

ผื่นแพ้ยากับโรคติดเชื้อเฮอไอวี

จากรายงานการศึกษาอุบัติการณ์ของผื่นแพ้ยาในต่างประเทศหลายรายงาน พบว่าอุบัติการณ์ของผื่นแพ้ยาจะเกิดขึ้นประมาณร้อยละ 2-2.2^(14, 32) ซึ่งเป็นการศึกษาเฉพาะผู้ป่วยในของโรงพยาบาลเท่านั้น แต่ถ้าดูการศึกษาอุบัติการณ์ของผื่นแพ้ยาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเฮอไอวี จะพบว่าอุบัติการณ์จะสูงกว่าของผู้ป่วยทั่วไป ดังเช่นรายงานอุบัติการณ์ผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยเฮอไอวีของ Coopman และคณะ⁽²⁰⁾ เท่ากับร้อยละ 18.7 ซึ่งใกล้เคียงกับของ Smith และคณะ⁽¹⁹⁾ ที่ศึกษาไว้คือร้อยละ 20.6 ดังนั้นจะเห็นได้ว่าอุบัติการณ์ผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยเฮอไอวีสูงกว่าของผู้ป่วยทั่วไปถึง 10 เท่า

ลักษณะทางคลินิกของผื่นแพ้ยาที่พบมากที่สุดของผู้ป่วยเฮอไอวีคือชนิด maculopapular rash (ร้อยละ 80-90) รองมาได้แก่ erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis และ exfoliative dermatitis ส่วนยาที่เป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยาที่พบบ่อยที่สุดคือ trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) โดยมีรายงานว่าผู้ป่วยเฮอไอวีที่ได้รับยานี้แล้วเกิดผื่นแพ้ยาได้ตั้งแต่อัตราการ 18 จนถึงร้อยละ 64 เทียบกับผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่ได้ติดเชื้อเฮอไอวีที่จะมีอัตราการเกิดผื่นแพ้ยานี้เพียงร้อยละ 3.3 เท่านั้น⁽²¹⁾ และผู้ป่วยที่เป็นโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ *Pneumocystis carinii* โดยไม่เกี่ยวกับการติดเชื้อเฮอไอวี ก็ไม่ได้มีอัตราการเกิดผื่นแพ้ยา TMP-SMX สูงกว่าผู้ป่วยทั่วไปเมื่อได้รับการรักษาด้วยยานี้⁽³³⁾ ยาที่มีรายงานว่า เป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเฮอไอวี โดยมีอุบัติการณ์มากกว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา ได้แสดงในตารางที่ 1

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 แสดงชื่อยาที่มีรายงานว่าทำให้เกิดผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยเอชไอวีได้บ่อย^(20, 34, 35)

DRUG
Aminopenicillin
Atovaquone
Clindamycin
Dapsone-trimethoprim
Ketoconazole
Pentamidine
Rifampicin
Sufadiazine-pyrimethamine
Sulfamethoxazole-trimethoprim
Thiacetazone

กลไกของการเกิดผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยเอชไอวี

กลไกที่ทำให้ผู้ป่วยเอชไอวีมีอัตราการเกิดผื่นแพ้ยาสูงกว่าผู้ป่วยทั่วไปนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน มีการเสนอว่าอาจเกิดจากกลไกดังต่อไปนี้

1. กลไกเกี่ยวกับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (Immunologic response)

มีการตั้งสมมติฐานว่าผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีเกิดจากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันไวเกินต่อยา (Immunologic hyperreactivity to drug) ดังนี้

1.1) มีหลักฐานที่แสดงถึงการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและเชื้อโรคชนิดอื่นๆ สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ได้แก่ การกระตุ้น B-lymphocyte ทำให้ระดับของ serum polyclonal immunoglobulin รวมทั้ง IgE และ circulating immune complex เพิ่มขึ้น⁽³⁶⁾ โดยที่ระดับ IgE ที่เพิ่มขึ้นนี้อาจจะเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาแพ้ยาได้ นอกจากนี้ยังมีการกระตุ้น T-lymphocyte โดยจะมีการเพิ่มขึ้นของ activated CD8+ cells พร้อมกับการสร้าง cytokines เพิ่มขึ้นหลายชนิด แต่กลไกการกระตุ้นทางระบบภูมิคุ้มกันที่กล่าวมานี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอนว่าจะเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาแพ้ยามากน้อยเพียงใด

1.2) มีการเสนอว่า drug metabolism อาจมีการเปลี่ยนแปลงไปจากปกติในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ผลที่ตามมาคือเกิดการสร้าง metabolites ของยาที่มีความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) เพิ่มขึ้น

อย่างไรก็ตาม ในขณะนี้ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดว่าปฏิกิริยาแพ้ยาที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเอชไอวี เป็นผลมาจากกลไกทางภูมิคุ้มกัน นอกจากนี้ยังมีการเสนอข้อคัดค้านดังต่อไปนี้

- 1) ตามปกติแล้วผู้ป่วยเอชไอวีเป็นผู้มีภูมิคุ้มกันที่บกพร่อง ไม่สามารถมีปฏิกิริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อหรือการได้รับวัคซีนได้ดี
- 2) ยังไม่มีหลักฐานว่าผู้ป่วยเอชไอวีจะมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อยาได้ดีกว่าการตอบสนองต่อการติดเชื้อแบคทีเรียหรือไวรัส
- 3) จากการศึกษาของ Smith และคณะ⁽¹⁹⁾ ยิงผู้ป่วยเอชไอวีมีระดับภูมิคุ้มกันต่ำลง อัตราการเกิดผื่นแพ้ยาจะยิ่งมากขึ้น ดังตารางที่ 2
- 4) ผู้ป่วยที่แพ้ยาบางรายมีระดับ serum IgE ต่ำกว่าปกติ
- 5) ผู้ป่วยบางรายที่เคยเกิดผื่นแพ้ยา sulfonamide เมื่อมาได้รับยาชนิดเดิมอีกกลับไม่เกิดผื่นแพ้ยาขึ้น⁽¹⁷⁾
- 6.) ผู้ป่วยบางรายที่เคยแพ้ยา TMP-SMX ในขณะที่ได้รับยาขนาดสูงเพื่อรักษาโรค PCP สามารถกลับมาใช้ยา TMP-SMX ได้อีกในขนาดยาที่ต่ำเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค PCP โดยไม่เกิดผื่นแพ้ยาขึ้น (dose-dependent relationship)⁽⁶⁾

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยเอชไอวีที่แพ้ยาแยกตามระดับ CD4+ cell counts⁽¹⁹⁾

CD4+ cell /mm ³	Number of patients
900 - <1000	1
800 - <900	7
700 - <800	8
600 - <700	15
500 - <600	18
400 - <500	37
300 - <400	42
200 - <300	35
100 - <200	35
0-100	85
Total	283

2. กลไกเกี่ยวกับ toxic metabolite

มีการตั้งสมมติฐานว่า metabolite ของยาอาจจะเป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxicity) และทำให้เกิดปฏิกิริยาแพ้ยาขึ้น ข้อสมมติฐานนี้เกิดจากการศึกษา metabolism ของยากลุ่ม sulfonamide โดยพบว่า hepatic microsomal P450 enzyme จะเปลี่ยนยา sulfamethoxazole บางส่วนให้เป็น hydroxylamine derivative (SMX-HA) ซึ่งมีความเป็นพิษต่อเซลล์โดยสามารถแสดงให้เห็นได้ด้วยความสามารถของสารนี้ในการทำลายเซลล์เม็ดเลือดขาวในหลอดทดลอง และยังสามารถแสดงให้เห็นว่าความเป็นพิษของ SMA-HA ต่อ T cells ที่ติดเชื้อเอชไอวีสูงกว่าเซลล์ที่ไม่ได้ติดเชื้อ⁽³⁷⁾ นอกจากนี้การสังเกตว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา cotrimoxazole ในขนาดต่ำมักจะเกิดผื่นแพ้ยาหลังจากที่ได้รับยาเป็นเวลานานกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูง เป็นการชี้ให้เห็นว่าผื่นแพ้ยาอาจเกิดจากการสะสมของ toxic metabolite⁽⁶⁾

ข้อกัณฑ์ของสมมติฐานนี้คือ

- 1.) ผู้ป่วยที่เคยเกิดผื่นแพ้ยาต่อ sulfamethoxazole-trimethoprim บางรายจะเกิดผื่นแพ้ยาต่อยา sulfonamide ตัวอื่นๆ ด้วยรวมทั้งยา sulfametrole ซึ่ง metabolism ของยา sulfametrole

นั้นจะเกิดสาร hydroxylamine น้อยมากจนไม่สามารถตรวจพบได้ในปัสสาวะ ดังนั้น hydroxylamine metabolite อาจจะไม่เกี่ยวข้องกับการเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาก็ได้

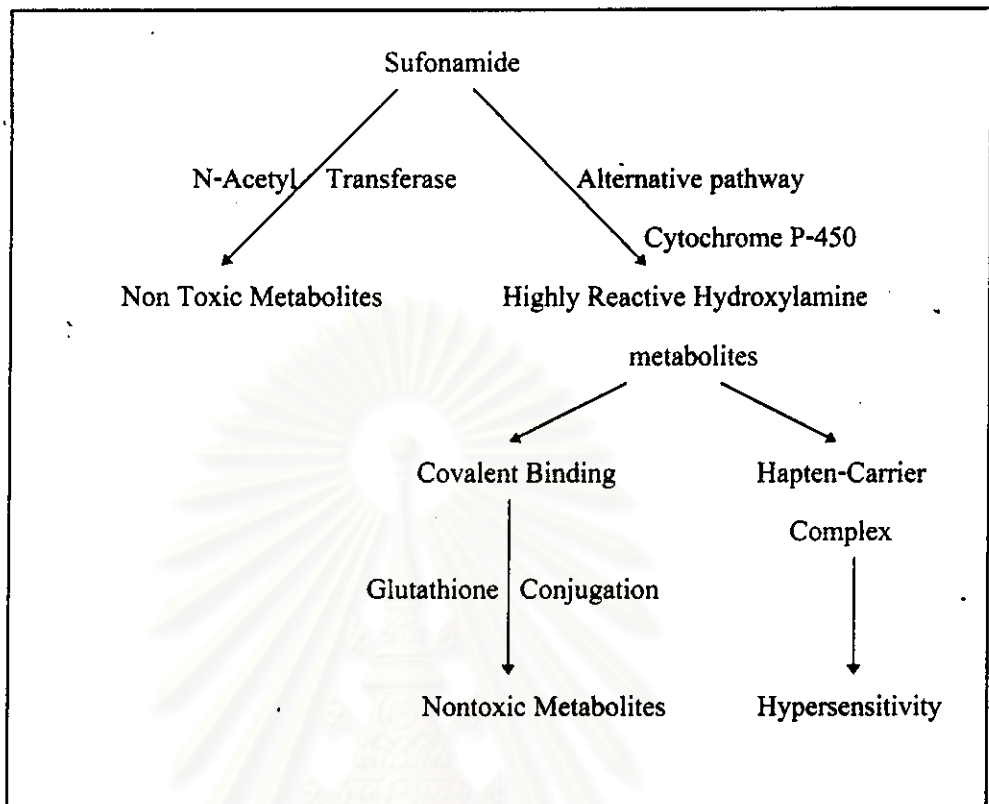
2.) ไม่พบว่ามีความแตกต่างของสาร hydroxylamine ที่ขับออกมาทางปัสสาวะระหว่างผู้ป่วย เอชไอวีที่เกิดและไม่เกิดผื่นแพ้ยา sulfonamide ⁽⁶⁾

3. กลไกเกี่ยวกับ metabolic abnormality

ความแตกต่างทางพันธุกรรมในขบวนการกำจัดยา จะส่งผลให้เกิดการสร้าง reactive metabolite มากน้อยต่างกันในแต่ละคน และ metabolite นี้เองอาจจะทำหน้าที่เป็น antigen หรือ toxic metabolite ได้ ตัวอย่างเช่น ยา sulfonamide จะถูกร่างกายเปลี่ยนแปลงโดยขบวนการ acetylation ให้กลายเป็นสารที่ไม่มีพิษและถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะ แต่ในขณะเดียวกัน hepatic cytochrome P450 enzyme ก็สามารถ oxidize ยา sulfonamide ให้กลายเป็น hydroxylamine derivative ซึ่งเป็นสารที่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ และอาจจะจับกับโปรตีนรวมกันเป็น hapten-carrier complex กระตุ้นภูมิคุ้มกันผู้ป่วยทำให้เกิดปฏิกิริยาไวเกินต่อยาขึ้นมาได้ ผู้ป่วยบางคนมีความสามารถ acetylate ยา sulfonamide ได้อย่างช้าๆ ซึ่งเรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า slow acetylator ทำให้ยา sulfonamide ถูกเปลี่ยนไปทาง hepatic oxidative pathway ส่งผลให้เกิด hydroxylamine metabolite มากขึ้น ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดแพ้ยา sulfonamide ขบวนการ metabolism ของยา sulfonamide ได้แสดงดังภาพที่ 1

Carr และคณะ⁽³⁸⁾ ศึกษาลักษณะ acetylation phenotype ของผู้ป่วยเอชไอวีจำนวน 28 คน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่เป็นคนปกติ 29 คน พบลักษณะ slow acetylation phenotype ในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีร้อยละ 71 ในขณะที่กลุ่มคนปกติเป็น slow acetylation phenotype ร้อยละ 52 นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวี 28 คน ในการศึกษาครั้งนี้มีจำนวน 16 คนที่เคยเกิดผื่นแพ้ยา TMP-SMX มาก่อน และใน 16 คนนี้พบว่าเป็น slow acetylation phenotype ถึงร้อยละ 94 จึงสรุปได้ว่า slow acetylation phenotype เป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการเกิดปฏิกิริยาแพ้ต่อยา TMP-SMX ในผู้ป่วยเอชไอวี

ภาพที่ 1 แสดงขบวนการ metabolism ของยา sulfonamide ⁽³⁹⁾



4. กลไกเกี่ยวกับระดับของสาร glutathione ในร่างกาย ^(6, 19)

glutathione เป็นสาร antioxidant ในร่างกายที่มีบทบาทสำคัญในการป้องกันการทำลายของเซลล์จากสารพวก electrophilic reactive compounds และ intracellular oxidants พบว่าผู้ป่วยเอชไอวีมีระดับของสาร glutathione ในเซลล์และในน้ำเลือดลดลงกว่าปกติตั้งแต่ระยะแรกของโรคติดเชื้อเอชไอวี และระดับจะยิ่งลดลงมากขึ้นตามระยะของโรค ⁽⁴⁰⁾

ในผู้ป่วยที่เป็น slow acetylator ยา sulfonamide จะถูกเปลี่ยนแปลงไปทาง oxidative pathway เพิ่มขึ้นทำให้เกิดสาร hydroxylamine metabolite ที่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ ซึ่งจะต้องถูกลดความเป็นพิษ (detoxification) โดยสาร glutathione แต่ผู้ป่วยเอชไอวีมีระดับของสาร glutathione ต่ำ ดังนั้นจึงเกิดการคั่งของสารพิษ hydroxylamine ที่เชื่อว่าเป็นสารที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาแพ้ต่อยา sulfonamide

ปฏิกิริยาแพ้ยากับโรคติดเชื้อร่วมที่เป็นอยู่ขณะนั้น ^(19, 36, 41, 42)

อัตราการเกิดผื่นแพ้จะเพิ่มสูงขึ้นระหว่างที่ผู้ป่วยมีการติดเชื้อไวรัสร่วมด้วยขณะได้รับยา เป็นที่ทราบกันดีตั้งแต่ยุคก่อนที่จะมีการระบาดของเชื้อเอชไอวี ตัวอย่างที่ทราบกันดีคือ ผู้ป่วยที่เป็น โรค acute infectious mononucleosis ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อ Epstein-Barr virus (EBV) ถ้าได้รับยา ampicillin จะเกิดผื่น morbilliform rash ขึ้นถึงร้อยละ 95-100 ของผู้ป่วย โดยเชื่อว่า Epstein-Barr virus (EBV) เป็นตัวกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันที่ทำให้เกิดผื่นแพ้ยา กลุ่ม ampicillin ขึ้น ในขณะที่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ EBV แต่ไม่ได้รับยา ampicillin จะเกิดผื่นจากโรคเพียงร้อยละ 16 ของผู้ป่วย ผื่นที่เกิดจากยา ampicillin ในผู้ป่วย acute infectious mononucleosis จะเกิดหลังจากได้รับยา 7-10 วัน และบางครั้งจะมีอาการอื่นๆ ที่แสดงถึงปฏิกิริยา hypersensitivity ร่วมด้วย เช่น อาการปวดข้อ หน้าบวม แขนขาบวม เป็นต้น

นอกจากเชื้อ EBV แล้ว เชื้อ Cytomegalovirus ก็ทำให้เกิดโรคติดเชื้อที่มีอาการคล้ายคลึงกับที่เกิดจากเชื้อ EBV (mononucleosis syndrome) ได้ มีรายงานผู้ป่วยจำนวน 5 รายที่ติดเชื้อ CMV และได้รับยา ampicillin แล้วเกิดผื่นขึ้นทั้ง 5 ราย เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา ampicillin จะเกิดผื่นเพียงร้อยละ 9 เท่านั้น

กลุ่มอาการ mononucleosis ที่เกิดจากเชื้อ EBV หรือ CMV นั้นมีลักษณะหลายอย่างที่พบได้ในโรคติดเชื้อเอชไอวี เช่น มี polyclonal B-cell activation, hypergammaglobulinemia, circulating immune complex, autoantibodies รวมทั้งมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรค autoimmune เช่น immune thrombocytopenia เพิ่มขึ้น

Smith และคณะ⁽¹⁹⁾ รายงานผู้ป่วยเอชไอวีที่เกิดผื่นแพ้ว่ามีการติดเชื้อ EBV และ/หรือ CMV ร่วมด้วยร้อยละ 81.6 ซึ่งสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่ได้แพ้ยาซึ่งมีการติดเชื้อดังกล่าวร่วมด้วยร้อยละ 69.1 เนื่องจากผู้ป่วยเอชไอวีเองก็พบว่ามีเชื้อ EBV หรือ CMV ร่วมด้วยได้บ่อย จึงยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่าอุบัติการณ์ของผื่นแพ้ที่เพิ่มขึ้นนั้นเกี่ยวข้องกับ การติดเชื้อเอชไอวีโดยตรง หรือเกี่ยวกับเชื้อ EBV และ CMV

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยเอชไอวี

Smith และคณะ⁽¹⁹⁾ พบลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยเอชไอวีที่เขาศึกษาอยู่เป็นดังนี้

1. ผื่นชนิด maculopapular rash

พบว่ามีการหนาตัวของเซลล์ชั้นหนังกำพร้า (epidermal acanthosis), มีเซลล์ชนิด mononuclear เข้ามาอยู่ล้อมรอบเส้นเลือดของชั้นหนังแท้ส่วนบนถึงส่วนกลาง (superficial to middermal perivascular mononuclear infiltrate), พบเซลล์ eosinophils และ neutrophils ในชั้นหนังแท้ได้บ้าง

2. ผื่นชนิด urticaria

พบว่ามีการบวมของชั้นหนังแท้ร่วมกับมีเซลล์ชนิด mast cells และ eosinophils กระจายในชั้นหนังแท้

3. ผื่นชนิด fixed drug eruption

พบว่ามีการ interface change และ vacuolar degeneration ของผิวหนังชั้น basal cell อย่างมาก ร่วมกับมีการตายของเซลล์ชั้นหนังกำพร้าเป็นหย่อมๆ (focal necrotic keratinocytes)

4. ผื่นชนิด erythema multiforme

พบว่าลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาด້ายกับผื่นชนิด fixed drug eruption แต่จะมีเซลล์ชั้นหนังกำพร้าตายเป็นจำนวนมาก

การวินิจฉัยผื่นแพ้ยา

เนื่องจากผู้ป่วยเอชไอวีมักจะไ้ยาหลายๆ ชนิดพร้อมๆ กันในการรักษาและป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส ดังนั้นจึงเป็นการยากที่จะระบุให้แน่ชัดว่าผื่นแพ้ยาที่เกิดขึ้นนี้เกิดจากยาตัวไหน อาจพอที่จะบอกคร่าวๆ ว่ายาตัวใ้คนน่าจะเป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยามากที่สุด โดยดูจากระยะเวลาที่ผู้ป่วยไ้รับยาและจากสถิติในอดีตว่ายานั้นมีรายงานว่าทำให้เกิดผื่นแพ้ยามากน้อยแค่ไหน ดังนั้นการหยุดยาทุกตัวที่เข้าข่ายว่าน่าจะเป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยา จึงเป็นสิ่งที่ควรทำเป็นอันดับแรกเพื่อความปลอดภัยต่อผู้ป่วย

เนื่องจากกลไกของการเกิดผื่นแพ้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด จึงยังไม่มีวิธีการทดสอบที่จำเพาะเพื่อจะหาว่าผื่นแพ้ที่เกิดขึ้นนี้เป็นจากชนิดใด แต่ก็มียางานเกี่ยวกับการทดสอบทางผิวหนัง (skin test) และการทดสอบทางภูมิคุ้มกันชนิดอื่นๆ เช่น antigen induced lymphocyte proliferation สำหรับกลุ่มยาซัลฟา ซึ่งก็ยังไม่ได้เป็นวิธีการทดสอบที่เป็นมาตรฐานในการนำมาใช้กับผู้ป่วย

