

RESEARCH ARTICLE

Causative Drugs and Pattern of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions in Phrae Hospital

Niwat Saksit¹, Sumitra Suttisai², Napacha Piriyanachanasorn², Pawinee Tiwong², Wichittra Tassaneeyakul¹

¹ Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

² Pharmacy Department, Phrae Hospital, Phrae 54000, Thailand

Abstract

Severe cutaneous adverse drug reactions (SCARs) are severe types of adverse drug reactions which have a low incidence but a high mortality rate. This study was a survey study from databases and medical records of patients who were treated in Phrae hospital between 2007 and 2015. The objective of the study was to explore the patients' characteristics and patterns of drugs that were implicated as the causes of SCARs including Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) or drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Results showed that during the study period, there were 47 patients who had been diagnosed as SCARs including 39 for SJS, 6 for TEN and 2 for DRESS. The mean incidence of SCARs was 5.22/million population/year. About 53% of patients were males and the mean age of SCARs patients was 53.15±17.39 years. Common causative drugs of SJS and TEN were antibiotics (25.53%), anti-convulsants (17.02%), allopurinol (14.89%) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (8.51%). The mean exposure time of causative drugs until the first signs of SCARs occurring was 16.04 (range 1-60) days. The risk of SCARs may have been increased in patients with renal impairment. The mean hospital stay and cost for treatment of SCARs was 12.93±6.79 days and 32,112±37,414 Baht, respectively. About 46.81% of patients were suffering from complications, particularly liver impairment. The incidence of death was 4.26%.

Keywords: Severe cutaneous adverse drug reactions, SJS, TEN, DRESS, causative drugs

ยาที่เป็นสาเหตุ และรูปแบบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงในโรงพยาบาลแพร่ จังหวัดแพร่

นิวัฒน์ ศักดิ์สิทธิ์¹, สุมิตรา สุทธิไสย², นภา พิริยะชนานุสรณ์², ภาวินี ดิวงค์², วิจิตรา ทศนียกุล¹

¹ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น

² กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลแพร่ จังหวัดแพร่

บทคัดย่อ

อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (severe cutaneous adverse drug reactions; SCARs) จัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ถึงแม้จะมีอัตราการเกิดน้อย แต่มีอัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูง การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสำรวจข้อมูลจากฐานข้อมูลและเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิด SCARs แบบ Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) หรือ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) เพื่อศึกษาถึงยาที่เป็นสาเหตุ และรูปแบบของผู้ป่วย SCARs ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแพร่ระหว่างปี พ.ศ. 2550-2558 ผลการศึกษาพบว่า ในระหว่างการศึกษามีผู้ป่วย SCARs จำนวนทั้งสิ้น 47 ราย แบ่งเป็น SJS 39 ราย, TEN 6 ราย และ DRESS 2 ราย โดยมีค่าเฉลี่ยของอัตราการเกิด SCARs 5.22 ราย/ประชากร 1 ล้านคน/ปี แบ่งเป็นเพศชายประมาณร้อยละ 53 อายุเฉลี่ยผู้ป่วย SCARs เท่ากับ 53.15 ± 17.39 ปี กลุ่มยาที่เป็นสาเหตุของ SJS และ TEN ส่วนใหญ่เป็นกลุ่มยาปฏิชีวนะ (ร้อยละ 25.53) รองลงมาได้แก่ กลุ่มยากันชัก (ร้อยละ 17.02) ยา allopurinol (ร้อยละ 14.89) และกลุ่มยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (ร้อยละ 8.51) ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาที่คาดว่าจะเกิด SCARs เท่ากับ 16.04 (ช่วง 1-60) วัน ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิด SCARs เพิ่มขึ้น ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาในการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลเมื่อเกิด SCARs เท่ากับ 12.93 ± 6.79 วัน มีค่าใช้จ่ายเฉลี่ย $32,112 \pm 37,414$ บาท ผู้ป่วยร้อยละ 46.81 มีอาการแทรกซ้อนเกิดขึ้น โดยเฉพาะความผิดปกติในการทำงานของตับ ส่วนอัตราการเสียชีวิตพบร้อยละ 4.26

คำสำคัญ: อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง, สตีเวนส์ จอห์นสัน ซินโดรม, SJS, TEN, DRESS

บทนำ

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทางผิวหนัง (cutaneous adverse drug reactions) จัดเป็นประเภทของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีรายงานมากที่สุด จากข้อมูลการวิจัยในต่างประเทศพบว่าอาการไม่พึงประสงค์ชนิดนี้มีอุบัติการณ์การเกิดสูงถึงประมาณร้อยละ 19 ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาภายในโรงพยาบาล อาการที่เกิดขึ้นอาจเป็นอาการที่ไม่รุนแรง ได้แก่ ผื่นแดง (rash) จนถึงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (severe cutaneous adverse drug reactions, SCARs) ได้แก่ toxic epidermal necrolysis (TEN), Steven-Johnson syndrome (SJS), drug hypersensitivity syndrome (DHS) หรือ drug induced hypersensitivity syndrome (DISH) หรือ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) อัตราการเกิด SCARs พบประมาณ 1 คนในผู้ป่วย 1,000 คนที่รักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล¹ โดยทั่วไป SCARs มักเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาภายในไม่กี่ชั่วโมงถึงประมาณ 6 สัปดาห์และจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วเมื่อได้รับยาซ้ำ²

ลักษณะและอาการของ SCARs แต่ละชนิดจะแตกต่างกันไป โดย SJS และ TEN จะเกิดหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาที่เป็นสาเหตุครั้งแรกประมาณ 1-28 วัน ระยะเริ่มแรกผู้ป่วยจะรู้สึกปวด เจ็บ หรือแสบไหม้บริเวณผิวหนัง มีไข้ อ่อนเพลีย และเริ่มมีผื่นแดงคล้ำตรงกลาง (target lesion) เกิดขึ้นบริเวณลำตัว แขน หรือขา แล้วพัฒนาไปเป็นตุ่มน้ำ แล้วมีการหลุดลอกของชั้น epidermis คล้ายรอยแผลไหม้ สำหรับ SJS จะมีการหลุดลอกของผิวหนังน้อยกว่าร้อยละ 10 ของพื้นที่ผิวของร่างกาย แต่หากมีการหลุดลอกของผิวหนังมากกว่าร้อยละ 30 จะจัดเป็น TEN และหากอยู่ระหว่างร้อยละ 10-30 จะจัดเป็น SJS/TEN overlap โดยร้อยละ 85-95 ของผู้ป่วยมักมีอาการของเยื่อต่าง ๆ ร่วมด้วย โดยเฉพาะบริเวณตา ปาก คอ หรืออวัยวะเพศ^{1,2} ส่วนอาการของ DRESS จะเกิดหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาครั้งแรกประมาณ 2-6 สัปดาห์ อาการแสดงจะมีผื่นที่ไม่จำเพาะ ส่วนใหญ่เป็นลักษณะของ erythematous morbilliform rash ร่วมกับอาการไข้ และมีอาการของต่อมน้ำเหลืองโต ตับอักเสบ หรืออาการผิดปกติของอวัยวะภายในอื่น ๆ เช่น ไต ปอด หรือหัวใจ รวมทั้งความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของเลือดร่วมด้วย เช่น ภาวะ eosinophilia หรือ leukocytosis ผู้ป่วย DRESS บางรายอาจมีอาการที่เยื่อ (mucous membrane involvement) ร่วมด้วย³ ถึงแม้ว่าอัตราการเกิด SCARs จะต่ำมาก แต่อัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูง โดย SJS มีอัตราการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 1-5 ในขณะที่ TEN มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 30-50 ส่วน DRESS มีอัตราการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 10^{1,2}

ปัจจุบันมียาหลายชนิดที่มีรายงานว่าสัมพันธ์กับการเกิด SCARs โดยส่วนใหญ่เป็นยาในกลุ่มยากันชัก (anticonvulsant) เช่น carbamazepine, phenytoin และ phenobarbital, กลุ่มยาปฏิชีวนะ (antibiotic) เช่น co-trimoxazole, penicillins และ cephalosporins, กลุ่มยาด้านไวรัสเอชไอวี (anti-HIV agents), กลุ่มยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drug; NSAIDs) เช่น oxycam, salicylates, อนุพันธ์ของ propionic acid และยารักษาโรคเกาต์ allopurinol⁴⁻⁶ สำหรับกลไกของการเกิด SCARs นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการทำงานของ cytotoxic T-cell, co-molecule และการหลั่ง immune mediator ต่าง ๆ รวมทั้งการทำงานของไตของผู้ป่วยด้วย^{7,8} นอกจากนี้ยังพบว่าการเกิด

SCARs จากยาบางชนิดสัมพันธ์กับลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *HLA* ของผู้ป่วย ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยชาวคอเคเซียนจะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด hypersensitivity เมื่อใช้ยา abacavir ถ้ามีลักษณะทางพันธุกรรมของยีนเป็นแบบ *HLA-B*57:01*^{9, 10} ผู้ป่วยชาวจีนเชื้อสายฮั่นและผู้ป่วยชาวไทยจะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด SJS/TEN/DRESS เมื่อใช้ยา allopurinol ถ้ามีลักษณะทางพันธุกรรมของยีนเป็นแบบ *HLA-B*58:01*^{11, 12} หรือมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด SJS/TEN เมื่อใช้ยา carbamazepine ถ้ามีลักษณะทางพันธุกรรมของยีนเป็นแบบ *HLA-B*15:02*¹³⁻¹⁷

การรวบรวมรายงานเกี่ยวกับความปลอดภัยของการใช้ยาทั่วประเทศ (spontaneous report) โดยศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ระหว่างปี พ.ศ. 2527-2557¹⁸ พบว่าอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่พบมากที่สุด ได้แก่ อาการทางผิวหนัง ซึ่งพบถึงร้อยละ 48 ของอาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานทั้งหมด โดยมีอัตราการเกิด SJS และ TEN เฉลี่ยประมาณ 12.4 คนต่อประชากรล้านคน ยาที่มีรายงานว่าเป็นสาเหตุของการเกิด SJS และ TEN มากที่สุดคือ co-trimoxazole, allopurinol, carbamazepine, nevirapine, phenytoin, amoxicillin, phenobarbital และ ibuprofen ตามลำดับ¹⁸ สำหรับโรงพยาบาลแพร์ เป็นโรงพยาบาลประจำจังหวัดในเขตภาคเหนือที่มีการใช้ยาเพื่อการรักษา บำบัด ป้องกันโรค และวินิจฉัยโรค โดยมีหน้าที่ดูแลสุขภาพของประชากรกว่า 450,000 คนต่อปี อย่างไรก็ตาม ยังไม่เคยมีรายงานลักษณะรูปแบบและชนิดของยาที่เป็นสาเหตุของการเกิด SCARs ในโรงพยาบาลแพร์มาก่อน ดังนั้น การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษารูปแบบและชนิดของยาที่เป็นสาเหตุของการเกิด SCARs ในโรงพยาบาลแพร์ ระหว่างปี พ.ศ. 2550-2558 รวมทั้งอัตราการเสียชีวิตจาก SCARs เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานให้แพทย์ เภสัชกร และบุคลากรทางการแพทย์อื่น ๆ รวมทั้งผู้ป่วยตระหนักถึงชนิดของยาที่เป็นสาเหตุ ระมัดระวัง รวมทั้งการเฝ้าระวังในการใช้ยา เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิด SCARs จากยา ทำให้การใช้ยาในผู้ป่วยเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยยิ่งขึ้น

วิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัย เป็นการศึกษาแบบสำรวจ (survey study) โดยผู้วิจัยสำรวจข้อมูลจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาล รวมทั้งเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิด SCARs จากยาที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลแพร์แบบผู้ป่วยนอกหรือผู้ป่วยในระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2550 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2558 การวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาและได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลแพร์ (รหัสโครงการ 1/2557) และคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (รหัสโครงการ HE510837)

กลุ่มตัวอย่าง เป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลและได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ประจำโรงพยาบาลว่าเกิด SCARs จากยาตามเกณฑ์การวินิจฉัยลักษณะของ SCARs แต่ละชนิด^{3,19-21} ซึ่งอาศัยข้อมูลทางคลินิก ลักษณะของผื่นที่ผิวหนัง อาการแสดง รวมทั้งผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดย SCARs จะต้องเกิดขึ้นภายในระยะเวลาไม่เกิน 3 เดือนหลังจากที่ได้รับยาที่สงสัย และไม่มีสาเหตุหรือปัจจัยอื่นที่ทำให้เกิด SCARs ขึ้น นอกจากนี้ ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินประเภทของ SCARs และชนิดของยาที่เป็นสาเหตุ ตามเกณฑ์ ALDEN score²², DRESS

score²¹ และเกณฑ์ของ Naranjo และคณะ²³ โดยต้องมีค่าคะแนนตามเกณฑ์ดังกล่าวตั้งแต่ possible ขึ้นไป

