

## บทที่ 6

### อภิปรายผลการวิจัย

ในปัจจุบันนี้ข้อมูลเกี่ยวกับยา นับเป็นสิ่งที่สำคัญสิ่งหนึ่ง เนื่องจากมียาใหม่ๆ ได้รับการนำมาใช้รักษาผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้นทุกๆ ปี ในประเทศไทยนั้น ประชาชนสามารถหาซื้อยารับประทานเองได้ง่ายจากร้านขายยาซึ่งมีอยู่เป็นจำนวนมาก ยาที่มีตามร้านขายยาทั่วไปนั้นก็เกือบจะมีขายรับประทานครบทุกประเภทเท่าที่โรงพยาบาลรัฐบาลมี ยกเว้นแต่ยาในกลุ่มออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทและยาเสพติดให้โทษ ผื่นแพ้ยาจัดเป็นอาการอันไม่พึงประสงค์ของยาที่พบได้บ่อย มีรายงานผื่นแพ้ยาที่เกิดจากยาแต่ละชนิดมากขึ้นทุกที โดยเฉพาะอย่างยิ่งในปัจจุบันมีผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีเพิ่มมากขึ้น ยังมีรายงานการเกิดผื่นแพ้ยาจากยาต่างๆ จากเดิมเพิ่มขึ้น เพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดการแพ้ยาได้มากกว่าผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี

การศึกษาวิจัยนี้ทำเพื่อหาค่าอุบัติการณ์ของผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยเอชไอวี ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากผลการศึกษา สามารถแยกอภิปรายเป็นหัวข้อต่างๆ ได้ดังนี้

#### อุบัติการณ์ของผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยเอชไอวี

ในช่วงเวลา 1 ปี 6 เดือน ตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2541 ถึง 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2542 มีผู้ป่วยเอชไอวีแพ้ยาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งหมด 90 คน คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 1.21 ของผู้ป่วยเอชไอวี โดยที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ค่าอุบัติการณ์ของผื่นแพ้ยาจะมีค่าอยู่ระหว่างร้อยละ 0.96 และ 1.46 เมื่อเปรียบเทียบกับอุบัติการณ์การเกิดผื่นแพ้ยาของผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในทั้งหมดของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่เคยมีการศึกษาไว้โดยมลเนตร รัตภาสกร และ นกมล นพคุณ<sup>(10)</sup> ระหว่างปี พ.ศ. 2538-2540 ซึ่งมีค่าอุบัติการณ์ร้อยละ 0.025 พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีจะมีค่าอุบัติการณ์ของผื่นแพ้ยาสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยทั่วไปถึง 48.4 เท่า ซึ่งเป็นไปตามสมมติฐานที่ตั้งไว้ในการศึกษาวิจัยนี้ แต่เมื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยเอชไอวีของการศึกษานี้กับอุบัติการณ์จากการศึกษาของ Smith และคณะ<sup>(19)</sup> จะพบว่าแตกต่างกันมากเป็นเพราะว่ารูปแบบการศึกษานั้นแตกต่างกัน เนื่องจากการศึกษาของ Smith และคณะเป็นการศึกษาแบบ cohort study ส่วนการศึกษาของผู้วิจัยนี้เป็นแบบ cross-sectional study จึงไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้

## ลักษณะของผู้ป่วยเอชไอวีที่เกิดผื่นแพ้ยา

### 1. เพศ

ผู้ป่วยเอชไอวีที่แพ้ยาทั้งหมด 90 คน เป็นเพศชาย 60 คน (ร้อยละ 66.67) เป็นเพศหญิง 30 คน (ร้อยละ 33.33) คิดเป็นอัตราส่วนเพศชายต่อหญิงเท่ากับ 2 : 1 เมื่อเปรียบเทียบกับลักษณะผู้ป่วยผื่นแพ้ยาที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีในการศึกษาของมลเนตร รัตภาสกร และ นภคด นพคุณ<sup>(10)</sup> พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยชายและหญิงใกล้เคียงกัน คิดเป็นอัตราส่วนชายต่อหญิงเท่ากับ 1 : 1.1 ข้อเสนอแนะที่พบผู้ป่วยเอชไอวีแพ้ยาเป็นเพศชายมากกว่า น่าจะเป็นเพราะสัดส่วนของผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีเป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง

### 2. อายุ

พบว่าผู้ป่วยเอชไอวีที่แพ้ยาร้อยละ 83.33 มีอายุระหว่าง 25-44 ปี ซึ่งจัดอยู่ในช่วงของวัยเจริญพันธุ์ และเป็นที่น่าทึ่งกันว่าการศึกษาการติดเชื้อเอชไอวีนั้นติดต่อโดยผ่านทางเพศสัมพันธ์มากที่สุด ส่วนช่วงอายุ 15-24 ปีนั้นก็เป็นช่วงวัยเจริญพันธุ์เช่นกัน แต่พบผู้ป่วยแพ้ยาเพียงร้อยละ 6.67 เท่านั้น น่าจะเป็นเพราะว่าระยะเวลาหลังจากที่ผู้ป่วยเริ่มติดเชื้อเอชไอวีจนกระทั่งเกิดอาการแสดงของเอดส์นั้นจะใช้เวลาประมาณ 8-10 ปี ดังนั้นถ้าผู้ป่วยเกิดติดเชื้อเอชไอวีในช่วงอายุนี้นี้ ผู้ป่วยมักจะยังไม่มีอาการแสดงทำให้โอกาสของการได้รับการรักษาจึงน้อยกว่า โอกาสของการเกิดผื่นแพ้ยาจึงน้อยตามไปด้วย จากรายงานการศึกษาของ Smith และคณะ<sup>(19)</sup> ก็พบว่าร้อยละ 82.6 ของผู้ป่วยเอชไอวีที่เกิดผื่นแพ้ยาก็อยู่ในช่วงอายุระหว่าง 25-44 ปีเช่นกัน

### 3. ระยะของโรคติดเชื้อเอชไอวี

ผู้ป่วยเอชไอวีที่แพ้ยาส่วนใหญ่จัดอยู่ในระยะเอดส์เต็มขั้น โดยมีจำนวนถึง 80 คน คิดเป็นร้อยละ 88.9) ซึ่งสามารถอธิบายได้จาก

- 1.) ระยะเอดส์เต็มขั้นเป็นระยะที่ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยบกพร่องเป็นอย่างมาก ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาแพ้ต่อยาได้มากขึ้น
- 2.) ผู้ป่วยระยะนี้มักจะเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสได้บ่อย ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับยาป้องกันและรักษาโรคติดเชื้อมากกว่าผู้ป่วยระยะอื่นๆ

### 4. ระดับ CD4+ cell ในเลือด

ผู้ป่วยเอชไอวีที่แพ้ยามีระดับ CD4+ cell ในเลือดตั้งแต่ 3-565 cells/mm<sup>3</sup> โดยมีค่าเฉลี่ย

84.56 cells/mm<sup>3</sup> พบว่าอัตราการเกิดผื่นแพ้จะสูงขึ้นแปรผกผันกับระดับ CD4+ cell ที่ต่ำลง และจากการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ระดับ CD4+ cell ในเลือดน้อยกว่า 200 cells/mm<sup>3</sup> โดยที่ผู้ป่วยที่มีระดับ CD4+ cell น้อยกว่า 200 cells/mm<sup>3</sup> นี้จะจัดว่าเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในระยะเอดส์เต็มขั้น ผลการศึกษานี้ สอดคล้องกับรายงานการศึกษาที่เคยมีมาว่ายิ่งผู้ป่วยเอชไอวีมีระดับ CD4+ cell ต่ำลง ผู้ป่วยจะมีโอกาสเกิดการแพ้ยาสูงขึ้น

ในการศึกษาของ Smith และคณะ<sup>(19)</sup> พบว่าอัตราการเกิดผื่นแพ้จะสูงขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ CD4+ cell น้อยกว่า 200 cells/mm<sup>3</sup> แต่เมื่อผู้ป่วยมีระดับ CD4+ cell ต่ำลงมากๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่ำกว่า 25 cells/mm<sup>3</sup> จะพบว่าการเกิดผื่นแพ้กลับลดลง ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาของผู้วิจัยในครั้งนี้ ที่ยังพบว่ามีผู้ป่วยเอชไอวีแพ้ยาถึงร้อยละ 26 ที่มีระดับ CD4+ cell น้อยกว่า 25 cells/mm<sup>3</sup> เทียบกับร้อยละ 28.8 ของผู้ป่วยเอชไอวีแพ้ยาที่มีระดับ CD4+ cell ระหว่าง 25-50 cells/mm<sup>3</sup>

