่ก็ไม่ได้เป็นข้อจำกัดของการรักษา คือ วิงเวียนศีรษะ (dizziness), ง่วงซึม (drowsiness), ปวดศีรษะ (headache), คัน (pruritus), บวม (edema) และมีน้ำคั่งค้างในร่างกาย (fluid retention)^{33,34}

- Topical Corticosteroids เช่น Hydrocortisone, betamethasone, fluticasone ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ผิวแห้ง คัน ผิวบาง และแดง³⁵

- Systemic Corticosteroids เช่น Prednisone และ methylprednisolone มักใช้บ่อยในการรักษาอาการ DIL โดยให้ในขนาดต่ำ ๆ ซึ่งปกติให้ในขนาดต่ำกว่า 10 mg ต่อวัน ส่วนขนาดยาที่สูงกว่านี้ปกติจะให้ในขนาด 1 mg ต่อกิโลกรัมต่อวัน ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ปวดศีรษะ อารมณ์แปรปรวน ภาวะไม่สมดุลของน้ำและอิเล็กโทรไลต์ นอนไม่หลับ แผลในกระเพาะอาหาร และผื่นลมพิษ (urticaria)^{36,37}

- Hydroxychloroquine ขนาดแนะนำให้ใช้ คือ 400 mg วันละครั้งหรือสองครั้ง ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย หมดแรง กระจกตาขุ่น ผิวหนังเปลี่ยนสี³⁸

บทสรุป

ปัจจุบัน DIL แบ่งได้ 3 ชนิดด้วยกัน คือ systemic DIL, drug-induced SCL และ drug-induced CCL โดยที่ยาหลายชนิดในปัจจุบันที่สามารถเหนี่ยวนำให้ร่างกายสร้าง autoantibodies เป็นสาเหตุของการเกิด DIL ดังกล่าวได้ พบว่ามีอย่างน้อย 80 ชนิดที่สามารถระบุได้ว่าเป็นสาเหตุของ DIL แต่ยังไม่มียาหลักเกณฑ์การวินิจฉัยที่แน่นอน ซึ่งจะใช้ลักษณะอาการทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่ช่วยในการวินิจฉัย สำหรับการใช้อยากลุ่มใหม่ ๆ ที่มีกลไกการออกฤทธิ์เปลี่ยนแปลงการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ซึ่งมีแนวโน้มทำให้เกิด DIL ควรมีการเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิด และผู้ป่วยควรได้รับคำปรึกษาเกี่ยวกับอาการของ DIL เพื่อเฝ้าระวังตนเอง หากเกิดอาการผิดปกติขึ้นจะได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที

เอกสารอ้างอิง

1. Antonov D, Kazandjieva J, Etugov D, et al. Drug-induced lupus erythematosus. Clin Dermatol. 2004;22:157-166.
2. Brogan BL, Olsen NJ. Drug-induced rheumatic syndromes. Curr Opin Rheumatol. 2003;15:76-80.
3. Hess E. Drug-related lupus. N Engl J Med. 1988;318:1460-1462.
4. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. Ann N Y Acad Sci. 2007;1108:166-182.
5. Hoffman BJ. Sensitivity to sulfadiazine resembling acute disseminated lupus erythematosus. Arch Dermatol Syph. 1945;51:190-192.
6. Morrow JD, Schroeder HA, Perry HM Jr. Studies on the control of hypertension by hyphex. II. Toxic reactions and side effects. Circulation. 1953;8:829-839.
7. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: an update. Autoimmun Rev. 2010;10:46-50.
8. Rubin RL. Etiology and mechanisms of drug-induced lupus. Curr Opin Rheumatol. 1999;11:357-363.
9. Rubin RL. Drug-induced lupus. Toxicology. 2005;209:135-147.
10. Yung RL, Johnson KJ, Richardson BC. New concepts in the pathogenesis of drug-induced lupus. Lab Invest. 1995;73:746-759.
11. De Bandt M. Lessons for lupus from tumour necrosis factor blockade. Lupus. 2006;15:762-767.
12. Callen JP, Hughes AP, Kulp-Shorten C. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced or exacerbated by terbinafine: a report of 5 cases. Arch Dermatol. 2001;137:1196-1198.
13. Marzano AV, Vezzoli P, Crosti C. Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. Lupus. 2009;18:935-940.
14. di Fazano CS, Bertin P. The pharmacological management of drug-induced rheumatic disorders. Expert Opin Pharmacother. 2001;2:1623-1631.
15. Fritzler MJ. Drugs recently associated with lupus syndromes. Lupus. 1994;3:455-459.
16. Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. Lancet. 2002;359:579-580.
17. De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, et al. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis. Arthritis Rheum. 2003;48:1015-1023.
18. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, et al. Autoimmunity and anti-TNF-alpha agents. Ann N Y Acad Sci. 2005;1051:559-569.
19. Yung R, Richardson B. Drug-induced rheumatic syndromes. Bull Rheum Dis. 2002;51:1-6.
20. Cameron HA, Ramsay LE. The lupus syndrome induced by hydralazine: a common complication with low dose treatment. Br Med J. 1984;289:410-412.
21. Batchelor JR, Welsh KI, Tinoco RM, et al. Hydralazine-induced systemic lupus

- erythematosus: influence of HLA-DR and sex on susceptibility. *Lancet*. 1980;1:1107-1109.
22. Speirs C, Fielder AH, Chapel H, et al. Complement system protein C4 and susceptibility to hydralazine-induced systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1991;34:131-135.
23. Schaffer JC, Davidson DM, McNiff JM, Bologna JL. Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody-positive cutaneous polyarteritis nodosa associated with minocycline therapy for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:198-206.
24. Matsuura T, Shimizu Y, Fujimoto H, et al. Minocycline-related lupus. *Lancet*. 1992;340:1553.
25. Lawson TM, Amos N, Bulgen D, Williams BD. Minocycline-induced lupus: clinical features and response to rechallenge. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:329-335.
26. Elkayam O, Levartovsky D, Brautbar C, et al. Clinical and immunological study of 7 patients with minocycline-induced autoimmune phenomena. *Am J Med*. 1998;105:484-487.
27. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Minocycline induced arthritis associated with fever, livedo reticularis, and pANCA. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:769-771.
28. Mohan AK, Edwards ET, Cote TR, et al. Drug-induced systemic lupus erythematosus and TNF-alpha blockers. *Lancet*. 2002;360:646.
29. Bleumink GS, ter Borg EJ, Ramselaar CG, Ch Stricker BH. Etanercept-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;40:1317-1319.
30. Ali Y, Shah S. Infliximab-induced systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 2002;137:625-626.
31. Day R. Adverse reactions to TNF-alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2002;359:540-541.
32. Chang C, Gershwin ME. Drug-induced lupus erythematosus: incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2011;34:357-374.
33. Ibuprofen package insert. Livonia, MI: Major Pharmaceuticals; January 2009.
34. Naprelan (naproxen) package insert. Florham Park, NJ: Elan Pharma International; November 2011.
35. Hydrocortisone package insert. Huntsville, AL: Qualitest Pharmaceuticals; April 2008.
36. Methylprednisolone package insert. Parsippany, NJ: Watson Laboratories Inc; December 2003.
37. Prednisone package insert. Columbus, OH: Roxane Laboratories, Inc; September 2009.
38. Plaquenil (hydroxychloroquine) package insert. New York, NY: Sanofi-Synthelabo; October 2000.
39. marzano av, vezzoli p, crosti c. drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. *lupus*. oct 2009;18(11):935-40.
40. vedove cd, del giglio m, schena d, girolomoni g. drug-induced lupus erythematosus. *arch dermatol res*. jan 2009;301(1):99-105.
41. [Guideline] Finnish Medical Society Duodecim. Systemic lupus erythematosus (SLE). EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine. Feb 20 2007; Wiley Interscience. John Wiley & Sons.