



## ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

การแพ้ยาเป็นผลอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเพื่อการวินิจฉัย การรักษา ตลอดจนการใช้ยาเพื่อป้องกันโรค<sup>(1)</sup> เนื่องจากในปัจจุบันมีการพัฒนาชนิดใหม่ๆ ขึ้นมาใช้กันอย่างมากมาย อาการไม่พึงประสงค์จากยาบ่อยครั้งต้องเกิดเพิ่มขึ้นด้วย นอกจากนี้ยาที่เคยใช้กันเป็นเวลานานก็อาจจะก่อให้เกิดผื่นแพ้ยาชนิดใหม่ที่ไม่เคยมีรายงานมาก่อนได้ ดังนั้นการเฝ้าติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาจึงเป็นสิ่งที่แพทย์จำเป็นต้องกระทำเป็นอย่างยิ่ง โดยการรวบรวมข้อมูลเพิ่มเติมจากการศึกษาทางคลินิก หลังจากที่ได้มีการนำยามาใช้กับผู้ป่วยแล้ว เพื่อประโยชน์ในการควบคุมยาและเป็นข้อมูลในการใช้ยาแก่นักวิชาการทางการแพทย์ต่อไป อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อยที่สุดคืออาการทางผิวหนังเพราะเป็นอาการแสดงที่เห็นได้ชัด ทำให้สามารถวินิจฉัยได้ตั้งแต่ระยะแรก อุบัติการณ์และสาเหตุของการแพ้ยานั้นจะแตกต่างกันในแต่ละกลุ่มประชากรและขึ้นกับปริมาณการใช้ยาชนิดต่างๆ ด้วย

ผื่นแพ้ยาเกิดได้หลายชนิด และยาส่วนใหญ่มักจะก่อให้เกิดผื่นได้หลายชนิดซึ่งไม่เฉพาะเจาะจง อุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียงจากยาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีจะแตกต่างกันโดยขึ้นกับชนิดของยา, ขนาดของยา, ปฏิกริยาระหว่างยา และระยะของโรคติดเชื้อเอชไอวี<sup>(2)</sup> ผื่นแพ้ยาที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยเอชไอวีคือ ผื่นชนิด maculopapular rash รองมาคือ urticaria<sup>(3)</sup> ยาที่ก่อให้เกิดปฏิกิริยาแพ้ที่พบบ่อยในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ได้แก่ ยาปฏิชีวนะ โดยเฉพาะยาในกลุ่ม sulfonamide และ amoxicillin-clavulanate<sup>(4, 5)</sup> บางรายแพ้ยาหลายชนิด มีรายงานถึงอุบัติการณ์เกิดผื่นแพ้ยา trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) ในผู้ป่วยเอชไอวีสูงถึงร้อยละ 80 เทียบกับในผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีซึ่งพบน้อยกว่าร้อยละ 5<sup>(6)</sup> ยารักษาวัณโรคและยากันชักก็เป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยาที่พบบ่อยเช่นกัน กลไกที่ทำให้เกิดผื่นแพ้ยายังไม่ทราบแน่นอน นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงการทำ desensitization ของยา TMP-SMX ได้สำเร็จในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเกิดผื่นแพ้ยาแบบ maculopapular rash ต่อยาชนิดนี้มาก่อน<sup>(7, 8, 9)</sup>

เมื่อแพทย์ตรวจพบว่าผู้ป่วยเกิดแพ้ยา สิ่งที่แพทย์ควรทำต่อไปคือ ต้องสามารถระบุยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้ให้ได้ อันจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากที่สุด เพื่อผู้ป่วยจะได้หลีกเลี่ยงยาที่แพ้ในอนาคต ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีนั้นมักจะเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสได้บ่อย ดังนั้นยาที่ผู้ป่วยเอชไอวีได้รับมักจะเป็นยาด้านจุลชีพซึ่งมักจะหลากหลาย ชนิดร่วมกัน อีกทั้งยังอาจได้รับยาด้านไวรัสด้วย ทำให้เป็นการยากที่แพทย์ผู้ดูแลจะสามารถระบุชนิดยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้ได้ แพทย์อาจต้องใช้สถิติที่เคยมีรายงานการแพ้ไว้ในอดีตมาเป็นเครื่องช่วยในการวินิจฉัยยาที่เป็นสาเหตุแก่ผู้ป่วย เมื่อสามารถระบุยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้ยาในผู้ป่วยเอชไอวีได้ จะทำให้การดูแลผู้ป่วยและการตัดสินใจเลือกใช้อย่างง่ายขึ้น

