

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

การแพ้ยาชนิดสตีเวนส์-จอห์นสัน ในโรงพยาบาลราชบุรี

Drug Induced Stevens-Johnson Syndrome in Ratchaburi Hospital

ธนพงศ์ สุทธิพงษ์ พ.บ.,
ว.ว. ตจวิทยา
กลุ่มงานผู้ป่วยนอก
โรงพยาบาลราชบุรี

Thanapong Sutthipong M.D.,
Thai Board of Dermatology
Division of Outpatient
Ratchaburi Hospital

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาข้อมูลทางคลินิก ชนิดของยาที่ทำให้เกิดการแพ้ยา การรักษาและผลการรักษาของการแพ้ยาแบบสตีเวนส์ - จอห์นสัน ในโรงพยาบาลราชบุรี

วัสดุและวิธีการวิจัย: การศึกษาเชิงพรรณนาโดยเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบสตีเวนส์ - จอห์นสัน ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลราชบุรี ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2554

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่ศึกษามีจำนวน 13 ราย ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 51 ปี ยาที่ทำให้เกิดอาการแพ้ยาแบบสตีเวนส์ - จอห์นสัน มากที่สุดคือยา allopurinol ระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ยก่อนที่จะมีผื่นขึ้นประมาณ 16 วัน ผู้ป่วยทุกรายมีผื่นขึ้นเป็นลักษณะผื่นแดงแบบ maculopapular rash และผื่นแบบ atypical target lesion ร่วมกับการอักเสบของเยื่ออวัยวะอย่างน้อย 2 ตำแหน่ง ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย systemic corticosteroid ทุกรายและไม่พบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิต

สรุป: ยา allopurinol เป็นยาที่ทำให้เกิดการแพ้ยาแบบสตีเวนส์ - จอห์นสันในโรงพยาบาลราชบุรีมากที่สุด คนไข้ได้รับการรักษาด้วย systemic corticosteroid ทุกรายและไม่พบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิต

คำสำคัญ: กลุ่มอาการสตีเวนส์ - จอห์นสัน

ABSTRACT

Objective: To identify clinical profile, causative drugs, treatment and outcome of Stevens - Johnson syndrome in Ratchaburi hospital

Material and method: A retrospective descriptive study in patients with Stevens - Johnson syndrome in Ratchaburi hospital from January 2010 to June 2011

Results: There were 13 patients with Stevens - Johnson syndrome with a mean age of 51. Allopurinol was the most common drug associated with Stevens - Johnson syndrome. Average interval between drugs ingestion and onset of symptoms was 16 days, with a range of 3 to 30 days. All patients had skin

manifestations of erythematous maculopapular rashes and atypical target lesions with at least 2 mucosal involvements. All patients were treated with systemic corticosteroid and no patient was died.

Conclusion: Allopurinol was the most common drug associated with Stevens - Johnson syndrome in Ratchaburi hospital. All patients were treated with systemic corticosteroid and no patient was died.

Keyword: Stevens - Johnson syndrome

บทนำ

การแพ้ยาแบบสตีเวนส์ - จอห์นสัน เป็นการแพ้ยาแบบรุนแรงซึ่งมีอาการผื่นผิวหนังบริเวณหนึ่งกำพวดายลอกพองออกเป็นตุ่มน้ำแล้วหลุดออกเหลือแต่หนังแท้ การที่ผิวหนังหลุดลอกทำให้สูญเสียน้ำและเกลือแร่ ตลอดจนเกิดการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนจนอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ นอกจากนี้ยังเกิดอาการแทรกซ้อนอื่นๆ ที่ตามมาได้ เช่น แผลเป็นที่กระจกตา ทำให้ตาบอดได้ ซึ่งทำให้มีผลกระทบต่อการทำงานและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย รวมถึงอาจนำมาสู่การฟ้องร้องเรียกค่าเสียหายจากการรักษาพยาบาล ซึ่งก่อให้เกิดผลเสียต่อระบบสาธารณสุขเป็นอย่างมาก

เนื่องจากโรงพยาบาลราชบุรียังไม่เคยมีการรวบรวมข้อมูลของคนไข้ที่แพ้ยาแบบสตีเวนส์ - จอห์นสันมาก่อน จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ เพื่อรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของคนไข้ ชนิดของยาที่ทำให้เกิดอาการแพ้ อาการและอาการแทรกซ้อน รวมถึงการรักษาและผลการรักษา เพื่อนำมาใช้ในการเฝ้าระวังการแพ้ยาและพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยให้เหมาะสมต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาข้อมูลทางคลินิก [ลักษณะของคนไข้, อาการและอาการแทรกซ้อน] ของผู้ป่วยที่เกิดการแพ้ยาแบบสตีเวนส์ - จอห์นสันในโรงพยาบาลราชบุรี
2. เพื่อศึกษาชนิดของยาและระยะเวลาที่คนไข้ได้รับยาก่อนเกิดการแพ้ยาแบบสตีเวนส์-จอห์นสัน ในโรงพยาบาลราชบุรี

3. เพื่อศึกษาวิธีการรักษาและผลการรักษาของการแพ้ยาแบบสตีเวนส์ - จอห์นสันในโรงพยาบาลราชบุรี

วิธีการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างและวิธีการวิจัย

เป็นการศึกษาย้อนหลัง เชิงพรรณนา (retrospective descriptive study) โดยเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วย ที่ได้เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลราชบุรีตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2554

คำจำกัดความ

การแพ้ยาแบบสตีเวนส์ - จอห์นสัน (Stevens - Johnson syndrome) หมายถึง อาการที่มีผื่นแดงลอกทั่วร่างกายไม่เกินร้อยละ 10 ของพื้นที่ผิวทั่วร่างกายร่วมกับมีอาการอักเสบของเยื่อ (ปาก ตา อวัยวะเพศ) ร่วมด้วยอย่างน้อย 2 ตำแหน่ง

การเก็บข้อมูล

รวบรวมข้อมูลชื่อ และเลขประจำตัวผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน โดยค้นจากระบบ ICD10

ข้อมูลที่ใช้การศึกษา ประกอบด้วย

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย อายุ เพศ โรคประจำตัว และการวินิจฉัยโรค
2. ข้อมูลชนิดของยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนแสดงอาการ 2 เดือน
3. ข้อมูลอาการ อาการแทรกซ้อนและอัตราตาย

4. ข้อมูลการรักษาและผลการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา
คำนวณข้อมูลเป็นร้อยละ และค่าเฉลี่ยเลขคณิต

ผลการศึกษา

จากการศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่สามารถค้นประวัติได้ และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นการแพ้ยาแบบสตีเวนส์ - จอห์นสัน ของโรงพยาบาลราชบุรี ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2554 พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 13 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยเพศชาย 7 ราย หญิง 6 ราย ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 5-78 ปี อายุเฉลี่ย 51 ปี มีโรคประจำตัว 12 ราย แยกเป็น โรค gout จำนวน 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.5 โรค AIDS จำนวน 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 30.7 โรคลมชัก 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 15.38 โรค SLE 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.69

อาการของผู้ป่วย คนไข้ทุกคนมีผื่นร่วมด้วยทุกราย ลักษณะของผื่นเป็นแบบผื่นแดงแบบ maculopapular rash และผื่นแบบ atypical target lesion (ผื่นแดงมีผิวหนังไหม้บริเวณตรงกลางผื่น) ซึ่งมีคนไข้ที่มีตุ่มน้ำและผิวหนังลอก

ตามมาจำนวน 4 ราย มีเยื่ออักเสบร่วมด้วยอย่างน้อย 2 ตำแหน่งทุกราย แบ่งเป็น เยื่อปากและตา 9 ราย เยื่อปากและอวัยวะเพศ 1 ราย เยื่อปาก ตา และอวัยวะเพศ 3 ราย ถ้าแยกตามตำแหน่งแบ่งเป็น เยื่อปาก 13 ราย ตา 10 ราย อวัยวะเพศ 4 ราย และมีผู้ป่วยที่มีไข้มากกว่า 38 องศาเซลเซียส จำนวน 11 ราย

ยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้ยาแบบสตีเวนส์ - จอห์นสัน พบว่ามียาดังต่อไปนี้ allopurinol 5 ราย trimethoprim-sulfamethoxazole 3 ราย phenytoin 2 ราย fluconazole 1 ราย carbamazepine 1 ราย และสมุนไพรไม่ทราบชนิด 1 ราย ดังแสดงในตารางที่ 1 ระยะเวลาที่ได้รับยาก่อนที่จะมีอาการตั้งแต่ 3-30 วัน ระยะเวลาเฉลี่ย 16 วัน

การรักษาคนไข้ได้รับการรักษาโดยได้รับยา systemic steroid ทุกราย แบ่งเป็นคนไข้ที่ได้รับยา dexamethasone แบบฉีดจำนวน 7 ราย ขนาดยาที่ได้ ตั้งแต่ 16-32 มก./วัน ระยะเวลาที่ได้รับยา 3-8 วัน ระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ย 4 วัน [ไม่รวมระยะเวลาที่ลดยา steroid] และได้รับยา prednisolone จำนวน 6 ราย ขนาดยาที่ได้ตั้งแต่ 30-60 มก./วัน ระยะเวลาที่ได้รับยา 4-11 วัน ระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ย 6 วัน [ไม่รวมระยะเวลาที่ลดยา steroid]

ตารางที่ 1 แสดงชนิดของยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้ยาแบบสตีเวนส์ - จอห์นสัน

ยา	จำนวนผู้ป่วย	ร้อยละ
Allopurinol	5	38.46
Trimethoprim - sulfamethoxazole	3	23.07
Phenytoin	2	15.38
Fluconazole	1	7.69
Carbamazepine	1	7.69
สมุนไพรไม่ทราบชนิด	1	7.69

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลคนไข้แยกเป็นรายบุคคล

คนไข้	เพศ	อายุ (ปี)	โรคประจำตัว	ยาที่ได้รับ	ระยะเวลาที่ได้รับยา ก่อนผื่นขึ้น	การให้ยาสเตียรอยด์ [ปริมาณ dose ต่อวัน]	ระยะเวลาที่นอนรพ.	อาการแทรกซ้อน
1	ชาย	70	Gout, HT	Allopurinol	7 วัน	Dexa 4 mg q 6 hr [3 วัน]	3 วัน	ไม่มี
2	หญิง	68	Epilepsy	Phenytoin	27 วัน	Prednisolone 60 mg [7 วัน]	14 วัน	hepatitis, pneumonia, UTI
3	หญิง	5	HIV	Trimethoprim-sulfamethoxazole	20 วัน	Prednisolone 1 mg/kg/d [5 วัน]	5 วัน	ไม่มี
4	ชาย	78	Gout	Allopurinol	7 วัน	Prednisolone 30 mg [5 วัน]	4 วัน	ไม่มี
5	ชาย	41	Epilepsy	Phenytoin	30 วัน	Prednisolone 60 mg [5 วัน]	5 วัน	ไม่มี
6	หญิง	68	SLE	Trimethoprim-sulfamethoxazole	20 วัน	Dexa 4 mg q 6 hr [5 วัน]	7 วัน	hepatitis
7	ชาย	76	Gout	Allopurinol	Not available	Prednisolone 45 mg [7 วัน]	7 วัน	ไม่มี
8	ชาย	31	HIV	Fluconazole	14 วัน	Dexa 4 mg q 6 hr [7 วัน]	8 วัน	ไม่มี
9	หญิง	43	HIV	Carbamazepine	Not available	Dexa 4 mg q 6 hr [5 วัน]	5 วัน	ไม่มี
10	หญิง	19	No	สมุนไพรไม่ทราบชนิด	14 วัน	Dexa 8 mg q 6 hr [3 วัน]	3 วัน	hepatitis
11	ชาย	70	Gout	Allopurinol	11 วัน	Dexa 4 mg q 6 hr [3 วัน]	3 วัน	ไม่มี
12	ชาย	65	Gout	Allopurinol	10 วัน	Dexa 4 mg q 6 hr [4 วัน]	4 วัน	ไม่มี
13	หญิง	29	HIV	Trimethoprim-sulfamethoxazole	18 วัน	Prednisolone 30 mg [7 วัน]	11 วัน	ไม่มี

ระยะเวลาที่คนไข้นอนในโรงพยาบาล 3-14 วัน เฉลี่ย 6 วัน มีคนไข้ที่มีอาการแทรกซ้อนจำนวน 3 ราย แบ่งเป็น ตับอักเสบ 2 ราย ตับอักเสบและติดเชื้อที่ระบบทางเดินปัสสาวะและที่ปอดจำนวน 1 ราย ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิตตามที่แสดงในตารางที่ 2

วิจารณ์

จากการศึกษานี้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นการแพ้ยาแบบสตีเวนส์ - จอห์นสัน พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคประจำตัว โรคที่พบบ่อยที่สุดคือโรค gout ซึ่งพบร้อยละ 38 เนื่องจากผู้ป่วยโรค gout มีโอกาสที่จะได้รับยาในกลุ่มลดกรดยูริก ซึ่งเป็นยาที่ทำให้เกิดการแพ้ยาแบบสตีเวนส์ - จอห์นสัน ได้บ่อย ส่วนกลุ่มถัดมาคือกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HIV ซึ่งจากการศึกษานี้ พบประมาณร้อยละ 31 สอดคล้องกับรายงานจากต่างประเทศที่พบว่าอัตราการเกิดการแพ้ยาแบบ สตีเวนส์ - จอห์นสัน ในผู้ป่วย HIV เพิ่มขึ้นประมาณ 3 เท่าเมื่อเทียบกับคนปกติ¹⁻³ สาเหตุอาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับยาหลายชนิด รวมถึงระบบภูมิคุ้มกันที่ทำงานผิดปกติไป สำหรับโรคประจำตัวอื่นๆ ที่พบจากการศึกษานี้ เช่น กลุ่มผู้ป่วยโรคลมชัก ซึ่งก็สอดคล้องกับการศึกษาโดยชัยชนม์ และคณะ ที่พบว่าอัตราการเกิดการแพ้ยาแบบนี้ในผู้ป่วยที่ใช้ยากันชักรายใหม่ประมาณ 2.7:1,000⁴ และในกลุ่มผู้ป่วย SLE ซึ่งก็มีรายงานในต่างประเทศว่ามีโอกาสเกิดการแพ้ยาแบบ สตีเวนส์ - จอห์นสันได้สูงเช่นเดียวกัน⁵ ผู้ป่วยจากการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นผู้ใหญ่อายุเฉลี่ยประมาณ 51 ปี ซึ่งมากกว่ารายงานจากต่างประเทศที่ส่วนมากพบในผู้ใหญ่อายุเฉลี่ยตั้งแต่ 25-47 ปีแล้วแต่การศึกษา⁶⁻⁸ แต่สำหรับในเด็กจากการศึกษานี้พบมีเพียง 1 ราย ซึ่งมีโรคประจำตัวเป็น HIV ซึ่งผู้ป่วยเด็กจะพบการแพ้ยาแบบนี้ได้น้อยเนื่อง จากสาเหตุของ สตีเวนส์ - จอห์นสันในเด็กส่วนใหญ่มักเกิดจากการติดเชื้อมากกว่าการแพ้ยา โดยเฉพาะเกิดจากเชื้อในกลุ่ม herpes virus และ mycoplasma pneumoniae^{9,10}

ยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้ยาแบบสตีเวนส์-จอห์นสันจากการศึกษานี้ พบว่าเกิดจากยา allopurinol มากที่สุดคือพบถึงร้อยละ 38 ซึ่งสอดคล้องไปกับการศึกษาในกลุ่มประเทศ Europe และ Israel [Euro SCAR] ในปี 2007 ที่พบว่ายาในกลุ่ม allopurinol เป็นยาในกลุ่มที่ทำให้มีการแพ้ยาแบบสตีเวนส์ - จอห์นสันมากที่สุด สาเหตุเกิดจากการใช้ allopurinol กันมากขึ้นในคนไข้ที่อาจจะไม่มีความจำเป็นต้องใช้ยา เช่น ในกลุ่มของ asymptomatic hyperuricemia และยังพบว่าการใช้ยา allopurinol ในขนาดสูงมากกว่า 200 มก. ตั้งแต่เริ่มรักษามีโอกาสเกิดการแพ้ยาแบบนี้ได้สูงกว่าการใช้ยาในขนาดต่ำแล้วค่อยๆ เพิ่มขนาดขึ้นไป¹¹ สำหรับการศึกษาอื่นๆ ก็ยังพบว่ามีความแตกต่างกันในเรื่องชนิดของยาที่ทำให้เกิดการแพ้บ่อยที่สุด เช่น มีการศึกษาในปี 1990 พบว่ายากลุ่ม sulfonamide เป็นยาที่ทำให้เกิดการแพ้ยาแบบสตีเวนส์ - จอห์นสันมากที่สุด¹² ซึ่งการศึกษาของเราพบว่ายากลุ่ม trimethoprim-sulfamethoxazole เป็นยาที่แพ้เป็นลำดับถัดมาโดยพบประมาณร้อยละ 23 ซึ่งผู้ป่วยทุกคนที่แพ้ยานี้มีโรคประจำตัวเป็น HIV สอดคล้องไปกับการศึกษาในต่างประเทศที่พบว่าผู้ป่วย HIV มีการแพ้ยาในกลุ่ม trimethoprim-sulfamethoxazole สูงกว่ากลุ่มคนปกติถึง 40 เท่า¹³ ซึ่งสำหรับสาเหตุยังไม่ทราบแน่ชัดอาจจะเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติไปหรือจากการที่ใช้เป็นยาป้องกันการติดเชื้อแทรกซ้อน¹⁻³ และข้อมูลจากการศึกษาของเราพบว่าระยะเวลาที่ได้รับยาจนเกิดผื่นขึ้น ประมาณ 16 วัน ซึ่งก็ใกล้เคียงกับการศึกษาในต่างประเทศ ซึ่งพบอยู่ในช่วง 1-3 สัปดาห์ [เฉลี่ย 14 วัน]¹⁴

อาการของผู้ป่วยจากการศึกษานี้ พบว่า มีผื่นแดงแบบ maculopapular rash และ atypical target lesion (ผื่นแดงมีผิวนูนไหม้บริเวณตรงกลางผื่น) ทุกราย แต่มีตุ่มน้ำและลอกตามมาเพียง 4 ราย ซึ่งเหตุผลอาจเป็นเพราะว่าผู้ป่วยมาโรงพยาบาลตั้งแต่ในระยะแรก ตั้งแต่เริ่มมีอาการรวมถึงการได้รับยา corticosteroid เร็วตั้งแต่วินิจฉัย จึงทำให้ผื่นไม่ลุกลามมากจนเป็นตุ่มน้ำและ

ผิวหนังลอกตามมา นอกจากนี้ยังพบว่ามีอาการอักเสบของเยื่อเมือกอย่างน้อย 2 ตำแหน่งในผู้ป่วยทุกราย ซึ่งในจำนวนนี้พบว่ามีเยื่อเมือกอักเสบร่วมด้วยทุกราย ซึ่งจากการศึกษาในต่างประเทศพบว่ามีเยื่อเมือกอักเสบอย่างน้อย 2 ตำแหน่งร่วมด้วย ประมาณร้อยละ 92-100¹⁵ แต่ไม่จำเป็นว่าจะต้องมีที่เยื่อเมือกอักเสบร่วมด้วยก็ได้^{16,17}