การให้ผู้ป่วยลองกลับไปใช้ยาที่สงสัยว่าจะแพ้ใหม่ หลังจากที่ผื่นแพ้หายแล้ว ก็เป็นวิธีหนึ่งที่นำเชื่อถือในการวินิจฉัยผื่นแพ้ แต่ต้องกระทำด้วยความระมัดระวังและเฝ้าดูผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด เนื่องจากผู้ป่วยอาจเกิดปฏิกิริยาที่แพ้อย่างรุนแรงขึ้นได้ และไม่ควรทำในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดผื่นแพ้ชนิดรุนแรง เช่น Stevens-Johnson syndrome เป็นต้น

แนวทางการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่เกิดผื่นแพ้

เมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดผื่นแพ้ขึ้นแล้วและสามารถระบุยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้ได้ การรักษาแบ่งเป็นกรณีดังต่อไปนี้

1. ถ้าสามารถใช้ยาอื่นที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคทดแทนยาที่ผู้ป่วยแพ้ได้ ก็ควรหยุดยาที่แพ้แล้วให้ยาอื่นทดแทน
2. ถ้ายาที่ผู้ป่วยแพ้มีความจำเป็นที่ต้องใช้ในการรักษา โดยไม่สามารถหายอื่นที่มีประสิทธิภาพทดแทนได้ และผื่นแพ้ที่เกิดขึ้นก็เป็นชนิดที่ไม่รุนแรง แพทย์ก็อาจจะให้ผู้ป่วยใช้ยานั้นต่อไปได้ ร่วมกับการให้ยา antihistamine หรือ corticosteroid เพื่อช่วยบรรเทาอาการของผื่นแพ้ มีรายงานว่าผื่นแพ้ในผู้ป่วยจำนวนหนึ่งก็จะค่อยๆ หายไปได้เองภายในเวลา 3-4 วันจนถึงเวลาเป็นสัปดาห์ต่างๆ ที่ผู้ป่วยยังได้ยาที่แพ้ ^(21, 43, 44)
3. ถ้ายาที่แพ้มีความจำเป็นและไม่สามารถหายอื่นทดแทนได้ และผื่นแพ้ก็เป็นชนิดที่รุนแรง การรักษาที่จำเป็นที่จะต้องหยุดยงกว่าผื่นจะหายดี แล้วกลับไปให้ผู้ป่วยใช้ยาใหม่โดยการเริ่มให้ยาผู้ป่วยทีละน้อยแล้วค่อยๆ เพิ่มขนาดยาขึ้นถ้าผู้ป่วยทนยาได้ (Desensitization)

มีรายงานที่น่าสนใจว่าการให้ยา TMP-SMX ร่วมกับ corticosteroid สามารถลดอัตราการเกิดผื่นแพ้ยาได้จากร้อยละ 42 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา TMP-SMX อย่างเดียว ลดลงเหลือร้อยละ 19 ในกลุ่มที่ได้ยา TMP-SMX ร่วมกับ corticosteroid⁽⁴⁵⁾

ลักษณะของผื่นแพ้ยาที่เกิดจากยาต้านจุลชีพที่ใช้บ่อยในผู้ป่วยเอชไอวี

1. Sulfonamide และ Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)

ยาในกลุ่ม sulfonamide เป็นยาที่มีรายงานถึงผลข้างเคียงจากยามากที่สุดในผู้ป่วยเอชไอวี เนื่องจากมีการใช้ยา TMP-SMX กันอย่างกว้างขวางในการป้องกันและรักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาสโดยเฉพาะเชื้อ *Pneumocystis carinii* ผลข้างเคียงที่เกิดจากยาในกลุ่มนี้ที่พบได้บ่อยๆ ได้แก่ pruritic maculopapular rash, urticaria, anaphylaxis, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, neutropenia, thrombocytopenia และ transaminase elevation⁽⁴²⁾

อัตราการเกิดผื่นแพ้ยา TMP-SMX ที่มีรายงานนั้นแตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 25 จนถึงร้อยละ 86 ของผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ ลักษณะของผื่นส่วนใหญ่เป็น maculopapular rash มักเกิดร่วมกับไข้หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา 1-21 วัน⁽²²⁾ นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วยเอชไอวีที่เกิดผื่นชนิด toxic epidermal necrolysis จำนวน 14 รายว่ามีสาเหตุเกิดจากยา sulfonamide ถึง 12 ราย⁽⁴⁶⁾

การแพ้ยา TMP-SMX ในผู้ป่วยบางรายอาจจะไม่ได้เกิดจากการแพ้ sulfamethoxazole แต่เกิดจากการแพ้ trimethoprim ก็ได้ Carr และคณะ⁽⁴³⁾ ได้ทดลองให้ผู้ป่วยเอชไอวีจำนวน 31 รายที่เคยมีประวัติเกิดผื่นแพ้ยา TMP-SMX มาก่อน รับประทานยา trimethoprim อย่างเดียว พบว่ามีผู้ป่วย 5 ราย ที่เกิดผื่นคันขึ้นร่วมกับมีไข้ขึ้น ซึ่งแสดงถึงว่าผู้ป่วยน่าจะแพ้ต่อ trimethoprim

2. Dapsone

แพทย์มักจะให้ยา dapsone แทน TMP-SMX ในผู้ป่วยเอชไอวีที่แพ้ยาในกลุ่ม sulfonamide แต่ยา dapsone ก็อาจเกิดปฏิกิริยาข้ามพวก (cross sensitivity) กับยา TMP-SMX ได้ ผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยแพ้ยา sulfamethoxazole เมื่อมาได้รับยา dapsone จะเกิดผื่นแพ้ยาขึ้นได้ร้อยละ 38 ของผู้ป่วย⁽⁶⁾ นอกจากผื่นชนิด maculopapular rash, urticaria และ erythema multiforme แล้ว ยา dapsone อาจก่อให้เกิดปฏิกิริยาแพ้ขั้นรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ โดยผู้ป่วยจะมีอาการไข้, ผื่น, ตับอักเสบ และเม็ดเลือดแดงแตก ซึ่งมักจะเกิดหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาไปแล้ว 2 สัปดาห์

3. Clindamycin

มีรายงานอัตราการเกิดผื่นแพ้ยา clindamycin ในผู้ป่วยเอชไอวีตั้งแต่ร้อยละ 7 ถึง 50 ของผู้ป่วย⁽⁴⁷⁾ โดยมักจะเกิดเป็น maculopapular rash หลังจากได้รับยา 10-13 วัน แต่ก็มีรายงานว่าอาจเกิดหลังจากได้ยานานกว่า 30 วันก็ได้ ส่วนผื่นชนิด toxic epidermal necrolysis จากยา clindamycin ก็พบได้แต่ไม่บ่อยเท่ากับยา sulfonamide

4. Penicillin และ Aminopenicillin

รายงานผื่นแพ้ยาจากยาในกลุ่มนี้ยังมีไม่มากนัก อัตราการเกิดผื่นแพ้ยาพบร้อยละ 4 และ 10 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา penicillin และ aminopenicillin ตามลำดับ⁽²⁰⁾ โดยผื่นส่วนมากเป็น maculopapular rash และ urticaria ส่วนผื่นชนิดรุนแรงแบบ Stevens-Johnson syndrome ก็มีรายงาน⁽⁵⁰⁾ นอกจากนี้มีรายงานถึงผื่นแพ้ยาจากยา amoxicillin-clavulanic acid ว่าทำให้เกิดผื่นชนิด maculopapular rash ได้ถึงร้อยละ 40 ของผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา⁽⁴²⁾ โดยผื่นจะเกิดหลังจากได้ยา 7-12 วัน และผู้ป่วยทั้งหมดมีระดับ CD4+ cell ในเลือดน้อยกว่า 200 cells/mm³ แต่ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าด้วย amoxicillin หรือว่า clavulanic acid ที่เป็นตัวทำให้เกิดผื่นแพ้ยา

5. Antimycobacterials

เนื่องจากการรักษาวัณโรคต้องใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน ดังนั้นเมื่อเกิดผื่นแพ้ยาขึ้นจึงยากที่จะระบุว่าเกิดจากยาตัวไหน จำเป็นต้องอาศัยการให้ผู้ป่วยกลับไปลองรับประทานยาใหม่ที่ละชนิดเพื่อดูว่าแพ้ยาตัวใด ปฏิกริยาแพ้ต่อยารักษาวัณโรคออกมาในรูปของผื่นแพ้ยาได้ร้อยละ 10 และเกิดดับอีกเสบ ร้อยละ 4 ของผู้ป่วยเอชไอวี⁽⁴²⁾ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้คิดเชื้อเอชไอวีที่มีอัตราการเกิดผื่นแพ้ยารักษาวัณโรคร้อยละ 0.9-1.3 และดับอีกเสบร้อยละ 0.8-2.2 ผู้ป่วยเอชไอวีร้อยละ 60 จะเกิดปฏิกริยาแพ้ต่อยารักษาวัณโรคภายใน 1 เดือน และร้อยละ 95 จะเกิดปฏิกริยาแพ้ภายใน 2 เดือน ยา rifampicin มีอัตราการแพ้สูงสุดคือร้อยละ 11.5 ตามมาด้วยยา pyrazinamide (ร้อยละ 6.3), isoniazid (ร้อยละ 4), ethambutol (ร้อยละ 1) ตามลำดับ นอกจากนี้ยา thiacetazole ซึ่งเป็นยาที่ใช้กันแพร่หลายในแถบประเทศอัฟริกาก็สามารถทำให้เกิดผื่นแพ้ยาได้บ่อยถึงร้อยละ 19 ของผู้ป่วย⁽³⁵⁾

Desensitization

เมื่อยาที่ผู้ป่วยแพ้เป็นยาที่จำเป็นต้องใช้และไม่สามารถหายาอื่นทดแทนได้ วิธีแก้ไขคือการลองกลับไปให้ผู้ป่วยได้รับยานั้นโดยเริ่มจากขนาดต่ำๆ ก่อน ถ้าผู้ป่วยไม่เกิดผลข้างเคียงใดๆ ก็

ค่อยๆ เพิ่มขนาดของยาขึ้นไปเรื่อยๆ จนกระทั่งได้ขนาดยาที่ต้องการใช้ในการรักษาผู้ป่วย วิธีการนี้เรียกว่า desensitization มีรายงานมากมายเกี่ยวกับการทำ desensitization ยา TMP-SMX ในผู้ป่วยเอชไอวีได้สำเร็จ ทำให้ผู้ป่วยสามารถกลับไปใช้ยานี้ได้อีก รูปแบบของการทำ desensitization ยา TMP-SMX ก็มีหลายวิธี และยังไม่มีการตกลงยอมรับวิธีของใครเป็นวิธีมาตรฐาน ในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้จะขอยกตัวอย่างวิธีของ Absar และคณะ⁽⁴⁸⁾ ดังตารางที่ 3 ที่ได้ทำ desensitization ยา TMP-SMX กับผู้ป่วยเอชไอวี 28 คนที่เคยมีประวัติเกิดผื่นแพ้ต่อยานี้ มีผู้ป่วย 4 คนเกิดผื่นแพ้ยาขึ้นใหม่อีกภายใน 3 สัปดาห์หลังได้รับยา ผู้ป่วย 4 คนเกิดผื่นขึ้นหลังจากได้รับยา 3 สัปดาห์ไปแล้ว และผู้ป่วยอีก 2 คนเกิดอาการคันโดยไม่มีผื่น ส่วนผู้ป่วยที่เหลือสามารถใช้ยา TMP-SMX ต่อไปได้โดยไม่เกิดผลข้างเคียงใดๆ

ตารางที่ 3 แสดงวิธี Desensitization ยา Trimethoprim-Sulfamethoxazole⁽⁴⁸⁾

Day	Dose	TMP/SMX
1	1 ml of 1:20 pediatric suspension of TMP/SMX	0.4 mg/2 mg
2	2 ml of 1:20 pediatric suspension of TMP/SMX	0.8 mg/4 mg
3	4 ml of 1:20 pediatric suspension of TMP/SMX	1.6 mg/8 mg
4	8 ml of 1:20 pediatric suspension of TMP/SMX	3.2 mg/16 mg
5	1 ml of pediatric suspension of TMP/SMX	8 mg/40 mg
6	1 ml of pediatric suspension of TMP/SMX	16 mg/80 mg
7	1 ml of pediatric suspension of TMP/SMX	32 mg/160 mg
8	1 ml of pediatric suspension of TMP/SMX	64 mg/320 mg
9	1 tablet of TMP/SMX	80 mg/400 mg
10	Tablet of double-strength (DS) TMP/SM	160 mg/800 mg
Thereafter 1 tablet of DS TMP/SMX on Monday, Wednesday, and Friday for PCP prophylaxis or two tablets a day for the treatment of isosporiasis.		

นอกจากนี้ยังมีอีกหลายรายงานที่แสดงถึงความสำเร็จของการทำ desensitization ยา TMP-SMX ในผู้ป่วยที่เคยเกิดผื่นแพ้ยานี้มาก่อน โดยสามารถทำสำเร็จตั้งแต่ร้อยละ 65 ถึง ร้อยละ 100 ของผู้ป่วย โดยแต่รายงานก็มีรูปแบบวิธีการให้ยาต่างๆ กัน^(7,9,17,39,49)