มลเนตร รัตภัสกร และ นภคณ นพคุณ ได้ทำการศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดผื่นแพ้ยาและลักษณะผื่นแพ้ยาของผู้ป่วยทั่วไปทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ไว้ระหว่างปี พ.ศ. 2538 ถึงปี พ.ศ. 2540<sup>(10)</sup> แต่ยังไม่เคยมีใครทำการศึกษาอุบัติการณ์ของผื่นแพ้ยาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ด้วยเหตุผลเหล่านี้จึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ผลการศึกษาวินิจฉัยครั้งนี้ น่าจะสามารถใช้เป็นแนวทางในการวินิจฉัยดูแลผู้ป่วยแพ้ยา และใช้เป็นสถิติในการช่วยประเมินว่ายาตัวใดที่น่าจะเป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยา เพื่อที่ผู้ป่วยจะได้หลีกเลี่ยงยาที่แพ้ เป็นการช่วยลดอุบัติการณ์ของผื่นแพ้ยาที่จะเกิดในอนาคต

### รายงานการศึกษาที่เกี่ยวข้อง

ชตุรี สัตตะถิน และคณะ<sup>(11)</sup> ได้รายงานความชุกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่เกิดจากยา รูปแบบของผื่นผิวหนังที่พบและยาที่เป็นสาเหตุ ในช่วงเวลาดังกล่าว ตั้งแต่ 1 กันยายน 2527 จนถึง 30 มิถุนายน 2541 รวมระยะเวลา 14 ปี พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาทั้งหมด 800 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.75 ของผู้ป่วยใหม่ของแผนกผิวหนังในช่วงระยะเวลาดังกล่าว ชนิดของผื่นแพ้ยาที่พบบ่อยที่สุดสองอันดับแรกคือ ผื่นชนิด fixed drug eruption ร้อยละ 36 และ exanthematous eruption ร้อยละ 34 ผื่นแพ้ยาที่พบบ่อยรองลงมาได้แก่ ผื่นชนิด Stevens-Johnsons syndrome, urticaria, eczematous drug eruption และอื่นๆ สามารถระบุยาที่เป็นสาเหตุได้ร้อยละ 63.13 ของผู้ป่วยทั้งหมด กลุ่มยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้ที่พบบ่อยเรียงตามลำดับคือ ยาปฏิชีวนะ (ร้อยละ 59.8), ยาด้านการอักเสบกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (ร้อยละ 11.5), ยาลดไข้แก้ปวด (ร้อยละ 10.5) และยาระบบประสาท (ร้อยละ 8.1)

ศิริเพ็ญ พัววิไล และคณะ<sup>(12)</sup> ได้รวบรวมผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของโรงพยาบาลรามาริบัติ ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคว่าเป็นผื่นแพ้ยา ตั้งแต่เดือนมิถุนายน 2538 จนถึงเดือนพฤษภาคม 2539 รวมระยะเวลา 1 ปี พบว่ามีผู้ป่วยผื่นแพ้ยาทั้งหมด 132 คน เป็นเพศชาย 60 คน เพศหญิง 72 คน อายุ ตั้งแต่ 6 เดือนถึง 78 ปี (อายุเฉลี่ย 39.3 ปี) โดยผื่นแพ้ยาจะเกิดขึ้นหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา 1-40 วัน (เฉลี่ย 9 วัน) ชนิดของผื่นแพ้ยาที่พบมากที่สุดคือ ผื่นชนิด maculopapular rash (ร้อยละ 60) รองมาคือ ผื่นชนิด fixed drug eruption (ร้อยละ 9) และ urticaria (ร้อยละ 6) ตามลำดับ กลุ่มยาที่เป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยาบ่อยที่สุด 3 อันดับ ได้แก่ ยาด้านจุลชีพ (ร้อยละ 60.8), ยาลดไข้และยาด้านการอักเสบ (ร้อยละ 9.8) และยาออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง (ร้อยละ 7.7)

มลเนตร รัตภาสกร และ นกมล นพคุณ<sup>(10)</sup> ศึกษาอุบัติการณ์การเกิดผื่นแพ้ยาและลักษณะผื่นแพ้ยา ในผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยเก็บข้อมูลในช่วงระยะเวลา 1 ปี 6 เดือน ตั้งแต่วันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2538 ถึงวันที่ 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2540 ผลการศึกษาพบผู้ป่วยผื่นแพ้ยาทั้งหมด 300 คน คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 0.025 เป็นผู้ป่วยนอก 158 คน (อุบัติการณ์ร้อยละ 0.014) และผู้ป่วยใน 142 คน (อุบัติการณ์ร้อยละ 0.321) ลักษณะผื่นแพ้ยาที่พบมากที่สุดคือ ผื่นชนิด maculopapular rash คิดเป็นร้อยละ 57.67 ยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้ที่พบบ่อยที่สุด 3 อันดับแรกคือ TMP-SMX, cloxacillin และ amoxicillin ตามลำดับ

อภิชาติ ศิวาธร และคณะ<sup>(13)</sup> ได้ศึกษาความชุกของโรคผิวหนังที่เกิดในผู้ป่วยเอชไอวี จำนวน 248 คน โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อแต่ไม่แสดงอาการ (stage I) จำนวน 140 คน เป็นผู้ป่วยที่แสดงอาการ (stage II) จำนวน 27 คน และเป็นผู้ป่วยเอดส์ (stage III) จำนวน 81 คน พบความชุกของโรคผิวหนังที่พบบ่อย 3 ลำดับแรกคือ oral candidiasis (ร้อยละ 34.3), pruritic papular eruption (ร้อยละ 32.7) และ seborrheic dermatitis (ร้อยละ 21.0) ส่วนส่วนผื่นแพยานั้นพบความชุกร้อยละ 2 ของผู้ป่วยทั้งหมด

Bigby และคณะ<sup>(14)</sup> ได้รายงานผลการศึกษเกี่ยวกับอัตราการเกิดผื่นแพ้ยา ( rate of cutaneous reaction to drug ) โดยเก็บรวบรวมข้อมูลเฉพาะผู้ป่วยในของโรงพยาบาล ในช่วงเวลา 7 ปี ตั้งแต่เดือนมิถุนายน ปี ค.ศ. 1975 ถึงเดือนมิถุนายน ปี ค.ศ. 1982 ผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดผื่นแพ้ยา จะถูกตรวจร่างกายโดยแพทย์ผิวหนังโดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยว่าเป็นผื่นแพ้ยา คือ ผื่นชนิด urticaria, generalized exanthematous eruption หรือ generalized pruritus ผลที่ได้พบว่ามีผู้ป่วยในทั้งหมด

15,438 คน เกิดผื่นแพ้ยา 347 คน คิดอัตราการเกิดผื่นแพ้ยาโดยรวมเป็นร้อยละ 2.2 ยาที่ทำให้เกิดผื่นแพ้ยาได้บ่อยที่สุดคือ amoxicillin คิดเป็นอัตราการแพ้ยา 51.4 ต่อ 1000

Stubb และคณะ<sup>(15)</sup> ได้รายงานอุบัติการณ์เกิดผื่นแพ้ยาของผู้ป่วยใน ในระยะเวลา 5 ปี ที่ Helsinki university central hospital ประเทศฟินแลนด์โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยในของโรงพยาบาลที่สงสัยว่าเป็นผื่นแพ้ยา ชักประวัติ ตรวจร่างกาย และทำการพิสูจน์เพิ่มเติม ( provocation test ) โดยทำ skin patch test และ oral rechallenge test แต่ผู้ป่วยบางรายที่ประวัติและลักษณะทางคลินิกค่อนข้างแน่ชัดต่อการวินิจฉัยผื่นแพ้ยามาก ก็จะไม่ทำการตรวจพิสูจน์เพิ่มเติม ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 135 ราย ผื่นแพ้ยาที่พบบ่อยที่สุดคือ ผื่นชนิด fixed drug eruption, maculopapular rash, และ urticaria ตามลำดับ ยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้มากที่สุดคือ ยาปฏิชีวนะ นอกจากนี้ยังพบว่า oral rechallenge test เป็นวิธีเดียวที่น่าเชื่อถือมากที่สุดในการวินิจฉัยยาที่เป็นสาเหตุของการเกิดผื่นแพ้ยา

Moore และคณะ<sup>(16)</sup> ได้รายงานถึงผลข้างเคียงที่เกิดกับอวัยวะทุกระบบที่เกิดจากยา ในผู้ป่วยเอชไอวีจำนวน 1450 คน ผลการศึกษาพบว่าอัตราอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงที่เกิดจากยา zidovudine, didanosine, zalcitabine, cotrimoxazole และ dapsone เป็น 26.3, 24.1, 37, 26.3, และ 16.2 ต่อ 100 คน-ปี ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงจากยาเพิ่มสูงขึ้นสัมพันธ์กับระดับ CD4+ cell ในเลือดที่ต่ำลง

Jung และคณะ<sup>(17)</sup> ได้รวบรวมรายงานต่างๆ เกี่ยวกับผื่นแพ้ยา TMP-SMX ในผู้ป่วยเอชไอวี แล้วสรุปผลได้ว่า ผู้ป่วยเอชไอวีมีอัตราการเกิดผื่นแพ้ยา TMP-SMX ตั้งแต่ร้อยละ 24 ถึง 50 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา ลักษณะของผื่นส่วนใหญ่เป็นชนิด generalized maculopapular rash โดยเกิดหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา 8-12 วัน ผื่นของผู้ป่วยบางรายสามารถหายได้เองภายใน 3-5 วัน ทั้งที่ยังคงได้รับยา TMP-SMX อยู่ เมื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดผื่นแพ้ยา TMP-SMX ในผู้ป่วยที่ไม่ได้มีการติดเชื้อเอชไอวี พบว่าเกิดขึ้นเพียงร้อยละ 3.3 เท่านั้น ผู้ป่วยเอชไอวีที่เกิดผื่นแพ้ยา TMP-SMX ชนิดที่ไม่รุนแรง การลองกลับไปให้ผู้ป่วยรับประทานยาใหม่หลังจากที่ผื่นหายแล้ว (oral rechallenge) พบว่าร้อยละ 68 ของผู้ป่วยสามารถใช้นี้ได้โดยไม่เกิดผลข้างเคียงใดๆ

Kuaban และคณะ<sup>(18)</sup> ได้รายงานผลการศึกษาผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคปอดจำนวน 235 คนในช่วงเวลา 6 เดือน พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย 39 คน และอุบัติการณ์ของการ



เกิดผื่นแพ้ยารักษาวัณโรคในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีสูงถึงร้อยละ 23.1 เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีซึ่งพบว่าแพ้ยารักษาวัณโรคเพียงร้อยละ 1 เท่านั้น

Smith และคณะ<sup>(19)</sup> ได้รายงานถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับภูมิคุ้มกันกับอัตราการเกิดผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยเอชไอวี โดยติดตามผู้ป่วยเอชไอวีจำนวน 974 คนเป็นเวลา 46 เดือน พบว่ามีผู้ป่วย 201 คน (ร้อยละ 20.6) เกิดผื่นแพ้ยาขึ้น และยิ่งระดับของ CD4+ cell ในเลือดลดลง อุบัติการณ์ของผื่นแพ้ยาจะยิ่งสูงขึ้น แต่ถ้ระดับ CD4+ cell ในเลือดต่ำมากๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่ำกว่า 25 cells/mm<sup>3</sup> ในระยะสุดท้ายของการติดเชื้อเอชไอวี พบว่าโอกาสของการเกิดแพ้ต่อยา TMP-SMX จะลดน้อยลง ลักษณะทางคลินิกที่พบมากที่สุดคือ ผื่นชนิด maculopapular rash โดยที่อาจจะมีอาการไข้ ปวดข้อ ร่วมด้วยได้ ผลตรวจเลือดอาจพบว่ามีระดับของเซลล์อีโอซิโนฟิล (eosinophil) และระดับเอนไซม์ตับ (serum transaminase) ในเลือดสูงกว่าปกติได้ และส่วนใหญ่ผื่นแพ้ยาจะเกิดหลังจากผู้ป่วยได้รับยา 6-14 วัน