ระยะเวลาที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลประมาณ 6 วัน ซึ่งก็ถือว่าเวลาที่นอนโรงพยาบาลสั้นกว่าการศึกษาในต่างประเทศ ซึ่งเวลาที่นอนโรงพยาบาลเฉลี่ยในต่างประเทศ 2-3 สัปดาห์¹⁴ ซึ่งก็คือรอจนแผลที่ลอกกลับมาหายสนิท [reepithelialization] แต่สำหรับผู้ป่วยที่โรงพยาบาลราชบุรีจะให้ยาจนผื่นแห้งลงและไม่กำเริบมากแล้วนัดคนไข้กลับมาตรวจซ้ำที่ OPD ซึ่งก็ใช้เวลาที่แผลหายสนิทประมาณ 2-3 สัปดาห์เช่นเดียวกัน ไม่พบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตที่โรงพยาบาลราชบุรี ซึ่งตัวเลขอัตราการตายในต่างประเทศประมาณร้อยละ 1-3¹⁸

ในส่วนของการรักษาผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น การแพ้ยาแบบสตีเวนส์-จอห์นสัน ในโรงพยาบาลราชบุรีได้รับยา corticosteroid ทั้งแบบยากิน prednisolone [30-60 มก.] ระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ย 6 วัน และ dexamethasone [16-32 มก.] ระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ย 4 วัน จะสังเกตเห็นว่าขนาดยาที่ให้ และระยะเวลาที่ให้ไม่เหมือนกัน เนื่องจากยา corticosteroid อาจยังไม่ใช้การรักษาแบบมาตรฐาน ซึ่งทั้งในส่วนของสมาคมแพทย์ผิวหนังของประเทศไทยและในต่างประเทศยังไม่มีแนวทางการรักษาที่ชัดเจน และจากการที่ผู้ป่วยทุกคนได้รับยา corticosteroid ไม่พบผู้ป่วยเสียชีวิตในการศึกษานี้ สำหรับการให้ corticosteroid มีการศึกษาวิจัยหลายการศึกษา มีทั้งในส่วนที่สนับสนุนและคัดค้าน มีการศึกษาในเด็กพบว่าการให้ยา corticosteroid มีโอกาสเพิ่มขึ้นของผลข้างเคียง เช่น การติดเชื้อ เลือดออกในทางเดินอาหาร และเพิ่มระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาลมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยาคorticosteroid^{19,20} และมีการศึกษาในเด็กที่พบว่าการใช้ corticosteroid ลดระยะเวลาของไข้ลงแต่ไม่ได้ทำให้ลดระยะเวลา

ของไข้ลง²¹ จากข้อมูลดังกล่าว ผู้วิจัยเห็นว่าการให้ corticosteroid ในเด็กอาจไม่ได้ประโยชน์มากนักและยังมีโอกาสเพิ่มผลข้างเคียงมากขึ้นด้วย ส่วนการศึกษาในกลุ่มผู้ใหญ่ มีการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยหลากหลายเชื้อชาติ 379 คน พบว่ากลุ่มที่ได้ยา corticosteroid มีอัตราการตายลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าการให้ corticosteroid ในขนาดสูง [prednisolone 250 มก.] จะมีอัตราการตายต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ corticosteroid ในขนาดต่ำ [prednisolone 60 มก.]²² และยังมีการศึกษาที่ให้ methylprednisolone ในคนไข้ 54 คน ผลการรักษาไม่พบว่ามีอัตราการตายและผลแทรกซ้อนใดๆ²³ การศึกษาในปี 2007 (EuroSCAR study) พบว่าการให้ corticosteroid หรือ intravenous immunoglobulin ไม่ได้ลดอัตราการตายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการรักษาแบบประคับประคองเพียงอย่างเดียว²⁴

