

ลักษณะทางคลินิกของการแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson Syndrome และ Toxic Epidermal Necrolysis ในผู้ป่วยโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

นวภา พานิช พ.บ., ว.อายุรศาสตร์

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

Corresponding author, Email: navapapan@gmail.com

(วันรับบทความ : 26 กันยายน 2567, วันแก้ไขบทความ : 12 พฤศจิกายน 2567, วันตอบรับบทความ : 11 ธันวาคม 2567)

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะแพ้ยารุนแรงกลุ่ม Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ Toxic epidermal necrolysis (TEN) เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย แต่หากเกิดขึ้นอาจมีอันตรายถึงชีวิต ดังนั้นการศึกษาถึงลักษณะทางคลินิกของภาวะแพ้ยารุนแรงกลุ่ม Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ Toxic epidermal necrolysis (TEN) ในด้านต่างๆ จึงมีความสำคัญ ที่จะช่วยให้วินิจฉัยและรักษาได้รวดเร็วทัน่วงที่ รวมถึงการป้องกันการเกิดภาวะแพ้ยาดังกล่าว

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาข้อมูลพื้นฐาน อาการของผู้ป่วย รวมถึงผลการรักษา และภาวะแทรกซ้อน ของผู้ป่วยที่เกิดการแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis

วัสดุและวิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลการศึกษาผู้ป่วยโรค Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis ในผู้ป่วยโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ที่มีอายุ 15 ปีขึ้นไป ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2565

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น Stevens-Johnson syndrome จำนวน 30 ราย (ร้อยละ 93.75) และ Toxic epidermal necrolysis จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 6.25) โดยยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis คือ กลุ่มยากันชัก ร้อยละ 21.9 โดยยากันชักที่เป็นสาเหตุได้แก่ phenytoin ร้อยละ 15.6 lamotrigine ร้อยละ 3.1 carbamazepine ร้อยละ 3.1 ยา allopurinol ร้อยละ 18.8 กลุ่มยาปฏิชีวนะ ร้อยละ 15.6 กลุ่มยา NSAID ร้อยละ 12.5 และกลุ่มยา sulfa group ร้อยละ 12.5 ตามลำดับ ส่วนระยะเวลาเกิดผื่นหลังได้ยาเฉลี่ย 13.72 ± 10.33 วัน โดยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis พบว่ามีภาวะแทรกซ้อน คือ ภาวะไตวายร้อยละ 15.6 ภาวะติดเชื้อร้อยละ 15.6 โดยเป็นการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะร้อยละ 6.3 และการติดเชื้อในกระแสเลือดร้อยละ 6.3 และในผู้ป่วยทั้งหมดพบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 6.3

สรุป: ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis ในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราชพบว่า ยาที่เป็นสาเหตุได้บ่อยคือ กลุ่มยากันชัก ยา allopurinol กลุ่มยาปฏิชีวนะ กลุ่มยาซัลฟา และกลุ่มยา NSAID ดังนั้นจึงควรมีความตระหนักและใช้ยาในกลุ่มเหล่านี้ให้สมเหตุผล และมีการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแพ้ยารุนแรง

คำสำคัญ : การแพ้ยารุนแรง

Clinical Characteristics of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital

Navapa Panich MD.

Department of medicine, Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital

Abstract

Background: Stevens-Johnson syndrome (SJS) and Toxic epidermal necrolysis (TEN) are rare disease, but high mortality rates. Therefore, to study clinical characteristics of these conditions are important to early diagnosis and early treatment to improve outcome.

Objective: To study basic data of Stevens-Johnson syndrome and Toxic epidermal necrolysis in Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital, including symptoms, outcome of treatment and complication.

Material and Methods: A Retrospective chart review of Stevens-Johnson syndrome and Toxic epidermal necrolysis in Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital from 1st January 2019 – 31th December 2022

Results: There were Stevens-Johnson syndrome 30 patients and Toxic epidermal necrolysis 2 patients. The causative drug of Stevens-Johnson syndrome and Toxic epidermal necrolysis were anti-epileptic drug (21.9 %), allopurinol (18.8 %), antibiotic drug (15.6%), NSAID (12.5 %), and sulfa group (12.5%). Duration of develop skin rash after taking medication were average 13.72 ± 10.33 days. The complications were acute renal failure (15.6%), infection (15.6 %). Overall mortality rate was 6.3 %.

Conclusions: Stevens-Johnson syndrome and Toxic epidermal necrolysis in Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital found causative drugs were anti-epileptic drug, allopurinol, antibiotics, sulfa group, and NSAID. Therefore, concerning about rational drug use and aware of severe cutaneous drug reaction are important in these drugs.