## ลักษณะทางคลินิกของผื่นแพ้ยา

### 1. ชนิดของผื่นแพ้ยา

เมื่อพิจารณาถึงชนิดของผื่นแพ้ยาที่เกิดกับผู้ป่วยเอชไอวีในการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยเกิดผื่นชนิด maculopapular rash มากที่สุดถึง 51 คน คิดเป็นร้อยละ 56.67 ของผู้ป่วยแพ้ยาทั้งหมด เหมือนกับการศึกษาอื่นๆ ที่เคยมีรายงานในอดีต ส่วนผื่นแพ้ยาชนิดอื่นๆ ที่พบในการศึกษานี้ ได้แก่ ผื่นชนิด erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, exfoliative dermatitis, photoallergic drug eruption, urticaria และ eczematous drug eruption โดยพบสัดส่วนของผู้ป่วยเอชไอวีที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด erythema multiforme และ Stevens-Johnson syndrome คิดเป็นร้อยละ 16.67 และ 14.44 ของผู้ป่วยเอชไอวีที่แพ้ยาทั้งหมด เมื่อเทียบกับการศึกษาของมลเนตร รัตภาสกร และ นภดล นพคุณ<sup>(10)</sup> ที่พบผู้ป่วยเกิดผื่นแพ้ยาชนิด erythema multiforme และ Stevens-Johnson syndrome เพียงร้อยละ 3.67 และ 3.26 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่แพ้ยาแต่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีตามลำดับ ดังนั้นในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีจะมีโอกาสเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง เช่น ผื่นชนิด erythema multiforme และ Stevens-Johnson syndrome มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี

### 2. ระยะเวลาที่เกิดผื่นแพ้ยา (onset)

หมายถึง ช่วงเวลานับตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับยาเข้าไปในร่างกายจนกระทั่งเกิดผื่นแพ้ยาขึ้น ใน

การศึกษานี้มีระยะเวลาตั้งแต่ 1 วันจนถึง 150 วัน โดยเฉลี่ย 21.3 วัน ซึ่งโดยทั่วไปแล้วถ้าผู้ป่วยไม่เคยได้รับยาชนิดนั้นๆ มาก่อน จะต้องใช้เวลา 1-3 สัปดาห์จึงจะเกิดผื่นแพ้ยาขึ้น ส่วนผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาในระยะเวลาอันสั้นหลังได้รับยามักจะมีประวัติเคยได้รับยาชนิดนั้นๆ มาก่อน และบางคนก็มีประวัติเคยแพ้ยาในกลุ่มนั้นมาก่อนด้วย ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยเอชไอวี 11 คนที่เกิดผื่นแพ้ยาจากยา TMP-SMX หลังจากที่ไดรับยานี้ต่อเนื่องมาหลายเดือน มีสมมติฐานที่อธิบายคือ ผื่นแพ้ยาที่เกิดในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจเกิดจากกลไกเกี่ยวกับ toxic metabolite ที่เกิดขึ้นจากขบวนการ metabolism ของยา TMP-SMX โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ได้รับยา TMP-SMX มาเป็นเวลานานก็ยิ่งเกิดการสะสมของ toxic metabolite ในร่างกายสูงขึ้น และระดับของสาร Glutathione ที่ต่ำกว่าปกติในผู้ป่วยเอชไอวี ทำให้ไม่สามารถทำลายความเป็นพิษของ toxic metabolite ได้ จึงเกิดผื่นแพ้ยาขึ้น

ส่วนยาในกลุ่ม anti-TB ในการศึกษานี้มี onset ของผื่นแพ้ยาเฉลี่ย 38 วัน ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของศิริเพ็ญ พัววิไล<sup>(12)</sup> ที่พบว่ายาในกลุ่ม anti-TB ใช้เวลานานกว่ายาในกลุ่มอื่นๆ ในการทำให้เกิดผื่นแพ้ยา (เฉลี่ย 32.4 วัน)