จากข้อมูลจากการศึกษาต่างๆ ทั้งหมดสรุปโดยรวม ในความเห็นของผู้วิจัย คิดว่าการให้ corticosteroid ในผู้ใหญ่ น่าจะมีประโยชน์ถ้าไม่มีข้อห้ามในการให้ยา เช่น มีการติดเชื้อที่รุนแรง และควรให้ corticosteroid โดยเร็วภายใน 24-48 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการและให้ในขนาดสูง prednisolone 1-2 มก./กก./วัน หรือฉีดในขนาดที่เทียบเท่าในระยะเวลาสั้นๆ 4-7 วัน เพราะถ้าให้นานกว่านั้นจะมีโอกาสเพิ่มการติดเชื้อได้ง่ายขึ้น และเนื่องจากในประเทศไทยเคยมีเรื่องการฟ้องร้องกรณีคุณดอกรัก ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นการแพ้ยาแบบสตีเวนส์-จอห์นสัน แล้วมีผลแทรกซ้อนตามมาคือตาบอด จากคำพิพากษาของศาลซึ่งตัดสินว่าแพทย์มีความประมาทอยู่บ้าง ส่วนหนึ่งมาจากการที่ได้รับยา corticosteroid ซ้ำ ซึ่งกรณีนี้อาจเป็นอีกเหตุผลหนึ่งที่ทำให้แพทย์ผิวหนัง หรือแพทย์ผู้ดูแลรักษาในประเทศไทยเลือกที่จะให้ยา corticosteroid ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากนี้สิ่งที่สำคัญไม่น้อยไปกว่าการให้ยา คือการดูแลรักษาแบบประคับประคอง เช่น การดูแลแผล ป้องกันการติดเชื้อ การให้สารน้ำในร่างกาย รวมถึงการรับหยุดยาที่น่าจะเป็นสาเหตุโดยเร็วที่สุดเพราะจะช่วยทำให้

การพยากรณ์โรคดีขึ้นได้มาก²⁵

สำหรับการแพ้ยาแบบสตีเวนส์ - จอห์นสัน เป็น การแพ้ยาชนิดรุนแรงและอันตรายถึงชีวิตได้ สิ่งสำคัญก็ คือ การป้องกันไม่ให้คนไข้ได้รับยาที่แพ้ซ้ำอีก ซึ่งปัจจุบัน ในโรงพยาบาลราชบุรี มีศูนย์ติดตามอาการอันไม่พึง ประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งมีระบบที่ดีอยู่แล้วในการชัก ประวัติเกี่ยวกับยาที่แพ้ ออกบัตรแพ้ยา ให้ความรู้เกี่ยวกับ ยาที่แพ้ ซึ่งทำให้โอกาสที่คนไข้แพ้ยาซ้ำมีน้อยลงมาก และปัจจุบันการป้องกันการแพ้ยาที่มีการพูดถึงกันมากก็คือ การใช้สารบ่งชี้ทางพันธุกรรม [genetic marker] โดยเฉพาะ คนไข้ในกลุ่มที่เป็นโรคลมชัก มีการศึกษาของชยชนม์ และคณะถึงสารบ่งชี้ทางพันธุกรรมที่สามารถทำนายการ แพ้ยาแบบสตีเวนส์ - จอห์นสัน ว่ามีความเกี่ยวข้องกัน ระหว่าง HLA-B*15:02 กับ phenytoin และ carbamazepine ในคนไทย⁴ จึงนำไปสู่การประกาศโดย US-FDA ในปี ค.ศ. 2008 เพื่อหลีกเลี่ยงการใช้ carbamazepine และ phenytoin ในผู้ที่มาจากประเทศหรือสืบเชื้อสายมาจากเชื้อชาติที่มี ความเสี่ยงสูง เช่น คนเชื้อสายเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่ ตรวจพบยีน HLA-B*15:02 ให้ผลบวก และปัจจุบันก็ยังม การศึกษาเกี่ยวกับสารบ่งชี้ทางพันธุกรรมตัวอื่นอีก เช่น HLA-B*58:01 พบว่ามีความเกี่ยวข้องกันกับแพ้ชนิด สตีเวนส์ - จอห์นสันจากยา allopurinol ในคนไทย ซึ่งก็จะ เป็นการดีถ้าเราสามารถรู้สารบ่งชี้ทางพันธุกรรมทำนาย โอกาสที่จะเกิดการแพ้ยาได้ เพื่อจะได้หลีกเลี่ยงการแพ้ยา แบบรุนแรงที่จะเกิดขึ้นในอนาคตได้

ข้อจำกัดในการวิจัย

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง จึงมีข้อจำกัดในเรื่องของข้อมูลในเวชระเบียนที่อาจจะได้ ข้อมูลไม่ครบถ้วน รวมถึงระบบการค้นหาประวัติเก่าของ คนไข้อาจจะทำได้ไม่มากนัก เนื่องจากยังไม่ได้ใช้ระบบเก็บ ข้อมูลทางคอมพิวเตอร์ทั้งหมด และเนื่องจากการแพ้ยา แบบแบบสตีเวนส์ - จอห์นสัน เป็นการแพ้ที่พบได้น้อย จำนวนของคนไข้จึงไม่มากนัก และไม่สามารถเปรียบเทียบ

เทียบระหว่างกลุ่มที่ได้และไม่ได้ได้รับการรักษาด้วยยา corticosteroid เนื่องจากผู้ป่วยทุกรายได้รับยา cortico- steroid ทุกราย

เอกสารอ้างอิง

1. Dietrich A, Kawakubo Y, Rzany B, et al. Low N-acetylating capacity in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol.* 1995;4:313.
2. Wolkenstein P, Carrière V, Charue D, et al. A slow acetylator genotype is a risk factor for sulphonamide-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Pharmacogenetics.* 1995;5:255.
3. Slatore CG, Tilles SA. Sulfonamide hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24:477.
4. Lochareernkul C, Loplumert J, Limotai C, et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia.* 2008; 49(12):2087-91.
5. Horne NS, Narayan AR, Young RM, et al. Toxic epidermal necrolysis in systemic lupus erythematosis. *Autoimmun Rev.* 2006;5(2):160-4.
6. Schöpf E, Stühmer A, Rzany B, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol.* 1991;127:839-42.
7. Power WJ, Ghoraiishi M, Merayo-Llones J, et al. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology.* 1995;102:1669-76.
8. Patterson R, Miller M, Kaplan M, et al. Effecti-

- veness of early therapy with corticosteroids in Stevens-Johnson syndrome: experience with 41 cases and a hypothesis regarding pathogenesis. *Ann Allergy*. 1994;73(1):27-34.
9. Léauté-Labrèze C, Lamireau T, Chawki D, et al. Diagnosis, classification and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child*. 2000;83(4):347-52.
10. Wetter DA, Camilleri MJ. Clinical, etiologic and histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:131-8.
11. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):25-32.
12. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1600-7.
13. Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, et al. Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications. *Acta Derm Venereol*. 2003;83:1-9.
14. Jordan MH, Lewis MS, Jeng JG, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis by burn units: another market or another threat?. *J Burn Care Rehabil*. 1991;12:579-81.
15. Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94(4):419-36.
16. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1272-85.
17. Roupe G, Ahlmén M, Fagerberg B, et al. Toxic epidermal necrolysis with extensive mucosal erosions of the gastrointestinal and respiratory tracts. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1986;80:145-51.
18. Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:419-36.
19. Rasmussen JE. Erythema multiforme in children. Response to treatment with systemic corticosteroids. *Br J Dermatol*. 1976;95:181-6.
20. Ginsburg CM. Stevens-Johnson syndrome in children. *Pediatr Infect Dis*. 1982;1:155-8.
21. Kakourou T, Klontza D, Soteropoulou F, et al. Corticosteroid treatment of erythema multiforme major (Stevens-Johnson syndrome) in children. *Eur J Pediatr*. 1997;156:90-3.
22. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, et al. Effects of treatments on the mortality of Stevens-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.
23. Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC, et al. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: a total series of 67 cases. *Allergy Asthma Proc*. 2000;21:101-5.
24. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, et al. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the pros-

- pective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:33-40.
25. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death?. *Arch Dermatol*. 2000;136(3):323-7.
26. Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, 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(9):704-9.