Keyword: Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic epidermal necrolysis (TEN)

บทนำ

Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ Toxic epidermal necrolysis (TEN) เป็นกลุ่มอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction, ADR) ที่เกิดกับระบบผิวหนังชนิดรุนแรง อุบัติการณ์ของการเกิด SJS พบประมาณ 7 คนต่อประชากร 1 ล้านคนต่อ 1 ปี และพบ TEN ประมาณ 2 คนต่อประชากร 1 ล้านคนต่อ 1 ปี⁽¹⁾

สาเหตุที่สำคัญของการเกิด SJS/TEN คือ เกิดจากปฏิกิริยาไวเกิน (hypersensitivity reaction) ของร่างกายที่ตอบสนองต่อยา ซึ่งไม่สามารถคาดการณ์ได้และไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ อาการของ SJS/TEN ในระยะแรกจะมีอาการนำลักษณะคล้ายไข้หวัดคือ มีไข้ เจ็บคอ ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัว หลังจากนั้นผื่นเริ่มขึ้นตามลำตัว ขา ใบหน้า โดยเริ่มจากผื่นราบสีแดงเข้มขนาดเล็ก ต่อมาผื่นขยายกว้างและหนาขึ้น เกิดตุ่มน้ำหรือถุงพองกระจายทั่วตัว หนึ่งกำพร้าเริ่มตายเปลี่ยนเป็นสีม่วงคล้ำ มีการหลุดลอกของผิวหนังและเยื่อบุที่ตา ปาก และอวัยวะเพศ เกิดแผลที่อวัยวะต่างๆ เช่น หลอดอาหาร หลอดลม ท่อปัสสาวะ ทวารหนัก เป็นต้น

ซึ่งการวินิจฉัยเบื้องต้น ของ Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ Toxic epidermal necrolysis (TEN) อาศัยประวัติการได้รับยาที่ต้องสงสัยในระยะเวลาไม่เกิน 8 สัปดาห์ ร่วมกับมีอาการผิดปกติที่เยื่อบุ เช่น ตา ปาก หรือ อวัยวะเพศ และมีอาการที่ผิวหนังเป็นผื่นลักษณะคล้ายเป้ายิงธนู (atypical target lesions) หรือผื่นผิวหนังตายและหลุดลอก (Sheet liked necrosis) โดยให้ความจำกัความว่าเป็นโรค Stevens-Johnson syndrome (SJS) เมื่อพื้นที่ของผิวที่มีการหลุดลอกน้อยกว่า 10% และให้คำจำกัความว่า Toxic epidermal necrolysis (TEN) เมื่อผู้ป่วยมีพื้นที่

ผิวหลุดลอกมากกว่า 30% ซึ่งเมื่อมีอาการดังกล่าวควรให้การวินิจฉัยเบื้องต้น และควรให้การรักษาเบื้องต้นไปก่อน เพื่อลดการเกิดภาวะทุพพลภาพ และลดการเสียชีวิตของผู้ป่วยให้มากที่สุด⁽⁶⁾

ผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ SJS/TEN บางคนอาจมีภาวะติดเชื้อแทรกซ้อนที่อวัยวะสำคัญ ได้แก่ ปอด ตับ และไต ซึ่งอาจมีความรุนแรงที่ก่อให้เกิดความสูญเสียอย่างถาวรเช่น ตาบอด หรือเสียชีวิตได้ โดยอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 1-5 ใน SJS และร้อยละ 25 -35 ใน TEN และจะสูงขึ้นในผู้สูงอายุหรือในผู้ป่วยที่สูญเสียผิวหนังเป็นพื้นที่กว้าง⁽²⁾

โดยรายการยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุของการแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis ที่ได้รับรายงานมากเป็นลำดับต้นๆ ได้แก่ ยา allopurinol, sulfamethoxazole + trimethoprim (co-trimoxazole), carbamazepine, nevirapine และ phenytoin⁽³⁾

จากการศึกษา ที่โรงพยาบาลแพร์ จังหวัดแพร์ พบว่ารูปแบบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงใน ผู้ป่วย ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแพร์ระหว่างปี พ.ศ. 2550-2558 เป็น SJS 39 ราย, TEN 6 ราย และ DRESS 2 ราย โดยยาที่เป็นสาเหตุของการเกิด SJS และ TEN พบว่าส่วนใหญ่ เป็นยาปฏิชีวนะ (ร้อยละ 26.67) ซึ่งส่วนใหญ่ ได้แก่ ceftriaxone (ร้อยละ 11.11) และ co-trimoxazole (ร้อยละ 4.44) รองลงมา ได้แก่ กลุ่มยากันชัก (ร้อยละ 15.56) ซึ่งส่วนใหญ่ ได้แก่ phenytoin (ร้อยละ 8.89) และ carbamazepine (ร้อยละ 6.67) ยารักษาโรคเกาต์ allopurinol (ร้อยละ 13.33) กลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (ร้อยละ 8.89)⁽¹⁰⁾

การศึกษาในประเทศแอฟริกาใต้⁽¹¹⁾ พบว่าผู้ป่วย SJS และ TEN ทั้งหมด 75 คน มีภาวะติดเชื้อ HIV ร้อยละ 78.7 และการศึกษาในประเทศอินเดีย⁽¹²⁾ ศึกษาผู้ป่วย SJS และ TEN ทั้งหมด 32 คน พบว่ามีผู้ติดเชื้อ HIV ร้อยละ 37.5 แสดงถึงผู้ป่วยติดเชื้อ HIV มีความเสี่ยงในการเกิด SJS และ TEN มากขึ้น ซึ่งยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยติดเชื้อ HIV มีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันร่างกาย ทำให้กระบวนการเมตาบอลิซึมของยาเปลี่ยนแปลง ซึ่งอาจส่งผลให้ผู้ป่วยมีโอกาสเกิด SJS – TEN มากขึ้น

ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการใดที่จะคาดการณ์ล่วงหน้าได้ว่าใครจะแพ้ยา จนในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา มีการศึกษาในประเทศใต้หวันและในประเทศทางตะวันตก พบว่า พันธุกรรมที่ตำแหน่ง HLA-B มีความสัมพันธ์กับผื่นแพ้ยารุนแรง ซึ่งข้อมูลในประเทศไทย พบว่า HLA-B*5801 ทำให้มีความเสี่ยงแพ้ allopurinol⁽⁴⁾ แต่อย่างไรก็ตาม ในการตรวจสอบสารพันธุกรรมเพื่อการคัดกรองก่อนการใช้ยาต้องคำนึงถึงความคุ้มค่าด้วย เนื่องจากสารพันธุกรรมที่กล่าวมาพบได้บ่อยในคนเอเชีย และคนไทย ร้อยละ 7-10 ในประชากรทั่วไป ในขณะที่การแพ้ยารุนแรงพบน้อยมาก โดยยา allopurinol พบผื่นแพ้ยารุนแรงประมาณ 1 ใน 10,000 ถึง 1 ใน 1,000 ของผู้ที่ได้รับยา ทำให้ผู้ที่ตรวจสอบสารพันธุกรรมเป็นบวกไม่จำเป็นต้องแพ้ยาเสมอไป แต่หากผลตรวจเป็นลบ โอกาสแพ้ยารุนแรงจะต่ำมาก⁽⁵⁾ อย่างไรก็ตามประกาศคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เรื่องประเภทและขอบเขตของบริการสาธารณสุข (ฉบับที่ 22) พ.ศ. 2564 ได้ให้การตรวจคัดกรองยีน HLA-B*5801 ก่อนให้ยา allopurinol ในผู้ป่วยเก๊าต์รายใหม่ เพื่อป้องกันการแพ้ยา อยู่ในประเภทและ

ขอบเขตของบริการสาธารณสุขที่มีสิทธิ์จะได้รับตามพระราชบัญญัติหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ.2545⁽⁶⁾

ทั้งนี้การรักษาที่สำคัญที่สุดสำหรับผู้ป่วย Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis คือ การหยุดยาที่เป็นสาเหตุให้เร็วที่สุดร่วมกับการรักษาแบบประคับประคองที่มีประสิทธิภาพ รวมทั้งการดูแลในอีกหลายระบบ ได้แก่ ระบบโภชนาการ ต้องได้รับโปรตีนในปริมาณสูงที่เพียงพอที่ร่างกายจะใช้ซ่อมแซมผิวหนังที่หลุดลอกไป เผื่อระวังการติดเชื้อและให้ยาปฏิชีวนะเมื่อมีสัญญาณของการติดเชื้อ รวมถึงการเผื่อระวังภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง⁽⁷⁾ ส่วนการให้สเตียรอยด์นั้น ข้อมูลจากการศึกษาย้อนหลังพบว่า การให้สเตียรอยด์ในวันแรกๆใน SJS ที่อาการไม่รุนแรง อาจลดอัตราการตายได้แต่ไม่ได้ประโยชน์ในกรณีที่มีอาการรุนแรง หรือ TEN⁽⁸⁾

การเกิดผื่นแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ SJS/TEN นอกจากจะส่งผลกระทบต่อสุขภาพและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอันเนื่องมาจากความรุนแรงของโรคแล้ว ยังก่อให้เกิดผลกระทบด้านเศรษฐกิจของครัวเรือน เพราะผู้ป่วยจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลแบบผู้ป่วยในหรือทำให้ต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น โดยมีระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลเฉลี่ยนาน 2 สัปดาห์⁽⁹⁾

เนื่องจากภาวะแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis เป็นภาวะที่ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยที่รุนแรง และทำให้เกิดความสูญเสียได้มาก การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลมหาราชชนครศรีธรรมราชที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดภาวะแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome and Toxic epidermal

necrolysis โดยศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยง เพศ อายุ โรคประจำตัว ยาที่เป็นสาเหตุ อาการของโรค การรักษา ผลการรักษา และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น ซึ่งหากทราบถึงปัจจัยต่างๆที่มีผลในการเกิดโรคแล้ว จะสามารถหาแนวทางป้องกันให้เกิดภาวะแพ้ยาชนิดรุนแรงให้เกิดได้น้อยที่สุด หรือหากเกิดขึ้นแล้วจะได้มีแนวทางการรักษาที่มีประสิทธิภาพ และลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดการแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis เช่น อายุเฉลี่ย เพศ ลักษณะอาการของผู้ป่วย เป็นต้น
2. เพื่อศึกษาปัจจัย และความเสี่ยงของคนที่เกิดการแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis
3. เพื่อศึกษาผลการรักษา และภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยที่เกิดการแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis

วัสดุและวิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) โดยเก็บข้อมูลการศึกษาผู้ป่วยโรค Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis ในผู้ป่วยโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช อายุ 15 ปีขึ้นไป จากเวชระเบียนและฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ (HosXp) ของโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2565 โดยการศึกษาี้ได้รับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช เลขที่รับรอง A013/2566 ลงวันที่ 19 กันยายน 2566 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรค Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis ในผู้ป่วยโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช อายุ 15 ปีขึ้นไป จากเวชระเบียนและฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ (HosXp) ของโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2565 โดยใช้ ICD 10 ในการค้นหากลุ่มประชากรที่ศึกษา

ผลการศึกษา

จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ผ่านโปรแกรม HOSxP version 4.0 ของโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2565 มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยการแพ้ยารุนแรง ชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis ในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ที่มีอายุ 15 ปีขึ้นไป มีจำนวน 32 ราย เป็นผู้ป่วยเพศชาย 18 คน และเพศหญิง 14 คน อายุเฉลี่ย 46.03 ± 17.82 ปี โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น Stevens-Johnson syndrome จำนวน 30 ราย (ร้อยละ 93.75) และ Toxic epidermal necrolysis จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 6.25)

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยการแพ้ยารุนแรง ชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis มีโรคประจำตัวที่พบมากที่สุด คือ โรคความดันโลหิตสูง ร้อยละ 21.9 รองลงมาคือโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (HIV) ร้อยละ 15.6 สัญญาณชีพแรกรับของผู้ป่วยในการศึกษานี้ พบว่า ผู้ป่วยที่มีไข้สูง $>38^{\circ}\text{C}$ พบ 46.9% ความดันโลหิตตัวบนส่วนใหญ่อยู่ที่ 121-130 mmHg ความดันโลหิตตัวล่างส่วนใหญ่อยู่ที่ 61 -70 mmHg ชีพจรส่วนใหญ่ 71-80 ครั้ง/นาที

อาการผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยการแพ้ยารุนแรง ชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis นอกจากเรื่องผื่น ลักษณะอาการส่วนใหญ่ที่พบ คือ มีอาการช่องปากอักเสบ, ไข้, เยื่อตาอักเสบ ร้อยละ 84.4, 78.1, 71.89 ตามลำดับ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกได้รับพบว่า มีภาวะ leukopenia (White blood cell count $<4,000 \text{ cell/mm}^3$) 9.4% และมีภาวะ leukocytosis (White blood cell count $>11,000 \text{ cell/mm}^3$) 31.3% มีภาวะ eosinophilia (absolute eosinophil count $>500 \text{ cell/mm}^3$) 15.6% มีภาวะ hypereosinophilia (absolute eosinophil count $>1,500 \text{ cell/mm}^3$) 3.1% ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมีค่า AST และ ALT น้อยกว่าหรือเท่ากับ 40 U/L ร้อยละ 34.4 และ 53.1 ตามลำดับ (ดังตารางที่ 1)

ส่วนข้อมูลปัจจัยและความเสี่ยงของการเกิดภาวะแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome เปรียบเทียบกับ Toxic epidermal necrolysis ในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช จากการทดสอบ Chi-square พบว่า อายุ เพศ และโรคประจำตัวที่ศึกษา ไม่ต่างกันระหว่างกลุ่ม Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis (ดังตารางที่ 2 และ 3)

โดยพบว่ายาที่เป็นสาเหตุของการแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis ที่พบบ่อยที่สุด คือ กลุ่มยากันชัก ร้อยละ 21.9 โดยยากันชักที่เป็นสาเหตุได้แก่ phenytoin ร้อยละ 15.6 lamotrigine ร้อยละ 3.1 carbamazepine ร้อยละ 3.1 รองลงมา เป็นกลุ่มยาลดกรดยूरิก allopurinol ร้อยละ 18.8 และ ยาปฏิชีวนะ ร้อยละ 15.6 ตามลำดับ โดยยาปฏิชีวนะที่พบเป็นสาเหตุได้แก่ ceftriaxone

ร้อยละ 6.3 roxithromycin ร้อยละ 3.1 clindamycin ร้อยละ 3.1 และ ciprofloxacin ร้อยละ 3.1 นอกจากนี้ยังพบยาที่เป็นสาเหตุ ในกลุ่มยา NSAID ร้อยละ 12.5 และกลุ่มยา sulfa group ร้อยละ 12.5 (ดังตารางที่ 4) ส่วนระยะเวลาเฉลี่ยในการเกิดผื่นหลังได้ยาพบว่าอยู่ที่ (mean \pm S.D) 13.72 ± 10.33 วัน

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยการแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis จาก ยา allopurinol ที่ได้รับการตรวจ HLAB* 5801 ตรวจพบพบผลบวกของ HLAB* 5801 ทุกราย (ดังตารางที่ 5)

ในส่วนของความรุนแรงของโรคจากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ต้องใส่เครื่องช่วยหายใจร้อยละ 93.8 ผู้ป่วยส่วนน้อย ต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ ร้อยละ 6.3 โดยที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาที่วอร์ดสามัญ ร้อยละ 96.9 ผู้ป่วยส่วนน้อยได้รับการรักษาที่หอผู้ป่วยหนัก (ICU) ร้อยละ 3.1 (ดังตารางที่ 6) ในช่วงที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล ส่วนใหญ่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนร้อยละ 75 ผู้ป่วยส่วนน้อยมีภาวะแทรกซ้อน ร้อยละ 25 โดยผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อน พบว่าภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยคือภาวะไตวายร้อยละ 15.6 ภาวะติดเชื้อร้อยละ 15.6 โดยเป็นการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะร้อยละ 6.3 และการติดเชื้อในกระแสเลือดร้อยละ 6.3 (ดังตารางที่ 7)

ผลการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยการแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis ในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช พบว่าส่วนใหญ่อาการดีขึ้นร้อยละ 90.6 ส่วนน้อยเสียชีวิตร้อยละ 6.3 (ดังตารางที่ 8)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

| ข้อมูลพื้นฐาน | จำนวนผู้ป่วย (N=32) |
|--|---------------------|
| อายุเฉลี่ย (ปี) (mean \pm S.D) | 46.03 \pm 17.82 |
| โรคประจำตัว | |
| - HIV disease | 5 (15.6%) |
| - Autoimmune disease | 3 (9.4%) |
| - Diabetes mellitus | 3 (9.4%) |
| - Hypertension | 7 (21.9%) |
| - Dyslipidemia | 3 (9.4%) |
| - Chronic kidney disease (creatinine > 2 mg/dl) | 3 (9.4%) |
| Vital signs (สัญญาณชีพ) แกร็บ | |
| - อุณหภูมิ | |
| - น้อยกว่าหรือเท่ากับ 36.5 °C | 1 (3.1%) |
| - 36.6 – 37.0 °C | 9 (28.1%) |
| - 37.1 – 37.5 °C | 3 (9.4%) |
| - 37.6 – 38.0 °C | 3 (9.4%) |
| - มากกว่า 38.0 °C | 15 (46.9%) |
| - ความดันโลหิตตัวบน | |
| - น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 mmHg | 2 (6.3%) |
| - 101 – 110 mmHg | 2 (6.3%) |
| - 111 – 120 mmHg | 6 (18.8%) |
| - 121 – 130 mmHg | 9 (28.1%) |
| - 131 – 140 mmHg | 4 (12.5%) |
| - มากกว่า 140 mmHg | 8 (25%) |
| - ความดันโลหิตตัวล่าง | |
| - น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 mmHg | 5 (15.6%) |
| - 61 – 70 mmHg | 12 (37.5%) |
| - 71 – 80 mmHg | 9 (28.1%) |
| - 81 – 90 mmHg | 1 (3.1%) |
| - 91 – 100 mmHg | 4 (12.5%) |
| - มากกว่า 100 mmHg | 0 (0%) |

| ข้อมูลพื้นฐาน | จำนวนผู้ป่วย (N=32) |
|--|---------------------|
| - อัตราการเต้นชีพจร | |
| - น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ครั้ง/นาที | 1 (3.1%) |
| - 61 – 70 ครั้ง/นาที | 2 (6.3%) |
| - 71 – 80 ครั้ง/นาที | 8 (25%) |
| - 81 – 90 ครั้ง/นาที | 5 (15.6%) |
| - 91 – 100 ครั้ง/นาที | 7 (21.9%) |
| - 101 – 110 ครั้ง/นาที | 4 (12.5%) |
| - 111 – 120 ครั้ง/นาที | 4 (12.5%) |
| - มากกว่า 120 ครั้ง/นาที | 0 (0%) |
| อาการ | |
| - ไข้ | 25 (78.12%) |
| - เยื่อตาอักเสบ | 23 (71.89%) |
| - ช่องปากอักเสบ | 27 (84.4%) |
| - อวัยวะเพศอักเสบ | 6 (18.8%) |
| ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ | |
| - White blood cell count | |
| - น้อยกว่า 4,000 cell/mm ³ | 3 (9.4%) |
| - 4,000 – 11,000 cell/mm ³ | 19 (59.4%) |
| - มากกว่า 11,000 cell/mm ³ | 10 (31.3%) |
| - Absolute eosinophil | |
| - น้อยกว่าหรือเท่ากับ 500 cell/mm ³ | 25 (78.1%) |
| - 501 – 1,500 cell/mm ³ | 5 (15.6%) |
| - มากกว่า 1,500 cell/mm ³ | 1 (3.1%) |
| - Liver function test | |
| - AST (Aspartate transaminase) | |
| - น้อยกว่าหรือเท่ากับ 40 U/L | 11 (34.4%) |
| - 41 – 60 U/L | 5 (15.6%) |
| - 61 – 80 U/L | 5 (15.6%) |
| - 81 – 100 U/L | 2 (6.3%) |
| - 101 – 200 U/L | 5 (15.6%) |
| - มากกว่า 200 U/L | 2 (6.3%) |

| ข้อมูลพื้นฐาน | จำนวนผู้ป่วย (N=32) |
|-------------------------------------|---------------------|
| - ALT (Alanine transaminase) | |
| - น้อยกว่าหรือเท่ากับ 40 U/L | 17 (53.1%) |
| - 41 – 60 U/L | 5 (15.6%) |
| - 61 – 80 U/L | 2 (6.3%) |
| - 81 – 100 U/L | 3 (9.4%) |
| - 101 – 200 U/L | 0 (0%) |
| - มากกว่า 200 U/L | 2 (6.3%) |

ตารางที่ 2 ข้อมูลปัจจัยและความเสี่ยงของการแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis (1)

| Variable | SJS (n=30) | | TEN (n=2) | | Total (n=32) | | p-value |
|-----------|------------|-------|-----------|-------|--------------|-------|---------|
| | mean | SD | mean | SD | mean | SD | |
| อายุ (ปี) | 47.13 | 18.15 | 43.50 | 16.26 | 46.91 | 17.82 | 0.100 |

ตารางที่ 3 ข้อมูลปัจจัยและความเสี่ยงของการแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis (2)

| Variable | SJS (n=30) | | TEN (n=2) | | Total (n=32) | | p-value* |
|---|--------------|--------|--------------|-------|--------------|--------|----------|
| | จำนวนผู้ป่วย | % | จำนวนผู้ป่วย | % | จำนวนผู้ป่วย | % | |
| เพศ | | | | | | | |
| - ชาย | 16 | 88.90 | 2 | 11.10 | 18 | 100.00 | 0.492 |
| - หญิง | 14 | 100.00 | 0 | 0.00 | 14 | 100.00 | |
| โรคประจำตัว | | | | | | | |
| - HIV | 5 | 100.00 | 0 | 0.00 | 5 | 100.00 | 0.100 |
| - Autoimmune disease | 2 | 66.67 | 1 | 33.33 | 3 | 100.00 | 0.181 |
| - Diabetes mellitus | 3 | 100.00 | 0 | 0.00 | 3 | 100.00 | 0.100 |
| - Hypertension | 7 | 100.00 | 0 | 0.00 | 7 | 100.00 | 0.100 |
| - Dyslipidemia | 3 | 100.00 | 0 | 0.00 | 3 | 100.00 | 0.100 |
| - Renal insufficiency (creatinine >2mg/dl) | 3 | 100.00 | 0 | 0.00 | 3 | 100.00 | 0.859 |

* Fisher exact test

ตารางที่ 4 ข้อมูลยาที่พบว่าเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis

| รายการยา | จำนวนผู้ป่วย (N=32) |
|----------------------|---------------------|
| -Anti-epileptic drug | 7 (21.9%) |
| lamotrigine | 1 (3.1%) |
| phenytoin | 5 (15.6%) |
| carbamazepine | 1 (3.1%) |
| - Allopurinol | 6 (18.8%) |
| - Antibiotic | 5 (15.6%) |
| roxithromycin | 1 (3.1%) |
| ceftriaxone | 2 (6.3%) |
| clindamycin | 1 (3.1%) |
| ciprofloxacin | 1 (3.1%) |
| -NSAID | 4 (12.5%) |
| etoricoxib | 1 (3.1%) |
| diclofenac | 2 (6.3%) |
| ibuprofen | 1 (3.1%) |
| - Sulfa group | 4 (12.5%) |
| sulfasalazine | 1 (3.1%) |
| co-trimoxazole | 3 (9.4%) |
| -Antifungal | 2 (6.3%) |
| fluconazole | 2 (6.3%) |
| -Anti-TB drug | 2 (6.3%) |
| levofloxacin | 1 (3.1%) |
| rifampicin | 1 (3.1%) |
| - Tolperisone | 1 (3.1%) |
| - Unknown | 1 (3.1%) |

ตารางที่ 5 ข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยการแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis จาก ยา allopurinol ที่ได้รับการตรวจ HLAB* 5801

| ผลการตรวจ HLAB* 5801 | จำนวนผู้ป่วย (N=3) |
|-----------------------|--------------------|
| พบผลบวกของ HLAB* 5801 | 3 (100%) |
| พบผลลบของ HLAB* 5801 | 0 (0%) |

ตารางที่ 6 ข้อมูลการรักษา

| แสดงข้อมูลการรักษาผู้ป่วย | จำนวนผู้ป่วย (N=32) |
|-----------------------------------|---------------------|
| ผู้ป่วยไม่ต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ | 30 (93.8%) |
| ผู้ป่วยต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ | 2 (6.3%) |
| สถานที่รับไว้ในโรงพยาบาล | |
| - วอร์ดสามัญ | 31 (96.9%) |
| - วอร์ดหอผู้ป่วยหนัก (ICU) | 1 (3.1%) |

ตารางที่ 7 ข้อมูลภาวะแทรกซ้อน

| ภาวะแทรกซ้อน | จำนวนผู้ป่วย (N=32) |
|--------------------------|---------------------|
| ไม่มีภาวะแทรกซ้อน | 24 (75%) |
| มีภาวะแทรกซ้อน | 8 (25%) |
| ภาวะติดเชื้อ | 5 (15.6%) |
| - ปอดติดเชื้อ | 0 (0%) |
| - ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ | 2 (6.3%) |
| - ติดเชื้อในกระแสเลือด | 2 (6.3%) |
| - ติดเชื้อไม่ทราบแหล่ง | 1 (3.1%) |
| ภาวะไตวาย | 5 (15.6%) |

ตารางที่ 8 ข้อมูลผลการรักษา

| ผลการรักษา | จำนวนผู้ป่วย (N=32) |
|------------------------|---------------------|
| อาการดีขึ้นได้กลับบ้าน | 29 (90.6%) |
| เสียชีวิต | 2 (6.3%) |
| ปฏิเสธการรักษา | 1 (3.1%) |

วิจารณ์

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง ลักษณะทางคลินิกของเกิดการแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis ที่โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช อาการผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยการแพ้ยารุนแรง ชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis ส่วนใหญ่มีอาการช่องปากอักเสบ, ไข้, เยื่อตาอักเสบ ร้อยละ 84.4, 78.1, 71.89 ตามลำดับ จึงสามารถใช้ลักษณะอาการดังกล่าวเป็นข้อสังเกตในการวินิจฉัยของผู้ป่วยที่เกิดภาวะแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis ซึ่งต้องได้รับการวินิจฉัยจากลักษณะอาการอย่างทันที่

ส่วนการศึกษาในเรื่องปัจจัยและความเสี่ยงของการแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome เปรียบเทียบกับ Toxic epidermal necrolysis ที่โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช พบว่า อายุ เพศ และโรคประจำตัวที่ศึกษา ไม่ต่างกันระหว่างกลุ่ม Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis อาจมีข้อจำกัดในการแปลผล เนื่องจากไม่ได้คำนวณกลุ่มประชากรที่ทำให้เห็นความต่าง

จากการศึกษานี้พบว่ายาที่เป็นสาเหตุได้บ่อยของการแพ้ยารุนแรง ชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis คือ ยากันชัก ร้อยละ 21.9 allopurinol ร้อยละ 18.8 ยาปฏิชีวนะ ร้อยละ 15.6 กลุ่มยา NSAID ร้อยละ 12.5 และกลุ่มยา sulfa group ร้อยละ 12.5 ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมา นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยทุกรายที่แพ้ยารุนแรง ชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis จากยา allopurinol พบว่ามีผลผลบวกของ HLAB* 5801 ดังนั้น การตรวจสารพันธุกรรม HLAB* 5801 จึงเป็นผลทำนายที่ดีถึงผู้ป่วยที่เสี่ยงจะเกิดการแพ้ยารุนแรงดังกล่าว

ในส่วนของการรักษา จากการศึกษานี้พบว่าผลแทรกซ้อนส่วนใหญ่ของผู้ป่วยแพ้ยารุนแรง ชนิด Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis ไม่ค่อยพบผลแทรกซ้อน ส่วนกลุ่มที่พบภาวะแทรกซ้อน พบภาวะแทรกซ้อน เรื่องการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ และติดเชื้อในกระแสเลือด และมีภาวะไตวายเฉียบพลัน จึงควรมีมาตรการการป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว และถึงแม้ภาวะ Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis จะนับเป็นภาวะวิกฤต แต่จากการศึกษานี้พบว่า

ส่วนใหญ่ผู้ป่วยยังได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยสามัญ ไม่ได้ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยหนัก (ICU) อาจเนื่องมาจากข้อจำกัดด้านทรัพยากรที่เพียงพอ อย่างไรก็ตามผลการรักษาก็พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อาการดีขึ้น มีเพียงส่วนน้อยที่เสียชีวิต โดยอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 6.3 ซึ่งหากเปรียบเทียบข้อมูลอัตราการเสียชีวิตจากการศึกษาผู้ป่วยแพ้ยารุนแรงในโรงพยาบาลศิริราช พบว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะ Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis เป็น 6.90%, 50.0% ตามลำดับ⁽¹³⁾ ซึ่งพบว่าอัตราเสียชีวิตของ Stevens-Johnson syndrome ใกล้เคียงกัน ในขณะที่อัตราการเสียชีวิตของ Toxic epidermal necrolysis ต่างกันมาก อาจเนื่องมาจากโรงพยาบาลศิริราชเป็นโรงพยาบาลตติยภูมิ ที่ต้องรับส่งต่อผู้ป่วยที่มีอาการหนักจากโรงพยาบาลอื่นๆ ทำให้กลุ่มผู้ป่วยจากการศึกษามีอาการรุนแรงมากกว่า จึงทำให้มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่า

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ เป็นการศึกษาย้อนหลัง ซึ่งข้อมูลบางอย่างมีการบันทึกไว้ไม่ครบถ้วน จึงอาจมีข้อมูลหายไปบางส่วน

แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลจากการศึกษานี้มีประโยชน์เป็นข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นที่สามารถใช้ในการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

สรุป

Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ Toxic epidermal necrolysis (TEN) เป็นกลุ่มอาการแพ้ยารุนแรงที่ต้องการได้รับวินิจฉัยและได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที เพราะอาจมีอันตรายถึงชีวิตได้ จากข้อมูลผู้ป่วยในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราชพบว่า อาการของผู้ป่วยที่พบได้บ่อยนอกจากเรื่องผื่น ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ อาการไข้ เยื่อบุตาอักเสบ และช่องปากอักเสบ และยาที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อย มักพบในกลุ่มยากันชัก ยา allopurinol ยาฆ่าเชื้อ ยากลุ่มซัลฟา และยากลุ่ม NSAID ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่มเหล่านี้ควรใช้ตามข้อบ่งชี้ และหากมีอาการที่สงสัย Stevens-Johnson syndrome (SJS) หรือ Toxic epidermal necrolysis (TEN) ควรรีบหยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุ และให้การรักษาอย่างทันท่วงที

เอกสารอ้างอิง

1. Tartarone A, Lerosé R. Stevens-Johnson syndrome and toxic Epidermal necrolysis: what do We know? Ther Drug Monit 2010;32(6):669-72.
2. Harr T, French L. Toxic epidermal necrolysis and Stevens -Johnson syndrome. Orphanet J Rare Dis 2010;5:39.
3. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. สารพันธุกรรมกับการเกิดภาวะแพ้ยารุนแรง SJS/TEN ในคนไทย. จดหมายข่าวศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ฉบับที่ 5; 2554

4. Tassaneeyakul W, Jantararoung T, Chen P, Lin PY, Tiamkao S, Khunarkornsiri U, et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Epilepsia* 2010;51:926-30.
5. Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA. Drug hypersensitivity: pharmaco-genetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3 Suppl):S60-6
6. ประกาศคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. (15 มีนาคม พ.ศ. 2564). *ราชกิจจานุเบกษา*. เล่มที่ 138 ตอนพิเศษที่ 98 ง, หน้า 19
7. จุลพรรธน์ อินทรศัพท์. Steven Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Emergency medicine โครงการตำรา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า. กรุงเทพฯ: นวัตกรรมพิมพ์ ; 2563. หน้า 706-11*
8. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effect of treatments on the mortality of Steven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:33-40
9. วรณจรัส รุ่งพิสุทธิพงษ์, อีรวุฒิ คลังเจริญชัย, ทิฆัมพร คมกฤส. สาเหตุและผลการรักษาผู้ป่วย Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic epidermal necrolysis (TEN) และ SJS – TEN overlap ในวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล. *วชิรเวชสาร* 2552;53(1):69-75.
10. Saksit N, Suttisai S, Piriachananusorn N, Tiwong P, Tassaneeyakul W. Causative Drugs and Pattern of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions in Phrae Hospital. *Thai J Phamacol* 2016; Vol 38: No.1
11. Kannenberg SM, Jordaan HF, Koegelenberg CF, Von Groote-Bidlingmaier F, Visser WI. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in South Africa: a 3-year prospective study. *QJM*. 2012 Sep;105(9):839-46.
12. Todd G. Adverse cutaneous drug eruptions and HIV: a clinician's global perspective. *Dermatol Clin*. 2006;24:459-72.
13. Limkobpaiboon S, Panomvanna Na Ayudhya D, Dhana N, Jongjarearnprasert K. Prevalence and mortality rate of severe cutaneous adverse reactions at Siriraj Hospital. *Chulalongkorn Medical Journal* 2010; 467-77