### 3. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ร้อยละ 47.2 ของผู้ป่วยเอชไอวีมีภาวะ eosinophilia และร้อยละ 57 ของผู้ป่วยเอชไอวีมีภาวะตับอักเสบร่วมด้วยในขณะที่เกิดผื่นแพ้ยา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Smith และคณะ<sup>(9)</sup> ที่รายงานผลตรวจเลือดของผู้ป่วยเอชไอวีที่เกิดผื่นแพ้ยาว่าพบ eosinophilia และระดับเอนไซม์ transaminase สูงขึ้นด้วย

เนื่องจากสาเหตุของภาวะ eosinophilia มีหลายอย่าง การเกิดผื่นแพ้ยาก็เป็นสาเหตุหนึ่ง แต่เนื่องจากผู้ป่วยเอชไอวีมักจะมีการติดเชื้อปรสิตบางชนิดร่วมด้วยรวมทั้งการติดเชื้อเอชไอวีเองก็ทำให้เกิด eosinophilia ได้ ดังนั้นจึงยากที่จะสรุปให้แน่ชัดลงไปว่าระดับ eosinophils ในเลือดที่สูงขึ้นนี้เป็นผลจากการเกิดผื่นแพ้ยา เช่นเดียวกับระดับเอนไซม์ serum transaminase ที่สูงขึ้นซึ่งแสดงถึงภาวะตับอักเสบเท่านั้น โดยไม่สามารถชี้เฉพาะได้ว่าตับอักเสบจากสาเหตุใด การติดเชื้อต่างๆ รวมทั้งการแพ้ยาก็ทำให้เกิดตับอักเสบได้ ดังนั้นการที่จะระบุว่าภาวะ eosinophilia และตับอักเสบที่เกิดขึ้นนี้เกิดจากการแพ้ยาจึงต้องเปรียบเทียบกับผลเลือดก่อนที่เกิดผื่นแพ้ยาและหลังจากที่ผื่นแพ้ยาได้หายแล้ว

## ยาที่เป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยา

ยา TMP-SMX เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของผื่นแพ้ยาทั้งหมดในผู้ป่วยเอชไอวี คิดเป็นร้อยละ 46.67 ของผู้ป่วยที่แพ้ยาทั้งหมด และก็เป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของผื่นแพ้ยาเกือบทุกชนิด (ยกเว้นผื่นชนิด photoallergic drug eruption) ในการศึกษาครั้งนี้ เหตุที่ยา TMP-SMX เป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของผื่นแพ้ยาคงเป็นเพราะผู้ป่วยเอชไอวีเกือบทุกคนต้องได้รับยานี้ เนื่องจากยานี้เป็นยาหลักที่ใช้รักษาและป้องกันโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ *Pneumocystis carinii* ดังนั้นจึงมีโอกาสแพ้ต่อยา TMP-SMX ได้บ่อยกว่ายาตัวอื่นๆ ในขณะที่ผลการศึกษาของ มลเนตร รัตภาสกร และ นภคต นพคุณ<sup>(10)</sup> พบว่ายาที่เป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยาได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี คือ ยาค้านจุลชีพในกลุ่มเพนนิซิลลิน โดยคิดเป็นร้อยละ 30.2 ของผู้ป่วยที่แพ้ยาทั้งหมด ซึ่งสอดคล้องกับรายงานผื่นแพ้ยาที่เกิดในผู้ป่วยทั่วไปที่สาเหตุอันดับหนึ่งเกิดจากยากลุ่มเพนนิซิลลิน เนื่องจากยากลุ่มเพนนิซิลลินเป็นยาที่มีปริมาณการใช้อย่างมาก รวมทั้งผู้ป่วยสามารถหาซื้อได้ตามร้านขายทั่วไป ดังนั้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีจะเกิดผื่นแพ้ยาจากยากลุ่มเพนนิซิลลินมากที่สุด ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีจะเกิดผื่นแพ้ยาจากยา TMP-SMX มากที่สุด

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย