

RESEARCH ARTICLE

Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: A Study of 216 Patients from Udon Thani Hospital**Parinya Konyoung¹, Nontaya Nakkam², Hataichanok Khawsuk², Kanyarat Khaeso², Wichittra Tassaneeyakul²**¹ Pharmacy Unit, Udon Thani Hospital, Udon Thani, Thailand² Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

Received: 18 February 2020; Revised: 12 April 2020

Accepted: 25 April 2020

Abstract

Severe cutaneous adverse drug reactions (SCARs) are rare adverse reactions; however, these reactions are life-threatening. This study was a survey study from medical records of patients diagnosed with SCARs including Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) who underwent treatment at Udon Thani Hospital during 2008-2019. The aims of this study were to investigate the causative drugs and the types of SCARs as well as the outcomes of SCARs in this patient group. Results from the study revealed that a total of 216 patients were diagnosed with SCARs, which consisted of 107 SJS patients, 15 TEN patients, 4 SJS/TEN patients, 74 DRESS patients, and 16 patients with other types of SCARs. Among them, 56.0% were males. The mean age of SCARs patients was 51.8 ± 17.4 years. The most common causative drugs of SCARs were anticonvulsants (44.9%), followed by antibiotics (25.9%), allopurinol (16.7%), non-steroidal anti-inflammatory drugs (4.2%) and anti-tuberculosis drugs (3.7%). The mean onset of SCARs was 21.7 ± 16.8 days (range 1-103 days). An average duration of hospitalization was 12.6 ± 14.4 days with the median cost of treatment of 9,150 baht (range 500-207,718 baht). The mortality rate of SCARs was 2.8%. This large cohort study revealed the information regarding the list of causative drugs and the outcome of SCARs in a Thai population.

Keywords: Severe cutaneous adverse reactions, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, SJS, TEN, DRESS, causative drugs, Udon Thani Hospital

อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยา: รายงานการศึกษาจากผู้ป่วยจำนวน 216 คน จากโรงพยาบาลอุดรธานี

ปริญญญา คนยัง¹, นนทยา นาคคำ², หทัยชนก ขาวสุข², กันยารัตน์ แซ่โล², วิจิตรา ทศนียกุล²

¹ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี จังหวัดอุดรธานี ประเทศไทย

² ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น ประเทศไทย

รับบทความ: 18 กุมภาพันธ์ 2563; แก้ไข: 12 เมษายน 2563

ตอบรับ: 25 เมษายน 2563

บทคัดย่อ

อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยา (severe cutaneous adverse drug reactions, SCARs) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อย แต่มักมีอันตรายร้ายแรงถึงชีวิต การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงสำรวจจากแฟ้มประวัติเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น SCARs ซึ่งรวมถึง Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) และ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานีในช่วงปี พ.ศ. 2551-2562 การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุ และรูปแบบของ SCARs รวมทั้งผลลัพธ์จากการแพ้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ผลการศึกษาพบว่า มีจำนวนผู้ป่วย SCARs ทั้งหมด 216 ราย แบ่งเป็น SJS จำนวน 107 ราย TEN จำนวน 15 ราย SJS/TEN จำนวน 4 ราย DRESS จำนวน 74 ราย และการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงแบบอื่นจำนวน 16 ราย ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นเพศชายร้อยละ 56.0 อายุเฉลี่ยผู้ป่วย SCARs เท่ากับ 51.8 ± 17.4 ปี ยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุของ SCARs ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ กลุ่มยากันชัก (ร้อยละ 44.9) รองลงมา ได้แก่ กลุ่มยาปฏิชีวนะ (ร้อยละ 25.9) ยา allopurinol (ร้อยละ 16.7) กลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (ร้อยละ 4.2) และกลุ่มยาด้านวัณโรค (ร้อยละ 3.7) โดยมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุจนกระทั่งเกิด SCARs เท่ากับ 21.7 ± 16.8 วัน (ช่วง 1-103 วัน) ค่าเฉลี่ยระยะเวลาอยู่โรงพยาบาลเท่ากับ 12.6 ± 14.4 วัน โดยมีค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายในการรักษาเท่ากับ 9,150 บาท (ช่วง 500-207,718 บาท) ส่วนอัตราการเสียชีวิตจาก SCARs พบร้อยละ 2.8 ผลจากการศึกษาขนาดใหญ่ครั้งนี้ แสดงให้เห็นถึงข้อมูลเกี่ยวกับชนิดของยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุและผลลัพธ์ที่เกิดจาก SCARs ในประชากรไทย

คำสำคัญ: อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, SJS, TEN, DRESS, ยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุ, โรงพยาบาลอุดรธานี

บทนำ

อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยา (severe cutaneous adverse drug reactions, SCARs) จัดเป็นประเภทของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีอันตรายรุนแรงถึงขั้นทำให้ถึงแก่ชีวิต โดย SCARs มีหลายรูปแบบ ได้แก่ Steven-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) หรือ drug hypersensitivity syndrome ซึ่งลักษณะและอาการของ SCARs แต่ละชนิดจะแตกต่างกันไป¹⁻³ การแพ้ยาแบบ SJS และ TEN โดยทั่วไปมักเกิดหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาที่เป็นสาเหตุครั้งแรกประมาณ 1-28 วัน ระยะเริ่มแรกอาจจะมีไข้ เจ็บคอ อ่อนเพลีย มีผื่นแดงและมีผื่นลักษณะคล้ายเป้ายิงธนู (target lesion) เกิดขึ้นบริเวณลำตัว แขน หรือขา แล้วพัฒนาไปเป็นตุ่มน้ำ แล้วมีการหลุดลอกของชั้น epidermis คล้ายรอยแผลไหม้ ผิวหนัง โดย SJS จะมีการหลุดลอกของผิวหนังน้อยกว่าร้อยละ 10 ของพื้นที่ผิวของร่างกาย ส่วน TEN จะมีการหลุดลอกของผิวหนังมากกว่าร้อยละ 30 ของพื้นที่ผิวของร่างกาย และถ้าการหลุดลอกของผิวหนังอยู่ระหว่างร้อยละ 10-30 จะจัดเป็น SJS/TEN overlap โดยทั่วไปผู้ป่วย SJS หรือ TEN มักมีอาการของเยื่อเมือกต่าง ๆ (mucous membrane involvements) โดยเฉพาะบริเวณ ตา ปาก คอ หรืออวัยวะเพศร่วมด้วย อัตราการเสียชีวิตจาก SJS ที่มีรายงานในต่างประเทศพบประมาณร้อยละ 1-5 ส่วนอัตราการเสียชีวิตจาก TEN มีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 30-50¹ สำหรับ DRESS อาการมักเกิดหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาครั้งแรกประมาณ 2-6 สัปดาห์ โดยผื่นส่วนใหญ่จะเป็น erythematous morbilliform rash ร่วมกับอาการไข้ และมีอาการของต่อมน้ำเหลืองโต ตับอักเสบ รวมทั้งมีอาการผิดปกติของอวัยวะภายในอื่น ๆ เช่น ไต ปอด หรือหัวใจ รวมทั้งมีความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของเลือด (เช่น ภาวะ eosinophilia) ด้วย⁴ สำหรับอัตราการเสียชีวิตจาก DRESS ที่มีรายงานในต่างประเทศประมาณพบร้อยละ 10²

สำหรับยาที่มีรายงานว่าเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิด SCARs ในประเทศแถบเอเชีย ได้แก่ จีน ไต้หวัน ญี่ปุ่น ฮองกง สิงคโปร์ มาเลเซีย ฟิลิปปินส์ รวมทั้งประเทศไทย ส่วนใหญ่เป็นยาในกลุ่มยากันชัก เช่น carbamazepine, phenytoin และ phenobarbital กลุ่มยาปฏิชีวนะ เช่น co-trimoxazole, penicillins และ cephalosporins กลุ่มยาด้านไวรัสเอดส์ กลุ่มยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เช่น ยากลุ่ม oxicams, salicylates และอนุพันธ์ของ propionic acid และยารักษาโรคเกาต์ allopurinol^{2,5} ส่วนข้อมูลในประเทศไทย จากรายงานของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ในช่วงปี พ.ศ. 2527-2557 พบว่ายาที่คาดว่าเป็นสาเหตุของ SJS และ TEN ที่พบมากที่สุดคือ co-trimoxazole, allopurinol, carbamazepine, nevirapine, phenytoin, amoxicillin, phenobarbital และ ibuprofen ตามลำดับ และพบว่าอัตราการเกิด SJS และ TEN ในประชากรไทยมีค่าเฉลี่ยประมาณ 12.4 คนต่อล้านประชากร⁶

โรงพยาบาลอุดรธานีเป็นโรงพยาบาลศูนย์ขนาดใหญ่ในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่มีหน้าที่ดูแลสุขภาพของประชาชนในจังหวัดอุดรธานีและจังหวัดในเขตสุขภาพที่ 8 มีจำนวนเตียงทั้งหมด 1022 เตียง ที่ผ่านมามีการรายงานลักษณะรูปแบบและชนิดของยาที่คาดว่าเป็น

สาเหตุของการเกิด SCARs ในโรงพยาบาลศูนย์ขนาดใหญ่ในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข ดังนั้น การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษารูปแบบของ SCARs ชนิดของยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุของ SCARs ค่าใช้จ่ายในการรักษา SCARs รวมทั้งอัตราการเสียชีวิตจาก SCARs ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานีในช่วงปี พ.ศ. 2551-2562 ข้อมูลที่ได้จะเป็นข้อมูลพื้นฐานสำคัญ เพื่อให้แพทย์ เภสัชกร และบุคลากรทางการแพทย์อื่น ๆ รวมทั้งผู้ที่จำเป็นต้องใช้ยาในการรักษาโรคตระหนักถึงชนิดของยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุ ระวังการใช้ยา รวมทั้งการเฝ้าระวังในการใช้ยาเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิด SCARs จากยา ทำให้การใช้ยาในประชากรเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ และมีความปลอดภัยยิ่งขึ้น นอกจากนี้ ข้อมูลค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วย SCARs จะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการคำนวณความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สำหรับผู้กำหนดนโยบายสาธารณสุขของประเทศ

วิธีการศึกษา

รูปแบบของการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงสำรวจ (survey study) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิด SCARs จากยาขณะที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานี ทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน โดยเภสัชกรทำการประเมินการแพ้ยาของผู้ป่วยแต่ละรายขณะเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล และเก็บข้อมูลจากแฟ้มประวัติเวชระเบียนผู้ป่วย การวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัยขอนแก่น (รหัสโครงการ HE510837)

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานีในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2551 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 และได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ผิวหนังและเภสัชกรที่รับผิดชอบงานด้านอาการไม่พึงประสงค์จากยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพประจำโรงพยาบาลว่าเกิด SJS, TEN หรือ DRESS จากยา ตามเกณฑ์การวินิจฉัยลักษณะของ SCARs แต่ละชนิด^{1,4,7,8} โดยอาศัยข้อมูลทางคลินิก ลักษณะผื่นที่ผิวหนัง อาการแสดง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การประเมินยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุของ SCARs

ในการศึกษานี้ใช้เกณฑ์ของ Naranjo และคณะ⁹ โดยยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุที่รายงานต้องมีคะแนนตามเกณฑ์ดังกล่าวตั้งแต่ possible ขึ้นไป

การเก็บข้อมูล

ข้อมูลทางคลินิกของการแพ้ยาทางผิวหนัง เช่น ลักษณะของผื่นแพ้ ชนิดของผื่นแพ้ยา การหลุดลอกของเยื่อ และข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาของผู้ป่วยแต่ละราย เช่น ประวัติการแพ้ยาในอดีต ยาที่ได้รับ ยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุของการเกิดผื่นแพ้ยา และระยะเวลาที่ยาก่อให้เกิดอาการ ได้รับการประเมินและวิเคราะห์โดยเภสัชกรที่รับผิดชอบด้านอาการไม่พึงประสงค์และ

ผลิตภัณฑ์สุขภาพประจำโรงพยาบาล สำหรับข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ โรคที่เป็นมาก่อน ข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการ (เช่น การทำงานของไต การทำงานของตับ เป็นต้น) และค่าใช้จ่ายในการรักษา รวบรวมจากแฟ้มประวัติเวชระเบียนผู้ป่วยนอกหรือผู้ป่วยใน

การวิเคราะห์ข้อมูลและการทดสอบทางสถิติ

ใช้สถิติเชิงพรรณนา เช่น ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วย Chi square และ t-test

ผลการศึกษา

จากการสำรวจข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาลอุดรธานีเนื่องจากการแพ้ยาทางผิวหนังที่รุนแรงในช่วงปี พ.ศ. 2551-2562 พบอุบัติการณ์การเกิด SCARs จากการใช้ยาจำนวนทั้งสิ้น 216 ราย โดยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น SJS จำนวน 107 ราย TEN จำนวน 15 ราย และ DRESS จำนวน 74 ราย และการแพ้ยาแบบรุนแรงชนิดอื่น เช่น DRESS ร่วมกับ SJS 13 ราย และ DRESS ร่วมกับ exfoliative dermatitis 3 ราย (ตารางที่ 1)

ผู้ป่วยที่เกิด SCARs จากยา แบ่งเป็นเพศชาย 121 คน (ร้อยละ 56.0) และเพศหญิง 95 คน (ร้อยละ 44.0) โดยมีอายุอยู่ระหว่าง 5-95 ปี ค่าเฉลี่ยอายุเท่ากับ 51.8 ± 17.4 ปี สำหรับระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิด SCARs หลังจากได้รับยา (onset of SCARs) เท่ากับ 21.7 ± 16.8 วัน (ช่วง 1-103 วัน) ผู้ป่วยเคยมีประวัติการแพ้ยาอื่นก่อนที่จะเกิด SCARs จำนวน 17 ราย (ร้อยละ 7.9) สำหรับระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิด SJS, TEN และ DRESS หลังจากได้รับยา เท่ากับ 16.3 ± 12.6 วัน (ช่วง 1-70 วัน), 20.9 ± 18.2 วัน (ช่วง 1-66 วัน) และ 28.6 ± 19.3 วัน (ช่วง 4-103 วัน) ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

ยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุของ SJS และ TEN ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานีในช่วงปี พ.ศ. 2551-2562 แสดงในตารางที่ 2 ซึ่งสามารถสรุปได้ดังนี้ กลุ่มยากันชัก (ร้อยละ 38.1) ได้แก่ phenytoin, carbamazepine และ phenobarbital กลุ่มยาปฏิชีวนะ (ร้อยละ 26.2) ได้แก่ co-trimoxazole, dapsone, sulfadiazine/sulfasalazine, amoxicillin, ampicillin, ceftazidime, clindamycin, doxycycline, meropenem, ceftazidime และ tetracycline ถัดมา ได้แก่ ยา allopurinol (ร้อยละ 19.8) กลุ่มยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (ร้อยละ 6.4) ได้แก่ piroxicam, diclofenac, celecoxib, naproxen และ metamizole กลุ่มยารักษาวัณโรค (ร้อยละ 6.4) และยา efavirenz (ร้อยละ 0.8)

ส่วนยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุของการเกิด DRESS แบ่งตามกลุ่มยาที่สำคัญ ได้แก่ กลุ่มยากันชัก (ร้อยละ 54.0) กลุ่มยาปฏิชีวนะ (ร้อยละ 24.5) ยา allopurinol (ร้อยละ 14.9) กลุ่มยาวัณโรค (ร้อยละ 4.1) และยา efavirenz (ร้อยละ 4.0) ตามลำดับ สำหรับยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุของการแพ้ยาแบบรุนแรงชนิดอื่น เช่น DRESS ร่วมกับ SJS หรือ DRESS ร่วมกับ exfoliative dermatitis มีเพียง 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มยากันชัก (ร้อยละ 56.3) กลุ่มยาปฏิชีวนะ (ร้อยละ 37.5) กลุ่มยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (ร้อยละ 6.3) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เกิด SCARs จากการรักษาที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอุดรธานี ระหว่างปี พ.ศ. 2551-2562

ข้อมูล	ชนิดของ SCARs						รวม (N=216)
	SJS (N=107)	TEN (N=15)	SJS/TEN overlap (N=4)	SJS/TEN ทั้งหมด (N=126)	DRESS (N=74)	อื่นๆ (N =16)	
เพศ; จำนวน (ร้อยละ)							
หญิง	51 (47.7)	7 (46.7)	1 (25.0)	59 (46.8)	33 (44.6)	3 (18.8)	95 (44.0)
ชาย	56 (52.3)	8 (53.3)	3 (75.0)	67 (53.2)	41 (55.4)	13 (81.2)	121 (56.0)
อายุ (ปี)							
ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	60.0±18.7	47.9±14.4	58.2±18.5	47.5±18.1	54.01±16.4	49.1±16.2	51.8±17.4
ค่ามัธยฐาน (ช่วง)	50.0 (9-95)	46.0 (23-72)	54.0 (41-84)	45.5 (9-95)	56.0 (15-82)	51.0 (5-72)	52.0 (5-95)
การมีประวัติการแพ้ยาในอดีต;							
จำนวน (ร้อยละ)	7 (6.5)	2 (13.3)	0 (0.0)	9 (7.1)	8 (10.8)	0 (0.0)	17 (7.9)
โรคที่เป็นอยู่เดิม;							
จำนวน (ร้อยละ)							
ลมชัก	11 (10.3)	0 (0.0)*	1 (25.0)	12 (9.5)	15 (20.3)	0 (0.0)*	27 (12.5)
เก๊าต์/กรดยูริกในเลือดสูง	20 (18.7)	3 (20.0)	1 (25.0)	24 (19.5)	8 (10.8)	0 (0.0)	32 (14.8)
เบาหวาน	12 (11.2)	1 (6.7)	1 (25.0)	14 (11.1)	7 (9.5)	0 (0.0)	21 (9.7)
โรคความดันเลือดสูง	15 (14.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	16 (12.7)	13 (15.6)	1 (6.2)	30 (13.9)
โรคไตในเลือดสูง	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.76)	0 (0.0)	5 (2.3)
โรคไต	8 (7.5)	0 (0.0)	1 (25.0)	9 (7.1)	3 (4.0)	1 (6.2)	13 (6.0)
ภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อตัวเอง	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (1.6)	3 (4.0)	1 (6.2)	5 (2.3)

* P < 0.05 เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่ม SJS

ตารางที่ 2 จำนวนผู้ป่วยแบ่งตามชนิดของยาที่คาดว่าจะสาเหตุของการเกิด SCARs จากการ
ใช้ยาในโรงพยาบาลอุดรธานี ในช่วงปี พ.ศ. 2551-2562

ชนิดของยา*	ชนิดของ SCARs						รวมทั้งหมด (N=216)
	SJS (N=107)	TEN (N =15)	SJS/TEN overlap (N=4)	SJS-TEN ทั้งหมด (N=126)	DRESS (N =74)	แพ้รุนแรง ชนิดอื่นๆ (N =16)	
กลุ่มยากันชัก	43 (40.2)	3 (20.0)	2 (50.0)	48 (38.1)	40 (54.0)	9 (56.3)	97 (44.9)
Carbamazepine	19 (17.8)	0 (0.0)	1 (25.0)	20 (15.9)	1 (1.4)	2 (12.5)	23 (10.6)
Phenytoin	21 (19.6)	1 (6.7)	1 (25.0)	23 (18.2)	33 (44.6)	6 (37.5)	62 (28.7)
Phenobarbital	3 (2.8)	2 (13.3)	0 (0.0)	5 (4.0)	6 (8.1)	1 (6.2)	12 (5.5)
กลุ่มยาปฏิชีวนะ	25 (23.4)	7 (46.7)	1 (25.0)	33(26.2)	53 (24.5)	6 (37.5)	5 (25.9)
Amoxicillin	1 (0.93)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Ampicillin	0 (0.0)	1 (6.67)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Co-trimoxazole	18 (16.8)	6 (40.0)	0 (0.0)	24 (19.1)	9 (12.1)	6 (37.5)	41 (19.0)
Ceftazidime	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Clindamycin	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Dapsone	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.00)	1 (0.8)	3 (4.1)	0 (0.0)	4 (1.8)
Doxycycline	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.9)
Meropenem	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Sulfadiazine/ Sulfasalazine	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.9)
Tetracycline	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
ยาลดกรดยูริก	21 (19.6)	3 (20.0)	1 (25.0)	25 (19.8)	11 (14.9)	0 (0.0)	36 (16.7)
Allopurinol	21 (19.6)	3 (20.0)	1 (25.0)	25 (19.8)	11 (14.9)	0 (0.0)	36 (16.7)
กลุ่มยาด้านการ อักเสบที่ไม่ใช่ สเตียรอยด์	6 (5.6)	2 (13.3)	0 (0.0)	8 (6.4)	0(0.0)	1 (6.3)	9 (4.2)
Celecoxib	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Diclofenac	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Naproxen	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Piroxicam	3 (2.8)	1 (6.7)	0 (0.0)	4 (3.2)	0 (0.0)	1 (6.3)	5 (2.3)
Metamizole	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
กลุ่มยาด้านวัณโรค	5 (4.7)	0(0.0)	0 (0.0)	5 (4.7)	3 (4.1)	0 (0.0)	8 (3.70)
Isoniazid	1 (0.9)	0(0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.9)
Ethambutol	0 (0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
Rifampicin	2 (1.9)	0(0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)
Streptomycin	2 (1.9)	0(0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
กลุ่มยาด้านเอชไอวี	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (4.0)	0 (0.0)	4 (1.8)
Efavirenz	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (4.0)	0 (0.0)	4 (1.8)
ยาอื่น ๆ	6 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.6)	3 (4.0)	0 (0.0)	9 (4.2)
Amiodarone	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
Colchicine	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Diltiazem	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
Encephabol	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Hydralazine	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Imatinib	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
Orphenadrine	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Propranolol	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Sertraline	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

*ข้อมูลในตารางแสดงเป็นจำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่เกิด SCARs

สำหรับระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนกระทั่งเกิด SCARs พบว่ามีค่าเฉลี่ย 21.7 ± 16.8 วัน โดยมีค่ามัธยฐาน 18 วัน (ช่วง 1-103 วัน) โดยรายละเอียดของระยะเวลาดังกล่าวตั้งแต่ได้รับยาจนกระทั่งเกิด SCARs ชนิดต่าง ๆ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์ของการเกิด SCARs ในผู้ป่วยจากการรักษาในโรงพยาบาลอุดรธานี ช่วงปี พ.ศ. 2551-2562

ผลลัพธ์	ชนิดของ SCARs					ผู้ป่วยรุนแรงชนิดอื่นๆ (N=16)	รวมทั้งหมด (N=216)
	SJS (N=107)	TEN (N=15)	SJS/TEN overlap (N=4)	SJS/TEN ทั้งหมด (N=126)	DRESS (N=74)		
ระยะเวลาที่ได้รับยาจนกระทั่งเกิดการแพ้ยา (วัน)							
ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	16.3±12.6	20.9±18.2	30.0±17.4	19.1±15.2	28.6±19.3*	25.1±17.8*	21.7±16.8
ค่ามัธยฐาน (ช่วง)	14.0 (1-70)	16.5 (1-66)	22.5 (19-56)	15.0 (1-70)	26.5(4-103)	21.0 (3-65)	18.0 (1-103)
ระยะเวลาที่ใช้รักษาตัวในโรงพยาบาล (วัน)							
ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	10.7±9.5	15.7±13.3	22.2±21.3	11.1±9.1	14.2±19.7	12.4±11.9	12.6±14.4
ค่ามัธยฐาน (ช่วง)	8 (2-60)	10 (3-51)	15 (6-53)	8 (2-53)	5 (1-108)	6.50 (3-37)	7.50 (1-108)
ค่าใช้จ่ายในการรักษา (บาท)							
ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	18,954±24,097	34,109±36,822	53,339±37,067**	21,564±25,609	15,226±29,183*	17,553±18,513	19,207±27,310
ค่ามัธยฐาน (ช่วง)	11,000 (1,212-180,442)	20,000 (3,000-118,046)	44,863 (19,518-104,111)	12,237 (1,212-118,046)	5,646 (500-207,718)	12,333 (1,000- 72,382)	9,150 (500- 207,718)
อาการที่เมื่ออายุจะต่าง ๆ: จำนวน (ร้อยละ)							
ปากและคอ	100 (93.5)	13 (86.7)	3 (75.0)	116 (92.1)	8 (10.8)	11 (68.7)	135 (62.5)
ตา	87 (81.3)	13 (86.7)	3 (75.0)	103 (81.8)	3 (4.1)	8 (50.0)	114 (52.8)
อวัยวะสืบพันธุ์	19 (17.8)	8 (53.3)	2 (50.0)	29 (23.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (13.4)
ทวารหนัก	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
ภาวะแทรกซ้อนขณะเข้ารับการรักษา SCARs; จำนวน (ร้อยละ)							
ตับอักเสบ	26 (24.3)	3 (20.0)	3 (75.0)	32 (25.4)	32 (43.2)	4 (25.0)	68 (31.5)
การทำงานของไตบกพร่อง	9 (8.4)	1 (6.7)	1 (25.0)	11 (8.7)	25 (33.8)	4 (25.0)	40 (18.5)
ติดเชื้อในกระแสเลือด	4 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.2)	4 (5.4)	0 (0.0)	8 (3.7)
ปอดอักเสบ	5 (4.7)	0 (0.0)	1 (25.0)	6 (4.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	7 (3.2)
ติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ	3 (2.8)	0 (0.0)	1 (25.0)	4 (3.2)	1 (1.4)	0 (0.0)	5 (2.3)
ติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
ผลลัพธ์หลังการรักษา: จำนวน (ร้อยละ)							
ดีขึ้น	107 (100.0)	14 (93.3)	3 (75.0)	124 (98.4)	70 (94.6)	16 (100.0)	210 (97.2)
เสียชีวิต	0 (0.0)	1 (6.67)	1 (25.0)	2 (1.6)	4 (5.4)	0 (0.0)	6 (2.8)
** P < 0.05 และ ** P< 0.001 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม SJS; # จำนวนผู้ป่วยที่มีข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ (SJS=107 ราย, TEN= 15 ราย, Overlap=4, DRESS=74 ราย, อื่น ๆ = 16 ราย)							

* P < 0.05 และ ** P < 0.001 เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่ม SJS; # จำนวนผู้ป่วยที่มีข้อมูลที่ไม่มาใช้ในการคำนวณ (SJS=107 ราย, TEN= 15 ราย, Overlap=4, DRESS=74 ราย, อื่น ๆ = 16 ราย)

สำหรับผลลัพธ์ของการเกิด SCARs ในการศึกษานี้ (ตารางที่ 3) พบว่า ในผู้ป่วยที่เกิด SCARs ทั้งหมด 216 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 14 รายที่มีอาการแพ้ยาแต่ไม่รุนแรงจึงได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก ส่วนอีก 202 ราย (ร้อยละ 93.5) มีอาการแพ้ยาที่ค่อนข้างรุนแรงและได้เข้ารับการรักษาตัวแบบผู้ป่วยใน ค่าเฉลี่ยของค่าใช้จ่ายในการรักษาการแพ้ยาดังกล่าวเท่ากับ $19,207 \pm 27,310$ บาท (ช่วง 500-207,718 บาท) โดยค่าใช้จ่ายในการรักษาเนื่องจากการเกิด SJS, TEN และ DRESS มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ $18,954 \pm 24,097$ บาท (ช่วง 1,212-180,442 บาท), $34,109 \pm 36,822$ บาท (ช่วง 3,000-118,046 บาท) และ $15,226 \pm 29,183$ บาท (ช่วง 500-207,718 บาท) ตามลำดับ สำหรับระยะเวลาอยู่โรงพยาบาลเพื่อทำการรักษา SCARs มีค่าเฉลี่ย 12.6 ± 14.4 วัน (ช่วง 1-108 วัน) โดยค่าเฉลี่ยของระยะเวลาอยู่โรงพยาบาลของกลุ่มผู้ป่วย SJS และ TEN เท่ากับ 10.7 ± 9.5 วัน (ช่วง 2-60 วัน) และ 15.7 ± 13.3 วัน (ช่วง 3-51 วัน) ส่วนค่าเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วย DRESS เท่ากับ 14.2 ± 19.7 วัน (ช่วง 1-108 วัน)

สำหรับภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นขณะเข้ารับการรักษา ในกลุ่มผู้ป่วย DRESS จำนวนทั้งหมด 74 ราย พบผู้ป่วย 32 ราย (ร้อยละ 43.2) เกิดภาวะแทรกซ้อนที่ระบบต่าง ๆ ของร่างกาย โดยภาวะแทรกซ้อนที่พบมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วย DRESS ได้แก่ ตับอักเสบ (hepatitis) (ร้อยละ 33.8) รองลงมาได้แก่ การทำงานของไตบกพร่อง (renal impairment) (ร้อยละ 5.4) สำหรับกลุ่มผู้ป่วย SJS และ SJS/TEN overlap พบภาวะแทรกซ้อนที่ระบบต่าง ๆ ร้อยละ 24.3 และร้อยละ 20 ตามลำดับ โดยภาวะแทรกซ้อนที่พบส่วนใหญ่ ได้แก่ ตับอักเสบ การทำงานของไตบกพร่อง และติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) ส่วนกลุ่มผู้ป่วย TEN พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนสูงถึงร้อยละ 75 ที่พบส่วนใหญ่ ได้แก่ ตับอักเสบ ติดเชื้อในกระแสเลือด และปอดอักเสบ (pneumonia) สำหรับผู้ป่วย SJS และ TEN พบว่านอกจากจะมีผื่นขึ้นที่ผิวหนังตามตัวแล้วยังพบอาการที่เยื่อเมือกต่าง ๆ (mucosal involvement) ร่วมด้วย โดยพบที่ปากและคอมากที่สุดถึงร้อยละ 92 รองลงมาคือ ตาและอวัยวะสืบพันธุ์ ส่วนกลุ่มผู้ป่วย DRESS พบการอักเสบของเยื่อเมือกต่าง ๆ น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วย SJS หรือ TEN มาก (ตารางที่ 3) สำหรับผลหลังการรักษาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่หายดี แต่มีผู้ป่วยจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 2.8) ที่เสียชีวิตขณะเข้ารับการรักษาการแพ้ยาในโรงพยาบาล ดังรายละเอียดแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 รายละเอียดของผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก SCARs

รายที่	อายุ (ปี)	เพศ	ชนิดของ SCARs	ยาที่เป็นสาเหตุ	โรคเดิมที่เป็นอยู่	ภาวะแทรกซ้อนที่เป็นสาเหตุให้เสียชีวิต
1	71	หญิง	DRESS	Allopurinol	เก๊าต์ ความดันเลือดสูง โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ	ติดเชื้อในกระแสเลือด
2	84	หญิง	SJS/TEN overlap	Allopurinol	เก๊าต์ ความดันเลือดสูง เบาหวาน ไตทำงานบกพร่อง	ติดเชื้อในกระแสเลือด
3	64	หญิง	TEN	Allopurinol	เก๊าต์	ไม่ได้ระบุไว้ชัดเจน
4	80	หญิง	DRESS	Diltiazem	โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ	ไม่ได้ระบุไว้ชัดเจน
5	78	หญิง	DRESS	Phenytoin	ความดันเลือดสูง ลมชัก	ไม่ได้ระบุไว้ชัดเจน
6	46	หญิง	DRESS	Rifampicin	วัณโรค	ตับอักเสบ

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เกิด SCARs จากการใช้ยาขณะเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานี ในช่วงเวลา 12 ปี (พ.ศ. 2551-2562) ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานีส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่อาศัยในจังหวัดอุดรธานีและผู้ป่วยที่ถูกส่งตัวจากโรงพยาบาลอื่น ๆ ที่อยู่ในเขตสุขภาพที่ 8 จากการศึกษพบว่า ในช่วงเวลาดังกล่าวมีจำนวนอุบัติการณ์การเกิด SCARs จากการใช้ยาจำนวนทั้งสิ้น 216 ราย โดยมีผู้ป่วยที่แพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงชนิด SJS มากที่สุด (ร้อยละ 49.5) รองลงมา ได้แก่ DRESS (ร้อยละ 34.3) TEN (ร้อยละ 6.9) และ DRESS/SJS (ร้อยละ 6.0) โดยผู้ป่วยที่เกิดการแพ้ยาแบบ SCARs มีอายุเฉลี่ย 51.8 ± 17.4 ปี (ช่วง 5-95 ปี) (ตารางที่ 1) ซึ่งใกล้เคียงกับที่มีรายงานในประเทศญี่ปุ่น (56 ปี)¹⁰ และประเทศสหรัฐอเมริกา (49.0 ± 19.2 ปี)¹¹ แต่สูงกว่าในประเทศอินเดีย (38.4 ปี)¹² และประเทศจีน (43.5 ± 22.3 ปี)¹³ อย่างไรก็ตาม สาเหตุที่อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่เกิด SCARs ในแต่ละประเทศแตกต่างกันนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเนื่องมาจากแบบแผนการใช้ยาในการรักษาโรคแตกต่างกันในแต่ละประเทศ

ในการศึกษานี้พบว่า เพศชายเกิด SCARs ทุกชนิดสูงกว่าเพศหญิงเล็กน้อย (ตารางที่ 1) ซึ่งสอดคล้องกับรายงานข้อมูลการศึกษาของโรงพยาบาลศิริราชเมื่อปี พ.ศ. 2536¹⁴ และรายงานจากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยต่าง ๆ ในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2559 ที่พบว่า เพศชายเกิดการแพ้ยาชนิด SJS และ TEN มากกว่าเพศหญิงเล็กน้อย¹⁵ อย่างไรก็ตาม Jantararoungtong และคณะซึ่งทำการศึกษากการเกิด SCARs ในโรงพยาบาลในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ พบว่าเพศหญิงมีโอกาสดเกิด SJS มากกว่าเพศชาย¹⁶ เช่นเดียวกับรายงานการวิจัยในสหรัฐอเมริกาที่พบว่าผู้หญิงมีโอกาสดเกิดการแพ้ยาชนิด SJS และ TEN สูงกว่าผู้ชายเล็กน้อย¹¹ ซึ่งสาเหตุของความแตกต่างในการเกิด SCAR ระหว่างเพศหญิงและเพศชายนั้นยังไม่ทราบเหตุผลที่แน่ชัด

จากข้อมูลการศึกษานี้ยังพบว่า ผู้ป่วยที่เกิด SCARs เพียงร้อยละ 7.9 เคยมีประวัติการแพ้ยาในลักษณะอื่นในอดีตมาก่อน ดังนั้น แพทย์หรือเภสัชกรควรระมัดระวังการจ่ายยากลุ่มที่มีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิด SCARs ให้กับผู้ป่วย ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะไม่เคยมีประวัติการแพ้ยาลักษณะอื่น ๆ มาก่อนเลยก็ตาม รวมทั้งให้คำแนะนำผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาที่มีความเสี่ยงสูงในการเฝ้าระวังการเกิด SCARs ด้วย

ยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุของ SJS/TEN ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานีในการศึกษานี้พบว่าส่วนใหญ่เป็นกลุ่มยากันชัก (ร้อยละ 38.1) กลุ่มยาปฏิชีวนะ (ร้อยละ 26.2) ยา allopurinol (ร้อยละ 19.8) และกลุ่มยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (ร้อยละ 6.4) (ตารางที่ 3) ซึ่งสอดคล้องกับรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้ของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ และโรงพยาบาลขอนแก่นซึ่งเป็นโรงพยาบาลเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือ¹⁶ และรายงานการศึกษาของโรงพยาบาลศิริพยาบาล กรุงเทพมหานคร¹⁷ รวมทั้งสอดคล้องกับที่มีรายงานในประเทศจีน¹³ และสหรัฐอเมริกา¹¹ ส่วนยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุทำให้เกิด DRESS เป็นอันดับแรกในการศึกษานี้คือ phenytoin รองลงมา ได้แก่ allopurinol, co-trimoxazole, phenobarbital และ efavirenz เป็นที่น่าสังเกตว่ามีผู้ป่วยเพียง 1 ราย (ร้อยละ 1.3) ที่เกิด DRESS จากยา carbamazepine ซึ่ง

แตกต่างจากรายงานในประเทศแถบยุโรป¹⁸ และประเทศไต้หวัน ที่พบว่า carbamazepine เป็นสาเหตุอันดับสองของการเกิด DRESS รองจากยา allopurinol¹⁹

ยากันชักที่คาดว่าเป็นสาเหตุของการเกิด SCARs ส่วนใหญ่ที่พบในการศึกษานี้ ได้แก่ phenytoin, carbamazepine และ phenobarbital เป็นยากันชักในกลุ่มที่มีโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวน ซึ่งจากการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาพบว่าสามารถทำให้การแพ้ทางผิวหนังได้มากกว่ายากันชักชนิดอื่น²⁰⁻²² ทั้งนี้อาจเกิดจากการที่ยากลุ่มนี้ เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้ว จะถูกเปลี่ยนเป็นเมแทบอไลต์ที่ว่องไว (reactive metabolite) ที่สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายก่อให้เกิดการแพ้ได้

สำหรับระยะเวลาที่เกิด SCARs หลังจากผู้ป่วยได้รับยาที่เป็นสาเหตุครั้งแรก พบว่ามีค่าเฉลี่ย 21.7 วัน และมีค่ามัธยฐาน 18 วัน (ช่วง 1-103 วัน) โดยการแพ้ยาชนิด DRESS มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนกระทั่งเกิดการแพ้ยาวนานที่สุด (26.5 วัน, ช่วง 4-103 วัน) เมื่อเทียบกับการแพ้ยาชนิด SJS (14.0 วัน, ช่วง 1-70 วัน), TEN (16.5 วัน, ช่วง 1-66 วัน) และ SJS/TEN overlapping (22.5 วัน, ช่วง 19-56 วัน) (ตารางที่ 3) ซึ่งสอดคล้องกับที่มีรายงานในต่างประเทศที่ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดการแพ้ยาชนิด DRESS จะนานกว่าการแพ้ทางผิวหนังชนิดรุนแรงอื่น ๆ^{3,4} นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับรายงานในผู้ป่วยชาวไทยที่แพ้ยา allopurinol²³ และ phenytoin²⁴ ที่พบว่าระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนกระทั่งเกิด DRESS ยาวนานกว่าการแพ้ยาแบบ SJS หรือ TEN อีกด้วย

จากการศึกษานี้พบว่า ภาวะแทรกซ้อนที่พบมากที่สุดในผู้ป่วยที่แพ้ยาชนิด DRESS ได้แก่ การทำงานของตับหรือไตบกพร่อง ซึ่งสอดคล้องกับรายงานในผู้ป่วย DRESS ในประเทศไต้หวัน¹⁹ ส่วนภาวะแทรกซ้อนส่วนใหญ่ที่พบในกลุ่มผู้ป่วย SJS และ TEN นอกเหนือจากการทำงานของตับหรือไตบกพร่องแล้วยังพบการติดเชื้อในกระแสเลือด โดยการติดเชื้อในกระแสเลือดส่วนใหญ่พบในกลุ่มผู้ป่วย SJS/TEN overlap ทั้งนี้อาจเป็นผลจากการที่ผิวหนังถูกทำลาย ทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่าย สำหรับการอักเสบของเยื่ออวัยวะต่าง ๆ พบในผู้ป่วย SJS/TEN ทุกราย ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วย DRESS ที่พบภาวะดังกล่าวประมาณร้อยละ 11 เท่านั้น (ตารางที่ 2) ซึ่งข้อมูลที่ได้สอดคล้องกับที่มีรายงานในต่างประเทศที่พบว่า การแพ้ยาชนิด DRESS ทำให้เกิดการอักเสบของเยื่อต่าง ๆ ได้ แต่น้อยกว่าการแพ้ยาชนิด SJS/TEN^{19,25} และสอดคล้องกับข้อมูลที่มีรายงานในผู้ป่วยชาวไทยที่แพ้ยา allopurinol²³ และ phenytoin²⁴

ระยะเวลาอยู่โรงพยาบาลของผู้ป่วย SCARs ในการศึกษานี้มีค่าเฉลี่ย 12.6 ± 14.4 วัน (ช่วง 1-108 วัน) ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานของ Jantararoungtong และคณะ (10.2 ± 6.8 วัน, ช่วง 1-63 วัน)¹⁶ และการศึกษาในผู้ป่วย SJS/TEN ของโรงพยาบาลวชิรพยาบาล และโรงพยาบาลที่สังกัดมหาวิทยาลัยหลายแห่งในประเทศไทยที่พบค่าเฉลี่ยของระยะเวลาอยู่โรงพยาบาลประมาณ 17 วัน¹⁷ และ 10.1 ± 13.2 วัน¹⁵ ตามลำดับ สำหรับค่าใช้จ่ายในการรักษา SCARs โดยเฉลี่ยเท่ากับ $19,207 \pm 27,310$ บาท (ช่วง 500-207,718 บาท) โดยค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วย SJS/TEN overlap และผู้ป่วย TEN สูงกว่าค่าใช้จ่ายในผู้ป่วยกลุ่ม SJS หรือ DRESS เกือบ 2 เท่า (ตารางที่ 2) เป็นที่น่าสังเกตว่าค่าใช้จ่ายในการรักษา SCARs ที่ได้จากการศึกษานี้ต่ำกว่าที่มีรายงานก่อนหน้านี้ในโรงพยาบาลสังกัดมหาวิทยาลัยในประเทศไทย¹⁵ ซึ่งพบว่าเมื่อใช้อัตรา

แลกเปลี่ยนที่ 35 บาทต่อ 1 เหรียญดอลลาร์สหรัฐ ค่าเฉลี่ยของค่าใช้จ่ายในการรักษา SJS และ TEN เท่ากับ $35,665 \pm 72,135$ และ $58,100 \pm 66,045$ บาทตามลำดับ¹⁵ อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างของที่เกิดขึ้นนี้อาจเป็นผลจากความแตกต่างของข้อมูลที่น่ามาวิเคราะห์ เนื่องจากค่าใช้จ่ายที่ได้จากการศึกษานี้เป็นค่าใช้จ่ายจริงที่ทางโรงพยาบาลเรียกเก็บจากผู้ป่วย ในขณะที่ค่าใช้จ่ายที่รายงานก่อนหน้านี้ได้จากการคำนวณโดยใช้หลักการทางเศรษฐศาสตร์ที่เรียกว่า *cost-to-charge ratio* ซึ่งพิจารณาพารามิเตอร์อื่นทางเศรษฐศาสตร์ประกอบในการคำนวณด้วย¹⁵

ในการศึกษานี้ พบว่าอัตราการเสียชีวิตจากการเกิด SCARs เท่ากับร้อยละ 2.8 (ตารางที่ 2) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Jantararoungtong และคณะ (ร้อยละ 3)¹⁶ แต่ต่ำกว่าที่มีรายงานในประเทศจีน¹³ และญี่ปุ่น¹⁰ และที่เคยมีรายงานของโรงพยาบาลศิริราชเมื่อกว่า 25 ปีที่แล้วมาก¹⁴ ทั้งนี้ การแพ้ยาชนิด DRESS มีอัตราการเสียชีวิตสูงสุด (4 ใน 74 ราย, ร้อยละ 5.4) เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วย 3 รายที่เสียชีวิตเป็นผลจากการแพ้ยา *allopurinol* ซึ่งจากการวิจัยครั้งนี้ พบผู้ป่วยที่เกิดการแพ้ยาชนิดรุนแรงที่มีสาเหตุจากยา *allopurinol* มีจำนวนทั้งหมด 36 ราย ดังนั้น อัตราการเสียชีวิตจากการแพ้ยา *allopurinol* สูงถึงร้อยละ 8.3 โดยผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากยา *allopurinol* ทั้งหมดเป็นเพศหญิง และมีอายุมากกว่า 60 ปี จากรายงานการวิจัยในประชากรไทยพบว่า ผู้ป่วยที่มียีน *HLA-B*58:01* มีโอกาสเกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงทั้งแบบ SJS, TEN และ DRESS ที่เกิดจากยา *allopurinol* สูงกว่าผู้ที่ไม่มียีนนี้ถึง 228-348 เท่า^{23,26} โดยเฉพาะในผู้ป่วยเพศหญิงที่สูงอายุจะมีอัตราการเสียชีวิตจากการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยา *allopurinol* สูงกว่าเพศชายถึงประมาณ 4 เท่า และจากรายงานการวิจัยพบว่า การตรวจยีน *HLA-B*58:01* ก่อนการสั่งจ่ายยา *allopurinol* ในประชากรไทยมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์²⁷ ดังนั้นการสั่งตรวจยีน *HLA-B*58:01* ก่อนการจ่ายยา *allopurinol* น่าจะมีส่วนช่วยในการลดโอกาสเกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยา *allopurinol* ซึ่งเป็นยาที่เป็นสาเหตุสำคัญของการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงในประชากรไทยได้

สรุปผลการศึกษา

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เกิด SCARs จากยาที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอุดรธานีซึ่งเป็นโรงพยาบาลศูนย์ขนาดใหญ่ และเป็นรายงานการเกิด SCARs จากยาที่มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมมากที่สุดเท่าที่เคยมีรายงานในประเทศไทย^{14,17} โดยยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุของ SCARs ที่พบมากที่สุด 5 อันดับแรก ได้แก่ กลุ่มยากันชัก กลุ่มยาปฏิชีวนะ ยา *allopurinol* กลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ และกลุ่มยาด้านวัณโรค อัตราการเสียชีวิตที่เป็นผลจาก SCARs สูงถึงร้อยละ 2.8 ข้อมูลเหล่านี้จะเป็นประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์และนำไปสู่การวางแผนการเฝ้าระวัง อีกทั้งทำให้การใช้ยาในประชากรไทยมีความปลอดภัยมากยิ่งขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากศูนย์ความเป็นเลิศด้านชีววิทยาศาสตร์ (องค์การมหาชน)

เอกสารอ้างอิง

1. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994 Nov 10;331(19):1272-85.
2. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1600-7.
3. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology*. 2005 Apr 15;209(2):123-9.
4. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013 May;68(5):693e1-e14.
5. Wang YH, Chen CB, Tassaneeyakul W, Saito Y, Aihara M, Choon SE, et al. The medication risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Asians: The major drug causality and comparison with the US FDA label. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Jan;105(1):112-20.
6. Health Product Vigilance Center. AE report 1984-2014 [Internet]. Bangkok: Health Product Vigilance Center; 2014 [update 2014; cited 2020 Jan 09]. Available from: http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/News/uploads/hpvc_5_13_0_100526.pdf
7. Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme. *J Dermatol*. 1997 Nov;24(11):726-9.
8. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2007 Mar;156(3):609-11.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45.
10. Yamane Y, Matsukura S, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Nakamura K, Kambara T, et al. Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients--Treatment and outcome. *Allergol Int*. 2016 Jan;65(1):74-81.
11. Micheletti RG, Chiesa-Fuxench Z, Noe MH, Stephen S, Aleshin M, Agarwal A, et al. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: A multicenter retrospective study of 377 adult patients from the United States. *J Invest Dermatol*. 2018 Nov;138(11):2315-21.
12. Hirapara HN, Patel TK, Barvaliya MJ, Tripathi C. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome in Indian population: A multicentric retrospective analysis. *Niger J Clin Pract*. 2017 Aug;20(8):978-83.
13. Yang SC, Hu S, Zhang SZ, Huang JW, Zhang J, Ji C, et al. The epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in China. *J Immunol Res*. 2018 Feb 11;2018:4320195.

14. Leenutaphong V, Sivayathorn A, Suthipinittharm P, Sunthonpalin P. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thailand. *Int J Dermatol*. 1993 Jun;32(6):428-31.
15. Dilokthornsakul P, Sawangjit R, Inprasong C, Chunhasewee S, Rattanapan P, Thoopputra T, et al. Healthcare utilization and cost of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis management in Thailand. *J Postgrad Med*. 2016 Apr-Jun;62(2):109-14.
16. Jantararoungtong J, Tiamkao S, Vannaprasaht S, Pavakul K, Auvichayapat N, Choonhakarn C, et al. Carbamazepine—The most common cause of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and an association with *HLA-B*1502* in a Thai Population. In: Abstracts of the 3rd Asian Pacific Regional ISSX Meeting. May 10-12, 2009. Bangkok, Thailand. *Drug Metab Rev*. 2009 Aug;41 Suppl 2:57.
17. Roongpisuthipong W, Prompongsa S, Klangjareonchai T. Retrospective analysis of corticosteroid treatment in Stevens-Johnson syndrome and/or toxic epidermal necrolysis over a period of 10 years in Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok. *Dermatol Res Pract*. 2014;2014:237821.
18. Peyriere H, Dereure O, Breton H, Demoly P, Cociglio M, Blayac JP, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2006 Aug;155(2):422-8.
19. Chiou CC, Yang LC, Hung SI, Chang YC, Kuo TT, Ho HC, et al. Clinico-pathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Sep;22(9):1044-9.
20. Wang XQ, Lang SY, Shi XB, Tian HJ, Wang RF, Yang F. Cross-reactivity of skin rashes with current antiepileptic drugs in Chinese population. *Seizure*. 2010 Nov;19(9):562-6.
21. Blaszczyk B, Lason W, Czuczwar SJ. Antiepileptic drugs and adverse skin reactions: An update. *Pharmacol Rep*. 2015 Jun;67(3):426-34.
22. Wang XQ, Shi XB, Au R, Chen FS, Wang F, Lang SY. Influence of chemical structure on skin reactions induced by antiepileptic drugs--the role of the aromatic ring. *Epilepsy Res*. 2011 May;94(3):213-7.
23. Saksit N, Tassaneeyakul W, Nakkam N, Konyoung P, Khunarkornsiri U, Chumworathayi P, et al. Risk factors of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics*. 2017 Jul;27(7):255-63.
24. Tassaneeyakul W, Prabmeechai N, Sukasem C, Kongpan T, Konyoung P, Chumworathayi P, et al. Associations between *HLA* class I and *cytochrome P450 2C9* genetic polymorphisms and phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics*. 2016 May;26(5):225-34.
25. Paulmann M, Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical features, diagnosis, etiology, and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015 Jul;13(7):625-45.

26. Tassaneeyakul W, Jantararoungtong 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. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Sep;19(9):704-9.
27. Saokaew S, Tassaneeyakul W, Maenthaisong R, Chaiyakunapruk N. Cost-effectiveness analysis of *HLA-B*5801* testing in preventing allopurinol-induced SJS/TEN in Thai population. *PLoS One*. 2014 Apr 14;9(4):e94294.