การเก็บข้อมูล เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วย ซึ่งได้แก่ ข้อมูลทั่วไป ประกอบด้วย อายุ เพศ โรคที่เป็นมาก่อน ประวัติการแพ้ยาในอดีต ข้อมูลเกี่ยวกับยา และข้อมูลการวินิจฉัยโรค ประกอบด้วย ลักษณะและชนิดของผื่นแพ้ยา การหลุดลอกของเยื่อเมือก ยาที่ได้รับ และยาที่คาดว่าจะ เป็นสาเหตุของการเกิดผื่น ระยะเวลาที่ยาก่อให้เกิดอาการ ข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการ เช่น การทำงานของไต การทำงานของตับ เป็นต้น

การวิเคราะห์ข้อมูล ใช้สถิติเชิงพรรณนา เช่น ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน Chi square และ T-test

ผลการศึกษา

พบว่า อุบัติการณ์การเกิด SCARs จากการใช้ยาในโรงพยาบาลแพร่ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 ถึง พ.ศ. 2558 มีจำนวนทั้งสิ้น 47 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยใน 44 ราย และผู้ป่วยนอก 3 ราย โดยมี ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น SJS จำนวน 39 รายและ TEN จำนวน 6 ราย โดยค่าเฉลี่ยของการประเมินด้วย ALDEN score สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้มีค่าเท่ากับ 5 (probable) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น DRESS จำนวน 2 ราย โดยค่าเฉลี่ยของการประเมินด้วย DRESS score สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้มีค่าเท่ากับ 3 (possible) และค่าเฉลี่ยของการประเมินด้วย Naranjo score ของผู้ป่วย SCARs ทั้งหมดมีค่าเท่ากับ 5 (probable) จำนวนผู้ป่วยที่เกิด SCARs จากยาในแต่ ละปี แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 จำนวนผู้ป่วย SCARs จากการใช้ยาที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลแพร่ และอัตราการเกิด SCARs ของประชากรจังหวัดแพร่ ในช่วงปี พ.ศ. 2550-2558

ปี พ.ศ.	จำนวนประชากร ^a (คน)	จำนวนผู้ป่วย; คน (อัตราการเกิดอาการแพ้ยา/ประชากร 1 ล้านคน)			
		SJS	TEN	DRESS	รวม
2550	465,876 ^a	7 (15.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (15.03)
2551	463,477 ^a	1 (2.16)	0 (0.00)	1 (2.16)	2 (4.32)
2552	462,090 ^a	1 (2.16)	1 (2.16)	0 (0.00)	2 (4.33)
2553	460,756 ^a	4 (8.68)	1 (2.17)	1 (2.17)	6 (13.02)
2554	458,750 ^a	9 (19.62)	0 (0.00))	0 (0.00)	9 (19.62)
2555	457,607 ^a	9 (19.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	9 (19.67)
2556	456,074 ^a	2 (4.44)	1 (2.22)	0 (0.00)	3 (6.67)
2557	454,083 ^a	4 (8.81)	2 (4.40)	0 (0.00)	6 (13.21)
2558	454,083 ^b	2 (4.40)	1 (2.20)	0 (0.00)	3 (6.60)
ค่าเฉลี่ย	459,200	4.33 (9.44)	0.67 (1.45)	0.22 (0.48)	5.22 (11.37)

^a จำนวนประชากรจังหวัดแพร่ในแต่ละปีที่รายงานจากสำนักงานสถิติแห่งชาติ (<http://service.nso.go.th/nso/web/statseries/statseries.01.html>); ^b จำนวนประชากรจังหวัดแพร่ พ.ศ. 2557 ที่รายงานจากสำนักงานสถิติแห่งชาติ

ผู้ป่วยที่เกิด SCARs จากยาเป็นเพศชาย 25 คน (ร้อยละ 53.19) และเพศหญิง 22 คน (ร้อยละ 46.81) โดยมีอายุอยู่ระหว่าง 13-80 ปี ค่าเฉลี่ยอายุ เท่ากับ 53.15 ± 17.39 ปี สำหรับระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิด SCARs จากยาเท่ากับ 16.04 ± 15.80 วัน (ช่วงตั้งแต่ 1-60 วัน) ผู้ป่วยเคยมีประวัติการแพ้ยาอื่นก่อนที่จะเกิด SCARs จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 21.28) ค่าเฉลี่ยของผลทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงการทำงานของตับ และการทำงานของไตของผู้ป่วยก่อนเกิด SCARs ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยที่เกิด SCARs จากการใช้ยาในโรงพยาบาลแพร่ในช่วงปี พ.ศ. 2550-2558

ข้อมูล	ชนิดของ SCARs			
	SJS (N=39)	TEN (N=6)	DRESS (N=2)	รวม (N=47)
อายุ (ปี)				
ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	54.33 (15.90)	48.33 (20.64)	42.50 (41.72)	53.15 (17.39)
ค่ามัธยฐาน (ช่วง)	56 (17-80)	43 (23-78)	43 (13-72)	55 (13-80)
เพศ; จำนวน (ร้อยละ)				
หญิง	17 (43.59)	3 (50.00)	2 (100.00)	22 (46.81)
ชาย	22 (56.41)	3 (50.00)	0 (0.00)	25 (53.19)
ระยะเวลาที่ได้รับยาจนกระทั่งเกิด SCARs (วัน)				
ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	15.67 (16.16)	11.33 (9)	37.50 (10.61)	16.04 (15.80)
ค่ามัธยฐาน (ช่วง)	7 (1-60)	8.73 (1-26)	37.50 (30-45)	10 (1-60)
การมีประวัติการแพ้ยาในอดีต				
จำนวน (ร้อยละ)	9 (23.08)	1 (16.67)	0 (0.00)	10 (21.28)
ค่าการทำงานของตับ				
Alkaline phosphatase, ALP (units/L)^a				
ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	96 (26)*	146 (27)*	ไม่มีข้อมูล	107 (33)
ค่ามัธยฐาน (ช่วง)	94 (61-132)	148 (119-172)	ไม่มีข้อมูล	109 (61-172)
Alanine aminotransferase, ALT (units/L)^b				
ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	43 (35)	53 (2)	ไม่มีข้อมูล	44 (33)
ค่ามัธยฐาน (ช่วง)	35 (11-143)	53 (51-54)	ไม่มีข้อมูล	40 (11-143)
Aspartate aminotransferase, AST (units/L)^c				
ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	36 (16)	35 (NA)	ไม่มีข้อมูล	36 (15)
ค่ามัธยฐาน (ช่วง)	35 (7-62)	35 (35-35)	ไม่มีข้อมูล	35 (7-62)
Total bilirubin (mg/dL)^d				
ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	0.62 (0.40)	0.52 (0.32)	ไม่มีข้อมูล	0.60 (0.38)
ค่ามัธยฐาน (ช่วง)	0.51 (0.29-1.7)	0.49 (0.16-0.93)	ไม่มีข้อมูล	0.51 (0.16-1.70)

ตารางที่ 2 (ต่อ)

ข้อมูล	ชนิดของ SCARs			
	SJS (N=39)	TEN (N=6)	DRESS (N=2)	รวม (N=47)
Direct bilirubin (mg/dL)^d				
ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	0.21 (0.18)	0.18 (0.12)	ไม่มีข้อมูล	0.20 (0.17)
ค่ามัธยฐาน (ช่วง)	0.15 (0.04-0.65)	0.19 (0.04-0.31)	ไม่มีข้อมูล	0.15 (0.04-0.65)
ค่าการทำงานของไต				
Blood urine nitrogen, BUN (mg/dL)^e				
ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	15.8 (10.9)	14.5 (3.9)	25.3 (15.9)	16.3 (10.5)
ค่ามัธยฐาน (ช่วง)	12.6 (0.7-50)	13.5 (11.0-20.0)	25.3 (14.0-36.5)	13.1 (0.7-50.0)
Serum creatinine, sCr (mg/dL)^f				
ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	1.61 (1.63)	1.57 (1.02)	1.43 (1.12)	1.6 (1.51)
ค่ามัธยฐาน (ช่วง)	0.98 (0.52-7.03)	1.18 (0.70-3.28)	1.43 (0.64-2.22)	1 (0.52-7.03)
Estimating glomerular filtration rate, eGFR (mL/min/1.73 m²)^g				
ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	135.14 (80.10)	126.47 (83.96)	126.08 (111.45)	133.39 (79.39)
ค่ามัธยฐาน (ช่วง)	134.74 (16.76-341.13)	132.26 (29.93-243.22)	126.08 (47.27-204.88)	132.26 (16.76-341.13)
จำแนกกลุ่ม Estimating glomerular filtration rate, eGFR (mL/min/1.73 m²); จำนวน (ร้อยละ)^g				
eGFR ≥ 60	22 (78.57)	4 (80.00)	1 (50.00)	27 (77.14)
30 ≤ eGFR < 60	4 (14.29)	0 (0.00)	1 (50.00)	5 (14.29)
eGFR < 30	2 (7.14)	1 (20.00)	0 (0.00)	3 (8.57)

* $P < 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม SJS และ TEN; ^aจำนวนผู้ป่วยที่มีข้อมูล ALP (SJS 11 ราย, TEN 3 ราย);

^bจำนวนผู้ป่วยที่มีข้อมูล ALT (SJS 15 ราย, TEN 2 ราย); ^cจำนวนผู้ป่วยที่มีข้อมูล AST (SJS 14 ราย, TEN 1 ราย);

^dจำนวนผู้ป่วยที่มีข้อมูล total bilirubin, direct bilirubin (SJS 16 ราย, TEN 4 ราย); ^eจำนวนผู้ป่วยที่มีข้อมูล blood urine nitrogen (SJS 23 ราย, TEN 4 ราย, DRESS 2 ราย); ^fจำนวนผู้ป่วยที่มีข้อมูล serum creatinine (SJS 28 ราย, TEN 5 ราย, DRESS 2 ราย); ^gจำนวนผู้ป่วยที่มีข้อมูล eGFR (SJS 28 ราย, TEN 5 ราย, DRESS 2 ราย)

สำหรับรายชื่อยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุของการเกิด SJS หรือ TEN ในผู้ป่วยในช่วงปี พ.ศ. 2550 ถึง พ.ศ. 2558 ที่เป็นยาเดี่ยวส่วนใหญ่ได้แก่ กลุ่มยาปฏิชีวนะ (ร้อยละ 26.67) เช่น ceftriaxone, co-trimoxazole, tetracycline, ceftazidime, metronidazole และ amoxicillin ลำดับถัดมา ได้แก่ กลุ่มยากันชัก (ร้อยละ 15.56) ซึ่งได้แก่ carbamazepine และ phenytoin, ยารักษาโรคเกาต์ allopurinol (ร้อยละ 13.33) และกลุ่มยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (ร้อยละ 8.89) เช่น diclofenac, dipyrrone, mefenamic acid และ sulindac สำหรับผู้ป่วยจำนวน 14 ราย คาดว่า SJS หรือ TEN ที่เกิดขึ้นอาจมีสาเหตุมาจากยามากกว่า 1 ชนิด โดยพบว่าส่วนใหญ่เป็นกลุ่มยาปฏิชีวนะ นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยเกิดการแพ้ยาซ้ำครั้งที่สอง (secondary attack) จากยาตัวเดิมซึ่งได้แก่ ยา mefenamic acid จำนวน 1 ราย และ allopurinol จำนวน 1 ราย สำหรับการเกิด DRESS พบเพียง 2 รายเท่านั้น โดยยาที่เป็นสาเหตุ ได้แก่ phenytoin 1 ราย และ allopurinol 1 ราย ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ชนิดของยาที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs จากการใช้ยาในโรงพยาบาลแพร่ ในช่วงปี พ.ศ. 2550-2558

ยาที่เป็นสาเหตุ	จำนวนผู้ป่วย; คน (%)				
	SJS (N=39)	TEN (N=6)	DRESS (N=2)	รวม SJS/TEN (N= 45)	รวม SJS/TEN/DRESS (N= 47)
ยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุของการเกิด SCARs มีเพียงชนิดเดียว					
กลุ่มยาปฏิชีวนะ	12 (30.77)	0 (0.00)	0 (0.00)	12 (26.67)	12 (25.53)
Amoxicillin	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Co-trimoxazole	2 (5.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (4.44)	2 (4.26)
Ceftazidime	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Ceftriaxone	5 (12.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (11.11)	5 (10.64)
Metronidazole	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Tetracycline	2 (5.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (4.44)	2 (4.26)
กลุ่มยากันชัก	3 (7.69)*	4 (66.67)*	1 (50.00)	7 (15.56)	8 (17.02)
Carbamazepine	0 (0.00)*	3 (50.00)*	0 (0.00)	3 (6.67)	3 (6.38)
Phenytoin	3 (7.69)	1 (16.67)	1 (50.00)	4 (8.89)	5 (10.64)
กลุ่มยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่ สเตียรอยด์	4 (10.26)	0 (0.00)	0 (0.00)	4(8.89)	4 (8.51)
Diclofenac	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Dipyron	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Mefenamic acid	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Sulindac	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Allopurinol	6 (15.38)	0 (0.00)	1 (50.00)	6 (13.33)	7 (14.89)
Lorazepam	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Glipizide	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
ยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุของการเกิด SCARs มีมากกว่าหนึ่งชนิดขึ้นไป					
Co-trimoxazole/ fluconazole	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Co-trimoxazole / nevirapine	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Co-trimoxazole / ceftazidime	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Cefazolin/ceftazidime	0 (0.00)	1 (16.67)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Cefoperazone/ sulbactam	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Ceftazidime/amikacin	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Ceftriaxone/meropenam	0 (0.00)	1 (16.67)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Dapsone/efavirenz	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Ibuprofen/amoxicillin	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Carbamazepine/ibuprofen	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Phenytoin/clindamycin	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Phenytoin/gabapentin	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Ceftriaxone/metronidazole/ phenytoin	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)
Streptomycin/ isoniazid/ rifampicin/ ethambutol/ ofloxacin	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	1 (2.13)

* $P < 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม SJS และ TEN

พบว่าผู้ป่วย SCARs จำนวน 44 รายใน 47 ราย (ร้อยละ 93.62) ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลแบบผู้ป่วยใน แต่พบการบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายและระยะเวลาของการนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพียง 28 ราย (SJS 23 ราย, TEN 4 รายและ DRESS 1 ราย) เท่านั้น ค่าเฉลี่ยของการนอนโรงพยาบาลเท่ากับ 12.93 ± 6.79 วัน (ช่วง 4-27 วัน) และค่าใช้จ่ายในการรักษาตัวที่โรงพยาบาลเนื่องจากการแพ้ยา มีค่าเฉลี่ย $32,112 \pm 37,414$ บาท (ช่วงระหว่าง 3,485-163,407 บาท) ในผู้ป่วยทั้งหมด 47 ราย มี 22 ราย (ร้อยละ 46.8) เกิดอาการแทรกซ้อน (complication) ต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกายร่วมด้วย ดังแสดงในตารางที่ 4 สำหรับผู้ป่วย SJS และ TEN พบว่านอกจากจะมีผื่นขึ้นที่ผิวหนังตามตัวแล้ว ยังพบอาการที่เยื่อเมือกอวัยวะต่าง ๆ (mucosal involvement) ร่วมด้วย โดยพบที่ปากและคอ (oral mucosal involvement) มากที่สุด รองลงมาคือที่ตา (eye mucosal involvement) และอวัยวะสืบพันธุ์ (genitalia mucosal involvement) ตามลำดับ สำหรับผลหลังการรักษาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่หายดี แต่มีจำนวน 2 รายใน 47 ราย (ร้อยละ 4.26) เสียชีวิตในโรงพยาบาลขณะเข้ารับการรักษา และทั้งสองรายเป็นผู้ป่วยที่เกิด TEN จากยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษา pneumonia ได้แก่ cefazolin/ceftazidime จำนวน 1 ราย และ ceftriaxone/meropenem จำนวน 1 ราย

ส่วนยาที่ใช้ในการรักษาการเกิด SCARs ส่วนใหญ่ ได้แก่ ยากลุ่มสเตียรอยด์ (steroid), ยากลุ่มแอนติฮิสตามีน (antihistamine) และยาปฏิชีวนะทั้งรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำรับประทาน และใช้เฉพาะที่ ดังแสดงในตารางที่ 4

การอภิปรายและสรุปผลการศึกษา

การศึกษาครั้งนี้เป็นการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เกิด SCARs จากการใช้ยาในโรงพยาบาลแพร่ เป็นเวลา 9 ปี (พ.ศ. 2550-2558) พบว่าอุบัติการณ์การเกิด SCARs จากการใช้ยามีจำนวนทั้งสิ้น 47 ราย แบ่งเป็น SJS จำนวน 39 ราย, TEN จำนวน 6 ราย และ DRESS จำนวน 2 ราย เมื่อคำนวณอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อประชากร 1 ล้านคน โดยมีสมมติฐานว่าผู้ป่วยทุกรายที่เกิด SCARs ในจังหวัดแพร่ได้รับการรักษาตัวที่โรงพยาบาลแพร่เท่านั้น พบว่าอัตราการเกิด SJS มีค่าเฉลี่ย 9.44/ประชากร 1 ล้านคน/ปี (ช่วง 2.16-19.67 ประชากร 1 ล้านคน/ปี) ส่วนอัตราการเกิด TEN มีค่าเฉลี่ย 1.45/ประชากร 1 ล้านคน/ปี (ช่วง 0-4.40 ประชากร 1 ล้านคน/ปี) และอัตราการเกิด DRESS มีค่าเฉลี่ย 0.48/ประชากร 1 ล้านคน/ปี (ช่วง 0-2.17 ประชากร 1 ล้านคน/ปี) เมื่อคิดอัตราการเกิด SCARs ทุกชนิดรวมกันพบว่าอัตราการเกิดสูงถึง 11.37/ประชากร 1 ล้านคน/ปี (ช่วง 4.32-19.67 ประชากร 1 ล้านคน/ปี) จากข้อมูลที่เคยมีรายงานในประเทศแถบยุโรปพบว่าอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาแบบ SJS มีค่าประมาณ 1.2-6/ประชากร 1 ล้านคน/ปี ส่วนการเกิด TEN มีค่าประมาณ 0.4-1.2/ประชากร 1 ล้านคน/ปี¹ เมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าอัตราการเกิด SJS ในประชากรจังหวัดแพร่มีค่าค่อนข้างสูงกว่าที่พบในประชากรแถบยุโรปมาก ซึ่งสอดคล้องกับที่มีรายงานในอดีตที่ผ่านมาว่าอัตราการเกิด SJS ในชาวเอเชียมีค่าสูงกว่าที่พบในชาวคอเคเซียนมากโดยเฉพาะการเกิด SJS จากการ carbamazepine²⁴

ตารางที่ 4 ผลของการเกิด SCARs ในผู้ป่วยจากการใช้ยาในโรงพยาบาลแพร่ในช่วงปี พ.ศ. 2550-2558

รายละเอียด	ชนิดของ SCARs			
	SJS (N=39)	TEN (N=6)	DRESS (N=2)	รวม (N=47)
ระยะเวลาที่ใช้รักษาตัวในโรงพยาบาล (วัน)^a				
ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	13.13 (6.96)	10.00 (5.60)	20.00 (NA)	12.93 (6.79)
ค่ามัธยฐาน (ช่วง)	13 (4-27)	9 (5-18)	20	13 (4-27)
ค่าใช้จ่ายในการรักษา (บาท)^a				
ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	28,692 (34,745)	30,655 (36,524)	115,129 (NA)	32,112 (37,414)
ค่ามัธยฐาน (ช่วง)	18,955 (3,485-163,407)	10,303 (8,841-72,821)	115,129 (115,129-115,129)	18,955 (3,485-163,407)
อาการที่เยื่อเมือกต่างๆ; จำนวน (ร้อยละ)^b				
ตา	19 (48.72)	4 (66.67)	0 (0.00)	23 (48.93)
ปาก	20 (51.28)	5 (83.33)	0 (0.00)	25 (53.19)
อวัยวะสืบพันธุ์	4 (10.26)*	3 (50.00)*	0 (0.00)	7 (14.89)
โรคแทรกซ้อนขณะเข้ารับการรักษา SCARs; จำนวน (ร้อยละ)^b				
Renal impairment	5 (12.82)	1 (16.67)	0 (0.00)	6 (12.76)
Liver impairment	11 (38.20)	3 (50.00)	1 (50.00)	15 (31.91)
Blood and electrolyte disorders	7 (17.95)	2 (33.33)	1 (50.00)	10 (21.28)
Pneumonia	2 (5.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (4.26)
Sepsis	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.13)
Urinary tract infection	1 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.13)
ผลลัพธ์หลังการรักษา; จำนวน (ร้อยละ)^b				
ดีขึ้น	39 (100.00)*	4 (66.67)*	2 (100.00)	45 (95.74)
เสียชีวิต	0 (0.00)*	2 (33.33)*	0 (0.00)	2 (4.26)
ยาที่ใช้รักษาอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง; จำนวน (ร้อยละ)^c				
ยากลุ่มแอนตี้ฮิสตามีน ชนิดฉีด	8 (38.1)	0 (0.00)	ไม่มีข้อมูล	8 (32.00)
ยากลุ่มแอนตี้ฮิสตามีน ชนิดรับประทาน	7 (33.33)	0 (0.00)	ไม่มีข้อมูล	7 (28.00)
ยากลุ่มสเตียรอยด์ ชนิดฉีด	10 (47.62)	2 (50.00)	ไม่มีข้อมูล	12 (48.00)
ยากลุ่มสเตียรอยด์ ชนิดรับประทาน	2 (9.52)	1 (25.00)	ไม่มีข้อมูล	3 (12.00)
ยากลุ่มสเตียรอยด์ ชนิดใช้เฉพาะที่	3 (14.29)	1 (25.00)	ไม่มีข้อมูล	4 (16.00)
ยากลุ่มปฏิชีวนะ ชนิดรับประทาน	2 (9.52)	1 (25.00)	ไม่มีข้อมูล	3 (12.00)

* $P < 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม SJS และ TEN; ^a จำนวนผู้ป่วยที่มีข้อมูลก็นำมาใช้ในการคำนวณ (SJS 23 ราย, TEN 4 ราย, DRESS 1 ราย); ^b จำนวนผู้ป่วยที่มีข้อมูลก็นำมาใช้ในการคำนวณ (SJS 39 ราย, TEN 6 ราย, DRESS 3 ราย); ^c จำนวนผู้ป่วยที่มีข้อมูลก็นำมาใช้ในการคำนวณ (SJS 21 ราย, TEN 4 ราย)

จากข้อมูลที่ได้พบว่า เพศชายเกิด SJS มากกว่าเพศหญิง (ร้อยละ 56.41 กับร้อยละ 43.59) (ตารางที่ 2) ซึ่งค่อนข้างสอดคล้องกับจากการศึกษาในอินเดียที่พบว่าเพศชายเกิด SJS มากกว่า แต่เพศหญิงจะเกิด TEN มากกว่า²⁵ อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ต่างกับที่เคยมีรายงานการศึกษาของ Jantararoungtong และคณะที่ทำการศึกษากการเกิด SCARs ที่โรงพยาบาลในภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่พบว่าเพศหญิงมีโอกาสเกิด SJS มากกว่าเพศชาย²⁶ การศึกษาในโรงพยาบาลวชิระ กรุงเทพมหานคร พบว่าการเกิด SJS และ TEN ในเพศหญิงและชายไม่แตกต่างกัน²⁷ ส่วน DRESS ในการศึกษาครั้งนี้พบเฉพาะในเพศหญิงเท่านั้น เมื่อพิจารณาข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทุกชนิดพบว่าเพศชายเกิดอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ได้สูงกว่าเพศหญิงเล็กน้อย (ร้อยละ 53.19 กับร้อยละ 46.81) สำหรับอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่เกิด SCARs ของโรงพยาบาลแพร์ (53.15±17.39 ปี) (ตารางที่ 2) พบว่าสูงกว่าที่มีรายงานจากการศึกษาในโรงพยาบาลในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (38.7±20.8 ปี)²⁶ การศึกษาที่โรงพยาบาลวชิระ (46.5 ปี)²⁷ และรายงานการศึกษาผู้ป่วย SJS/TEN ในประเทศจีน และญี่ปุ่น (ค่าเฉลี่ยประมาณ 40-46 ปี) ตามลำดับ^{28,29} ประมาณร้อยละ 21.28 ของผู้ป่วยที่เกิด SCARs เคยมีประวัติการแพ้ยาในลักษณะอื่นในอดีตมาก่อน ดังนั้น ในกรณีที่มีการส่งจ่ายยากลุ่มที่มีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิด SCARs ให้กับผู้ป่วยกลุ่มที่เคยมีประวัติการแพ้ยาลักษณะอื่นๆ แพทย์ หรือเภสัชกรควรติดตามอย่างใกล้ชิด รวมทั้งให้คำแนะนำผู้ป่วยในการเฝ้าระวังการเกิด SCARs ด้วย

จากข้อมูลทางห้องปฏิบัติการพบว่า ค่าเฉลี่ย ALP และ ALT ก่อนเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยกลุ่ม TEN มีค่าสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่ม SJS (ตารางที่ 2) ส่วนค่าเฉลี่ยของ AST และค่าเฉลี่ยของ bilirubin ทั้งรูป total และรูป direct มีค่าใกล้เคียงกัน แม้ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของตับของผู้ป่วยกลุ่ม SJS, TEN หรือ DRESS จะมีบางค่าสูงกว่ามาตรฐานเล็กน้อยแต่จัดว่ายังอยู่ในช่วงที่ไม่มีผลทางคลินิก (no clinical significance) สำหรับการทำงานของไตพบว่าถึงแม้ผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มนี้มีค่าเฉลี่ยของ sCr และ eGFR ที่อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่มีช่วงกว้างมาก (0.52-7.03 mg/dL สำหรับ sCr และ 16.76-341.13 mL/min/1.73 m² สำหรับ eGFR) (ตารางที่ 2) โดยมีผู้ป่วยที่มีค่า sCr มากกว่า 1.5 mg/dL และ eGFR ต่ำกว่า 30 mL/min/1.73 m² ถึง 3 ราย ข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมีโอกาสเกิด SCARs จากยาได้ถึงแม้การทำงานของตับหรือไตผู้ป่วยจะอยู่ในเกณฑ์ปกติก็ตาม และถ้าการทำงานของไตลดลงอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิด SCARs เพิ่มขึ้นได้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาการเกิด SCARs จากยา allopurinol ในประชากรชาวเกาหลี³⁰

ยาที่คาดว่าสาเหตุของ SCARs ของโรงพยาบาลแพร์ (ตารางที่ 3) พบว่าส่วนใหญ่เป็นยาปฏิชีวนะ (ร้อยละ 25.53) รองลงมาได้แก่ กลุ่มยากันชัก (ร้อยละ 17.02) ยารักษาโรคเกาต์ allopurinol (ร้อยละ 14.89) และกลุ่มยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (ร้อยละ 8.51) โดยถ้าพิจารณาเฉพาะยาที่เป็นสาเหตุของการเกิด SJS และ TEN พบยาที่คาดว่าสาเหตุส่วนใหญ่เป็นยาปฏิชีวนะ (ร้อยละ 26.67) ซึ่งส่วนใหญ่ ได้แก่ ceftriaxone (ร้อยละ 11.11) และ co-trimoxazole (ร้อยละ 4.44) รองลงมาได้แก่ กลุ่มยากันชัก (ร้อยละ 15.56) ซึ่งส่วนใหญ่ ได้แก่ phenytoin (ร้อยละ 8.89) และ carbamazepine (ร้อยละ 6.67) ยารักษาโรคเกาต์ allopurinol (ร้อยละ 13.33) กลุ่มยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (ร้อยละ 8.89) ซึ่งกลุ่มยา

ที่คาดว่าเป็นสาเหตุของ SJS/TEN ที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้สอดคล้องกับรายงานในโรงพยาบาล ศรีนครินทร์ และโรงพยาบาลขอนแก่น ของ Jantararoungtong และคณะ และรายงานในโรงพยาบาลวชิระ กรุงเทพมหานคร ของ Roongpisuthipong และคณะ ที่พบว่ากลุ่มยาปฏิชีวนะ ป็นสาเหตุของการเกิด SJS/TEN มากที่สุด (ร้อยละ 33.8-44.8)^{26,27} และสอดคล้องกับที่มี รายงานในประเทศอื่น ๆ ในแถบเอเชีย เช่น อินเดีย (ร้อยละ 32.6)²⁵ และจีน (ร้อยละ 23.08)²⁹ อย่างไรก็ตาม จากรายงานของ Jantararoungtong และคณะพบว่ายาที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของ SJS และ TEN ในช่วงปี พ.ศ. 2537-2551 ได้แก่ ยา co-trimoxazole (ร้อยละ 16.94) ซึ่งต่าง จากผลของการศึกษาครั้งนี้ที่สำรวจในช่วงปี พ.ศ. 2550-2558 ในโรงพยาบาลแพร์ ซึ่งยาปฏิชีวนะ ที่เป็นสาเหตุหลักได้แก่ยา ceftriaxone ที่อยู่ในกลุ่ม cephalosporin ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการ ศึกษาของ Jantararoungtong และคณะเป็นการสำรวจข้อมูลในช่วงปี พ.ศ. 2537-2551 ซึ่ง ช่วงดังกล่าวมีการใช้ยา co-trimoxazole เป็นยาปฏิชีวนะที่ค่อนข้างแพร่หลาย แต่ในปัจจุบัน ส่วนใหญ่จะจำกัดการใช้ยา co-trimoxazole ในการรักษาโรคติดเชื้อ *Pneumocystis jiroveci* (PJP) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีเท่านั้น ดังนั้นข้อมูลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ในโรงพยาบาลแพร์ ซึ่ง เป็นการศึกษาย้อนหลังจากปัจจุบันประมาณ 10 ปีจึงมีผู้ป่วยที่เกิด SCARs จาก co-trimoxazole ต่ำกว่าที่เคยมีรายงานในการศึกษาที่เป็นการศึกษาย้อนหลังเมื่อ 20 ปีที่แล้ว

สำหรับรายชื่อยาที่พบว่าเป็นสาเหตุทำให้เกิด SJS หรือ TEN เป็นอันดับแรกของ โรงพยาบาลแพร์ ได้แก่ ยารักษาโรคเกาต์ allopurinol ซึ่งพบถึงร้อยละ 13.33 รองลงไปได้แก่ ceftriaxone (ร้อยละ 11.11), phenytoin (ร้อยละ 8.89) และ carbamazepine (ร้อยละ 6.67) (ตารางที่ 3) โดยรายชื่อยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุของ SJS หรือ TEN ที่ได้จากการสำรวจ ย้อนหลังจากโรงพยาบาลแพร์สอดคล้องกับที่เคยมีรายงานการสำรวจในโรงพยาบาลในภาค ตะวันออกเฉียงเหนือของ Jantararoungtong และคณะ²⁶ และการสำรวจในโรงพยาบาลวชิระ กรุงเทพมหานคร ของ Roongpisuthipong และคณะ²⁷ แต่ลำดับของยาที่พบว่าเป็นสาเหตุ แตกต่างกัน ทั้งนี้ส่วนหนึ่งคาดว่าน่าจะเป็นผลสืบเนื่องมาจากความแตกต่างของช่วงเวลาที่ทำ การสำรวจอาจมีผลต่อแนวโน้มของการส่งจ่ายยาบางชนิดในทางเวชปฏิบัติที่แตกต่างกัน ตัวอย่างเช่น การรักษา neuropathic pain ในปัจจุบันมีการใช้ยา gabapentin ที่มีอาการไม่พึงประสงค์ทาง ผิวหนังต่ำกว่า แทน carbamazepine มากขึ้น รวมทั้งการใช้ยา co-trimoxazole ในการรักษา โรคติดเชื้อทั่ว ๆ ไป ลดน้อยลง

ระยะเวลาการเกิด SCARs หลังจากผู้ป่วยได้รับยาที่เป็นสาเหตุครั้งแรกพบว่ามีค่าเฉลี่ย ประมาณ 16 วัน (ช่วงตั้งแต่ 1-60 วัน) ส่วน DRESS ใช้ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนกระทั่งเกิด SCARs มากที่สุด (38 วัน) เมื่อเทียบกับ SJS และ TEN (16 วัน และ 11 วันตามลำดับ) (ตารางที่ 2) ซึ่งสอดคล้องกับลักษณะของ SCARs แต่ละชนิด^{2,3} ในการศึกษาครั้งนี้พบว่ามีผู้ป่วย ถึง 2 ราย ที่เกิด second attack จากยาตัวเดิม ซึ่งการเกิด second attack นี้เกิดเพียง 1 วันหลัง ได้รับยาเท่านั้น สำหรับอาการแทรกซ้อน (complication) ส่วนใหญ่ที่พบ ได้แก่ การเกิด liver impairment โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย SJS และ TEN รองลงมา ได้แก่ ความผิดปกติของระบบ เลือดและอิเล็กโทรไลต์ (blood and electrolyte disorders) ซึ่งแตกต่างจากลักษณะทั่วไปของ SCARs ที่ส่วนมากมักพบ liver impairment ในผู้ป่วย DRESS³ แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษามี

ผู้ป่วย DRESS เพียง 2 รายเท่านั้น โดยมีผู้ป่วย DRESS เพียงรายเดียวที่มีอาการแทรกซ้อน ได้แก่ liver impairment ส่วนการเกิดอาการที่เยื่ออวัยวะต่าง ๆ พบมากบริเวณปาก และตา โดยพบในผู้ป่วยกลุ่ม SJS และ TEN มากกว่าผู้ป่วยกลุ่ม DRESS^{2,3} อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากการเกิด SCARs ที่พบในโรงพยาบาลแพร์ (ร้อยละ 4.26) (ตารางที่ 4) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Jantararoungtong และคณะ (ร้อยละ 3.08)²⁶

การรักษาผู้ป่วย SCARs ในโรงพยาบาลแพร์ ส่วนใหญ่ใช้ยากกลุ่มสเตียรอยด์ ซึ่งมีข้อบ่งใช้ในการรักษาในระยะแรก และยาอื่นๆ เช่น ยาปฏิชีวนะ และยากลุ่มแอนตี้ฮิสตามีน เช่นเดียวกับที่มีรายงานในการศึกษาในโรงพยาบาลวชิระ²⁷ โดยมีระยะเวลาในการรักษาเฉลี่ย 12.93 ± 6.79 วัน (ช่วง 4-27 วัน) ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานของ Jantararoungtong และคณะในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ และโรงพยาบาลขอนแก่น²⁶ 10.20 ± 6.79 วัน (ช่วง 1-63 วัน) และการศึกษาของ Roongpisuthipong และคณะในโรงพยาบาลวชิระ²⁷ ที่รายงานเฉลี่ย 17 วัน ตามลำดับ ส่วนค่าใช้จ่ายในการรักษา SCARs พบว่าเฉลี่ย $32,112 \pm 37,414$ บาท (ช่วงระหว่าง 3,485-163,407 บาท) โดยมีค่าใกล้เคียงกับรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้โดย Dilokthornsakul และคณะที่รายงานว่าค่าเฉลี่ยของค่าใช้จ่ายในการรักษา SJS และ TEN ในประเทศไทย เท่ากับ $32,984 \pm 79,298$ บาท³¹

สรุป ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้จากโรงพยาบาลแพร์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับจังหวัด น่าจะมีประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์ เกสัชกร รวมทั้งประชาชนที่เป็นผู้บริโภคยา โดยทำให้ทราบถึงกลุ่ม และชนิดของยาที่คาดว่าจะป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิด SCARs รวมทั้งข้อมูลทางระบาดวิทยาอื่น ๆ เพื่อที่จะสามารถนำไปสู่การวางแผนการเฝ้าระวังเพื่อการป้องกันการเกิด SCARs ทำให้การใช้อยามีความปลอดภัยมากยิ่งขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผลงานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากสำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ, นิวัฒน์ ศักดิ์สิทธิ์ และ วิจิตรา ทศนียกุล ได้รับทุนโครงการปริญญาเอกกาญจนาภิเษก (คปก.) จากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) และมหาวิทยาลัยพะเยา

เอกสารอ้างอิง

1. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med. 1994;331:1272-85.
2. Martin T, Li H. Severe cutaneous adverse drug reactions: a review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. Chinese medical journal. 2008;121:756-61.
3. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. J Am Acad Dermatol. 2013;68:693e1-e14.
4. 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;333:1600-7.

5. Lin MS, Dai YS, Pwu RF, Chen YH, Chang NC. Risk estimates for drugs suspected of being associated with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control study. *Intern Med J*. 2005;35:188-90.
6. Tan SK, Tay YK. Profile and pattern of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a general hospital in Singapore: treatment outcomes. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:62-6.
7. Chung WH, Hung SI. Genetic markers and danger signals in stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int*. 2010;59:325-32.
8. Abe R. Immunological response in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol*. 2015;42:42-8.
9. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002;359:727-32.
10. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358:568-79.
11. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:4134-9.
12. 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;19:704-9.
13. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004;428:486.
14. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16:297-306.
15. Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, Chen P, Lin SY, Chen WH, et al. Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia*. 2010;51:926-30.
16. Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med*. 2011;364:1126-33.
17. Kulkantrakorn K, Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, Prabmechai N, Vannaprasaht S, et al. HLA-B*1502 strongly predicts carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thai patients with neuropathic pain. *Pain Pract*. 2012;12:202-8.
18. http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/News/uploads/hpvc_5_13_0_100526.pdf [database on the Internet].
19. Roujeau JC. Clinical aspects of skin reactions to NSAIDs. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1987;65:131-4.

20. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology*. 2005; 209:123-9.
21. 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;156:609-11.
22. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88:60-8.
23. 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;30:239-45.
24. Chung WH, Hung SI. Recent advances in the genetics and immunology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis. *J Dermatol Sci*. 2012;66:190-6.
25. Sanmarkan AD, Sori T, Thappa DM, Jaisankar TJ. Retrospective analysis of stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis over a period of 10 years. *Indian J Dermatol*. 2011;56:25-9.
26. Jantararoungtong J, Tiamkao S, Vannaprasaht S, Auvichayapat N, Pavakul K, Tassaneeyakul W. Carbamazepine–The most common cause of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and an association with HLA-B*1502 in a Thai population. *Drug Metab Rev*. 2009;41(suppl 2):32.
27. 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.
28. Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z. Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. *Allergol Int*. 2007; 56:419-25.
29. Li LF, Ma C. Epidemiological study of severe cutaneous adverse drug reactions in a city district of China. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:642-7.
30. Jung JW, Song WJ, Kim YS, Joo KW, Lee KW, Kim SH, et al. HLA-B58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3567-72.
31. Dilokthornsakul P, Sawangjit R, Inprasong C, Chunhasewee S, Rattanapan P, Thoopputra T, Chaiyakunapruk N. Healthcare utilization and cost of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis management in Thailand. *J Postgrad Med*. 2016; 62: 109-14.