Coopman และคณะ<sup>(20)</sup> ติดตามศึกษาผู้ป่วยเอชไอวีจำนวน 666 คน ตั้งแต่เดือนเมษายน ค.ศ. 1988 จนถึงเดือนกันยายน ค.ศ. 1990 รวมระยะเวลา 2 ปี 6 เดือน พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 125 คนเกิดผื่นแพ้ยาขึ้น คิดเป็นร้อยละ 18.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด และบางคนเกิดผื่นแพ้ยามากกว่า 1 ครั้ง ชนิดของผื่นแพ้ยาที่เกิดบ่อยที่สุดคือ ผื่นชนิด maculopapular rash (ร้อยละ 74) รองลงมาคือ urticaria (ร้อยละ 17) ยาที่เป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยา 3 อันดับแรกคือ trimethoprim-sulfamethoxazole, aminopenicillin และ dapsone ตามลำดับ

Roudier และคณะ<sup>(21)</sup> ได้รายงานเรื่องผื่นแพ้ยาที่เกิดจากยา TMP-SMX ในผู้ป่วยเอดส์ที่เป็นโรคปอดอักเสบชนิด Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) ร่วมด้วย โดยพบผื่นแพ้ยาที่เกิดจากยา TMP-SMX ในผู้ป่วยเอดส์พบได้ร้อยละ 18-64 ในขณะที่ผื่นแพ้ยาจาก TMP-SMX ในผู้ป่วยทั่วไปของโรงพยาบาลพบเพียงร้อยละ 3.3 นอกจากนี้พบว่าไม่มีลักษณะทางคลินิกหรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างใดที่จะเป็นตัวแทนว่าผู้ป่วยเอดส์รายใดจะเกิดผื่นแพ้ยา ในผู้ป่วยเอดส์ที่เคยแพ้ยา TMP-SMX โดยเกิดผื่นชนิด morbilliform rash พบว่าสามารถให้ยานี้รักษาโรค PCP แก่ผู้ป่วยต่อไปได้โดยไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงแต่อย่างใด อีกทั้งยังสามารถให้ยานี้ในการป้องกันการกลับเป็นโรค PCP ได้ต่อไป

Gordin และคณะ<sup>(22)</sup> ได้รายงานผลข้างเคียงที่เกิดจากยา TMP-SMX ในผู้ป่วยเอชไอวี โดยพบว่าร้อยละ 51.42 ของผู้ป่วยเอชไอวีระยะเอดส์เต็มขั้นที่เป็นโรคปอดอักเสบชนิด PCP ร่วมด้วย

และได้รับการรักษาด้วยยา TMP-SMX เกิดผื่นแพ้ชนิด maculopapular rash ร่วมกับมีอาการไข้ ภายใน 8-12 วันหลังจากได้ยา ซึ่งมีอัตราการเกิดผื่นแพ้ที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อเฮอริวี ประมาณ 10 เท่า นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยา TMP-SMX ชนิดที่ไม่รุนแรงบางราย สามารถหายได้เองหลังจากใช้ยาต่อเนื่องหรือการทำ desensitization

Bernstein<sup>(23)</sup> ได้รายงานอัตราการแพ้ยา sulfonamide ในผู้ป่วยเฮอริวีว่าสูงเป็น 10 เท่าของ ผู้ป่วยที่ไม่มีกรติดเชื้อเฮอริวี โดยพบว่าผู้ป่วยเฮอริวีที่ได้รับยา sulfonamide เกิดแพ้ยาได้ถึง ร้อยละ 50 การกำจัดยา sulfonamide นั้นจะต้องผ่านขบวนการ N-acetylation ซึ่งขบวนการนี้ต้อง อาศัยสาร Glutathione และเนื่องจากผู้ป่วยติดเชื้อเฮอริวีนั้นจะมีระดับของสาร Glutathione ใน ร่างกายต่ำจึงทำให้เกิดการสะสมของสารพิษที่เกิดจากการสลายของยา sulfonamide ที่เรียกว่า sulfamethoxazole hydroxylamine สารพิษนี้เองที่เชื่อว่าเป็นตัวทำให้เกิดการแพ้ยาขึ้น



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย