pharmacy practice SWU
พื้นที่สานเสวนาการปฏิบัติและวิจัยทางเภสัชกรรมและบริการสุขภาพ
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ อ.องครักษ์ จ.นครนายก 26120

Space for dialogue on practice & research on pharmacy & health care service
Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University
Editor: charoen@g.swu.ac.th
Dialogue healthcare service

สุภัทร์ชา ถาวรชีพ[1] และ วรรณคล เชื้อมงคล[2]*

[1] ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร 10700
[2] สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ อ.องครักษ์ จ.นครนายก 26120
* ติดต่อผู้นิพนธ์: wannakon@g.swu.ac.th

เสวนาสารเภสัชกรรมและบริการสุขภาพ 2557;1(3):74-80

Supatcha Thawornchcep[1] and Wannakon Chuemongkon[2]*

[1] Department of Pharmacy, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, 10700 Thailand
[2] Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Ongkharak, Nakhonnayok, 26120 Thailand
* Corresponding author: wannakon@g.swu.ac.th

Dialogue on Pharmacy and Health Care Practice 2014;1(3):74-80

สานเสวนากรณีศึกษาผู้ป่วย

ยากันชักฟีไนตอยเหนี่ยวนำให้เกิดกลุ่มอาการสตีเวนส์-จอห์นสัน

บทคัดย่อ

กลุ่มอาการสตีเวนส์ จอห์นสัน เป็นผื่นแพ้ยาที่พบไม่บ่อยแต่มีความรุนแรงมาก โดยมีความผิดปกติของผิวหนังและเยื่อบุเมือกบริเวณเยื่อบุช่องปาก เยื่อบุตา เยื่อบุทวารหนักและเยื่อบุอวัยวะเพศ สาเหตุส่วนใหญ่มาจากยา เช่น ยาซัลโฟนาไมด์ เพนนิซิลลิน นาโปรซิน อัลโลพูรินอล ฟีไนตอย เป็นต้น ส่วนน้อยมาจากโรค เช่น เอสแอลอี เอชไอวี มะเร็งเม็ดเลือดขาว การติดเชื้อ เป็นต้น และบางครั้งก็ไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด อาการช่วงแรกเป็นอาการที่ไม่จำเพาะ ได้แก่ อาการไข้ ไอ เจ็บคอ ปวดหัว ปวดข้อ ปวดเมื่อยตามตัว ต่อมาจะมีผื่นขึ้นตามใบหน้าและลำตัว และลามอย่างรวดเร็วทั่วตัว มีอาการอักเสบของเยื่อบุเมือก ปวดแสบปวดร้อน และมีการหลุดลอกของผิวหนังและเยื่อบุต่าง ๆ ทำให้เกิดการสูญเสียน้ำและอิเล็กโทรไลต์ ติดเชื้อแทรกซ้อนง่าย และอาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต รายงานกรณีศึกษานี้เป็นรายงานกรณีผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการสตีเวนส์ จอห์นสัน จากการได้รับยาฟีไนตอยเพื่อรักษาโรคลมชัก โดยจากการประเมินด้วยนารันโจอัลกอริทึม พบว่าผู้ป่วยรายนี้เกิดผื่นแพ้ยาแบบกลุ่มอาการสตีเวนส์ จอห์นสัน ในระดับ “น่าจะใช่” จากการใช้ยาฟีไนตอย

คำสำคัญ: ฟีไนตอย, กลุ่มอาการสตีเวนส์-จอห์นสัน, รายงานกรณีศึกษา

Dialogue on Patient Case Study

Phenytoin-induced Stevens-Johnson Syndrome

ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome (SJS) is a rare but serious allergic skin reaction with a characteristic rash involving the skin and mucous membranes, including buccal mucosa, conjunctiva, anus and genital areas. SJS is usually caused by drugs such as sulfonamides, penicillins, naproxen, allopurinol, phenytoin, etc. The condition can sometimes be attributable to SLE, HIV, leukemia, infections, etc., and in some cases, no known cause. SJS often begins with non-specific symptoms including fever, cough, sore throat, headache, joint pain and body ache. Follows are red rashes spreading across the face and the body trunk, which can spread to other parts of the body. The mucous membranes become inflamed and painful. The skin often peels away in sheets. High amount of fluid and electrolytes can seep from the damaged areas. A person who has SJS is very susceptible to infections at the sites of damaged tissues which are the common cause of death. A patient case study of SJS after receiving phenytoin for epilepsy is discussed in detail. The SJS reaction probability evaluated by the Naranjo’s algorithm was considered “probable” regarding phenytoin exposure.

Keywords: phenytoin, Stevens-Johnson syndrome, case report

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ อายุ 23 ปี น้ำหนัก 46 กิโลกรัม ส่วนสูง 155 เซนติเมตร อาชีพรับจ้าง เข้ารับการรักษาตัววันที่ 6/10/57 (17.10 น.) ในแผนกอายุรกรรมหญิง โรงพยาบาลประจำจังหวัดแห่งหนึ่ง ด้วยอาการชักเกร็ง กระตุกทั้งตัว ทุกชั่วโมง ชักเกร็งครั้งละ 30 วินาที ระหว่างชักไม่รู้สึกตัว หลังชักมีอาการซึมลง จากนั้นรู้สึกตัวดี อีกทั้งมีไข้ เจ็บคอ และผื่นเต็มตัว

ประวัติความเจ็บป่วยในอดีต: เดือนครึ่งก่อนหน้า (29/8/57) มีอาการชักเกร็งทั้งตัว ระหว่างชัก เรียกไม่รู้สึกตัว แพทย์วินิจฉัยโรคลมชัก (epilepsy) ได้ยา Dilantin® (phenytoin 100 mg) 3 tab hs, vitamin B complex 1x3 pc, folic acid (5 mg) 1x1 pc, diazepam (2) 1x1 hs หลังจากนั้นไม่ชักอีก

ประวัติความเจ็บป่วยปัจจุบัน: 7 วันก่อนหน้า มีไข้สูง ไอ เจ็บคอ (มีอาการนี้ 2 - 3 วันก่อนมีผื่น) แล้วเริ่มมีผื่นขึ้นตามตัว ตั้งแต่เริ่มมีไข้ผู้ป่วยหยุดรับประทานฟีไนตอย (phenytoin) ทำให้มีอาการชักบ่อยขึ้น (ก่อนการหยุดรับประทาน phenytoin ผู้ป่วยมีประวัติรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ และรับประทานยาผิด คือ รับประทาน phenytoin (100) 1 tab hs ญาติจึงพาไปพบแพทย์ที่คลินิกแห่งหนึ่ง ด้วยอาการไข้และผื่น ได้ยาฉีดแก้ผื่น และยาเม็ดสีเหลืองเล็กมารับประทาน หลังจากนั้นผื่นมีมากขึ้นจนเต็มตัว (ญาติผู้ป่วยบอกว่ามีผื่นก่อนไปพบแพทย์ที่คลินิก)

3 วันก่อนหน้า มีชักเกร็งทั้งตัวครั้งละ 30 วินาที ระหว่างชักไม่รู้สึกตัว หลังชักมีอาการซึมลง จากนั้นรู้สึกตัวดี ชักบ่อยเกือบทุกชั่วโมง แต่ไม่ได้ไปพบแพทย์

วันนี้ (6/10/57) มีอาการชักมากขึ้น มีไข้ เจ็บคอ และผื่นเต็มตัว จึงมาโรงพยาบาล

ผู้ป่วยปฏิเสธประวัติการแพ้ยาแพ้อาหาร ปฏิเสธการสูบบุหรี่และการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ ผู้ป่วยรับประทานยาลดความอ้วนไม่ทราบชนิดและยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม เคยรับประทานยาทั้ง 2 ชนิดมาก่อนที่จะเริ่มยากันชัก ปัจจุบันยังรับประทานอยู่

การตรวจร่างกาย:

ผลตรวจร่างกายแรกรับพบ generalized maculopapular rash และ mucocutaneous at mouth and lip involvement

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ eosinophil 8% ค่าการทำงานของตับและไตปกติ

ผลตรวจระดับยา phenytoin ในเลือดในวันที่ 06/10/57 ได้เท่ากับ 1.3 mcg/mL (therapeutic level 10 - 20 mg/L)

การวินิจฉัย: แพทย์วินิจฉัย **phenytoin-induced Stevens-Johnson syndrome** โดยการรักษาระหว่างนอนโรงพยาบาลแสดงดังตารางที่ 1

รายการยาที่ได้รับกลับบ้าน (จำหน่ายออกจากโรงพยาบาลวันที่ 11/10/57)

Keppra® (levetiracetam 500 mg)	1x2 pc
Ranitidine (150 mg)	1x2 pc
Depakine® (valproic acid 500 mg)	1x2 pc
Natear®	1 drop both eyes qid
Chlorpheniramine (4 mg)	1x3 pc
Olive oil	apply affected area

การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยาอย่างเป็นระบบ

1. การวินิจฉัยผื่นแพ้ยา

ผื่นที่พบในวันที่รับแจ้งการแพ้ยา (8/10/57) มีลักษณะเป็นผื่นวงกลมราบสีแดง ตรงกลางผื่นเป็นสีเทา-ดำ (ไม่เป็นถุงน้ำ) วงผื่นมีประมาณ 2 ชั้น ซึ่งลักษณะคล้าย flat atypical target พบบริเวณลำคอ ลำตัว แขน ขา ส่วนผื่นบริเวณลำตัว เริ่มรวมกันเป็นปื้น โดยก่อนที่จะเกิดผื่นลักษณะดังกล่าวขึ้น ผู้ป่วยให้ประวัติว่ามีไข้สูง ไอ เจ็บคอ ประมาณ 2 - 3 วัน (29/9/57) แล้วจึงมีผื่น โดยผื่นในช่วงแรก ๆ (1/10/57) เป็นตุ่มแดงเล็ก ลักษณะคล้ายผื่นหัด จากนั้นผื่นลามทั่วตัวอย่างรวดเร็ว และผื่นเริ่มเปลี่ยนเป็นวงสีแดงเข้ม ตรงกลางเป็นสีคล้ำแต่ไม่เกิดเป็นถุงน้ำ โดยยังคงมีไข้สูง และเจ็บปาก (ริมฝีปาก กระพุ้งแก้ม และเพดานแข็ง) เจ็บคอ กลืนอาหารเจ็บ แต่ไม่มีอาการเจ็บตา ตาแฉะ หรือปวดข้อ ไม่มีแผลที่อวัยวะเพศ ไม่มีปัสสาวะแสบขัด ผิวหนังไม่หลุดลอก และจากการตรวจร่างกายโดยแพทย์พบว่ามีเยื่อบุช่องปากอักเสบ รอยโรคเกิดไม่เกิน 10% ของพื้นที่ผิวกาย และ Nikolsky's sign ให้ผล negative

ดังนั้น ในผู้ป่วยรายนี้มีอาการนำ (prodrome) ก่อนการเกิดผื่น คือ ไข้ ไอ เจ็บคอ จากนั้นประมาณ 2 วันจึงมีผื่น โดยผื่นที่เกิดเป็นลักษณะของ flat atypical target ผสมกับ macule without blister

ตารางที่ 1 รายการยาที่ได้รับขณะนอนโรงพยาบาล

Medication	Indication	06/10/57	07/10/57	08/10/57	09/10/57	10/10/57	11/10/57
Dilantin® (phenytoin) iv 750 mg + NSS 100 mL drip in 1 hr	Epilepsy	x					
Dilantin® (phenytoin) iv 100 mg q 8 hr		x	/ off				
chlorpheniramine 10 mg iv	Drug allergy	x					
diazepam (2) 1x1 hs	Insomnia	/	/	/	/	/	/
folic acid (5) 1x1 pc	Anemia	/	/	/	/	/	/
vitamin B complex 1x3 pc		/	/	/	/	/	/
hydroxyzine (10) 1x1 hs	Drug allergy		/	/	/	/	/
chlorpheniramine (4) 1x3 pc			/	/	/	/	/
ranitidine (150) 1x2 pc			/	/	/	/	/
Depakine® Chrono (valproic acid 500 mg) 1x2 pc	Epilepsy		/	/	/	/	/
Dexamethasone 5 mg iv q 6 hr x 5 days	Drug allergy		/	/	/	/	/
Depakine® (valproic acid 500 mg) iv + NSS 100 mL drip in 1 hr (loading dose)	Epilepsy		x				
Keppra® (levetiracetam 2g) + NSS 50 mL iv drip in 30 min (loading dose)				x			
Keppra® (levetiracetam 1g) + NSS 50 mL iv drip in 30 min q 12 hr				/	off	x	
Natear® 1 drop both eye qid	Dry eye			/	/	/	/
Keppra® (levetiracetam 1g) + NSS 50 mL iv drip in 30 min q 8 hr	Epilepsy				x		
Depakine® (valproic acid 500 mg) + NSS 50 mL iv drip in 30 min then valproic acid 1,200 mg + NSS 500 mL iv drip in 24 hrs					x		

กระจายแบบสมมาตร ลามมารวมกันบริเวณลำตัว ซึ่งจากลักษณะผื่นและอาการของผู้ป่วยมีลักษณะคล้ายผื่นแพ้ยา 3 - 4 ชนิด คือ erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) และ drug hypersensitivity syndrome (DHS) ซึ่งความแตกต่างในการวินิจฉัยดังแสดงต่อไปนี้ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง drug hypersensitivity syndrome (DHS), erythema multiforme (EM) และ Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (SJS-TEN)[1-3]

ความแตกต่าง	DHS	EM	SJS-TEN
สาเหตุ	ยา โดยเฉพาะยากันชัก	Herpes virus infection (ส่วนใหญ่), ยา	ยา (50%), SLE, HIV, cancer, vaccine
อาการนำ : ไข้ ไอ เจ็บคอ ปวดหัว ปวดข้อ	ไข้สูงนำ 1-2 วัน คงอยู่เป็นสัปดาห์แม้หยุดยา ปวดเมื่อย เจ็บคอ	มักไม่ค่อยพบ	มีอาการนำดังกล่าว และ skin tenderness
ความผิดปกติของอวัยวะภายใน	มี เช่น ตับ (increased transaminase enzyme, hepatitis), ไต (hematuria, acute renal failure)	ไม่พบ	พบไม่บ่อย
Eosinophillia	พบ (> 450-1,500 cell/μL)	ไม่พบ	ไม่พบ
ต่อมน้ำเหลืองโต	มี (พบบ่อย)	ไม่พบ	ไม่พบ
การเกิดผื่น	ผื่นเกิดเวลาใกล้เคียงกับการมีไข้	กระจายสมมาตร พบตาม แขน ขา ใบหน้า	กระจายสมมาตร มักลามมารวมกัน
ลักษณะผื่น	พบได้ตั้งแต่ exanthematous, MP, SJS, TEN	typical target lesion	flat atypical target lesion, macule with or without blister
Nikolsky's sign	Negative	Positive	Positive
ความผิดปกติของเยื่อบุเมือก	ไม่พบ	เกิด 1 ตำแหน่ง มักเกิดที่เยื่อบุช่องปาก	อาการรุนแรง เกิดกับเยื่อบุเมือก 2-3 ตำแหน่ง
พื้นที่ผิวที่เกิดผื่น	ขึ้นอยู่กับชนิดผื่นที่เกิดขึ้น	<10%	SJS <10%, SJS-TEN 10-30%, TEN >30%
ระยะเวลาที่เริ่มเกิดผื่น	1-8 สัปดาห์	1-3 สัปดาห์	2-6 สัปดาห์
ภาวะแทรกซ้อน	มักไม่พบ	มักไม่พบ	gastro-intestinal (GI) hemorrhage, renal failure, heart failure
อัตราการตาย	ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของ internal organ involvement	0%	0-50%
การสมานแผลและการเกิดแผลเป็น	ขึ้นกับชนิดผื่น	หายโดยไม่มีแผลเป็น	เกิดแผลเป็นโดยเฉพาะเยื่อบุเมือก

จากอาการของผู้ป่วยเข้ากันได้กับผื่นแพ้ 2 ชนิด คือ EM และ SJS เนื่องจากมีอาการที่เยื่อบุเมือก ไม่พบต่อมน้ำเหลืองโต ผื่นกระจายสมมาตรและเกิดผื่นน้อยกว่า 10% ของพื้นที่ผิวของร่างกาย แต่หากพิจารณาถึงการเกิด prodrome และลักษณะผื่นของผู้ป่วยที่เป็นแบบ flat atypical target lesion และ macule without blister แล้วพบว่าลักษณะดังกล่าวเข้ากันได้กับ SJS โดยลักษณะผื่นของผู้ป่วยรายนี้แสดงดังรูปที่ 1

SJS เป็นผื่นแพ้ยาที่พบไม่บ่อยในประเทศไทย (1-7:1,000,000) มักพบในผู้ใหญ่มากกว่าเด็ก และพบมากในผู้ที่ติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) ซึ่งผื่นแพ้ยาชนิดนี้มีความรุนแรง อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจนถึงขั้นเสียชีวิตได้ โดย SJS จะมีลักษณะที่คล้ายกับ EM แต่ EM มักเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ herpes virus และมีส่วนน้อยที่สัมพันธ์กับยา ส่วน SJS มีสาเหตุจากยาเป็นส่วนใหญ่ มีส่วนน้อยที่อาจเกิดจากโรค เช่น systemic lupus erythematosus (SLE), HIV, มะเร็ง หรือการได้รับวัคซีน และบางครั้งก็ไม่พบสาเหตุ[1,2] โดยร้อยละ 50 ของผู้ป่วย SJS มักมีอาการนำมาก่อน มักมีอาการคล้ายกับไข้หวัด คือ ไข้ ไอ เจ็บคอ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ซึ่งเป็นอาการที่ไม่จำเพาะและในอีก 1 - 14 วันต่อมาจึงมีผื่นขึ้น ซึ่งช่วงแรกผื่นจะคล้ายกับผื่นหัด (mobilliforme rash) ขึ้นบริเวณใบหน้า ลำคอ และลำตัว แล้วผื่นจะลามทั่วตัวอย่างรวดเร็ว ต่อมามักเป็นแบบ atypical target lesion คือ เป็นผื่นแดงจัด ตรงกลางเป็นสีดำหรือพองเป็นตุ่มน้ำ โดยอาจเป็นผื่นเรียบ (flat atypical target) หรือผื่นนูน (raised atypical target) หรืออาจมี macule with or without blister ซึ่งเป็นรอยโรคสีแดง หรือคล้ำ มักรวมตัวกันมีขนาดใหญ่ขึ้น ผิวหนังชั้นนอกมีการบวมและหลุดลอก ส่วนความผิดปกติของเยื่อบุเมือกอาจมาพร้อมหรือนำมาก่อนอาการทางผิวหนัง มักพบบริเวณเยื่อบุช่องปาก เยื่อบุตา เยื่อบุทวารหนักและเยื่อบุอวัยวะเพศ มีอาการปวดแสบปวดร้อนและการหลุดลอกของเยื่อบุเมือก ทำให้เกิดการสูญเสียน้ำและอิเล็กโทรไลต์ได้ แต่ถ้าได้รับการรักษาเร็วแผลจะหายใน 2 - 3 สัปดาห์[1,2] โดยกลไกการแพ้ยาแบบ SJS คาดว่าเกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน แต่ยังไม่สามารถสรุปกลไกได้อย่างชัดเจน[4]

2. วิเคราะห์สาเหตุจากยาที่สงสัย

การวิเคราะห์หาสาเหตุของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นว่าเกิดจากการใช้ยาหรือไม่ จะต้องพิจารณาว่าลักษณะดังกล่าวเกิดจากกลไกใด และใช้ระยะเวลานานเท่าใดจึงแสดงอาการ เพื่อหาว่ายาใดที่ผู้ป่วยใช้อยู่ในระยะเวลาที่เข้ากันได้กับ onset การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว แต่ควรคำนึงถึงสาเหตุอื่นที่อาจทำให้เกิดอาการ/อาการแสดงทางคลินิกที่คล้ายกับอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวด้วย สำหรับผู้ป่วยรายนี้สามารถพิจารณาหายาที่สงสัยจาก timeline ดังต่อไปนี้ (รูปที่ 2)

A.1

A.2

A) ผื่นบริเวณต้นแขนที่พบในวันที่ 8/10/57

B) ผื่นบริเวณต้นแขนที่พบในวันที่ 10/10/57

C) ริมฝีปากและเยื่อบุช่องปากอักเสบที่พบในวันที่ 8/10/57

D.1

D.2

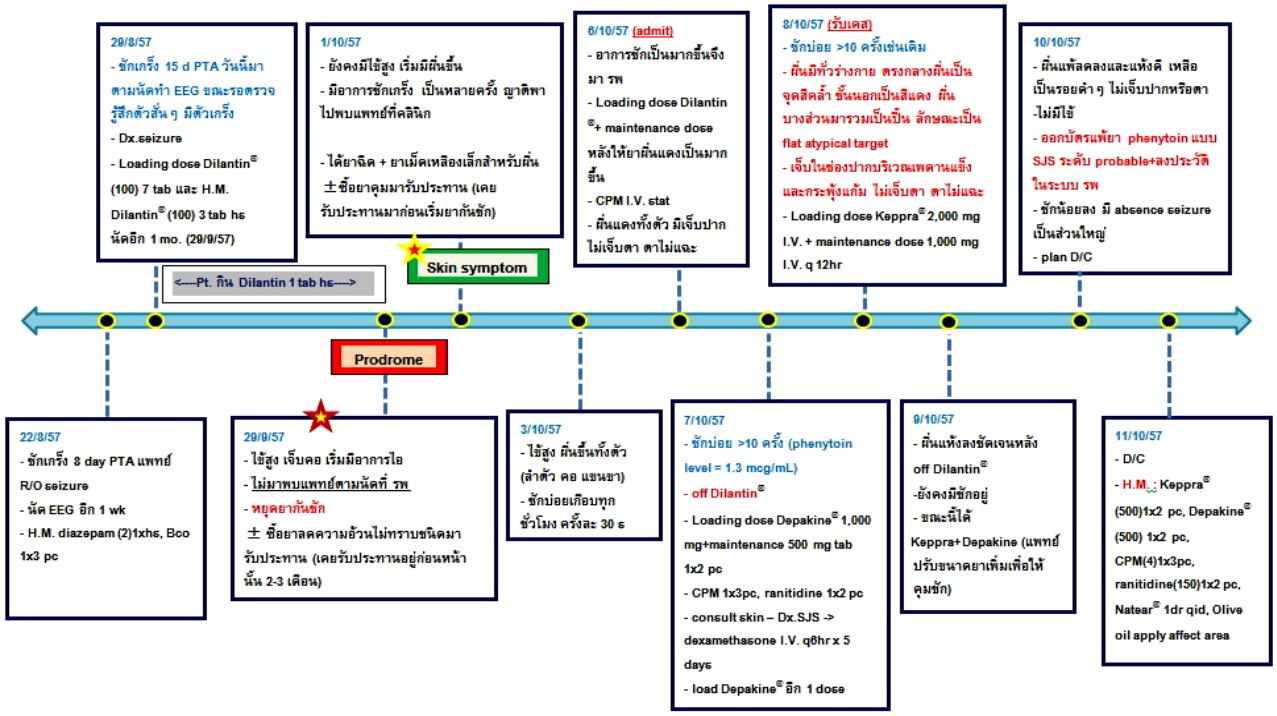
D) ผื่นบริเวณขาที่พบ D.1 วันที่ 8/10/57 D.2 วันที่ 10/10/57

E.1

E.2

E) ผื่นบริเวณแผ่นหลังที่พบ E.1 วันที่ 8/10/57 E.2 วันที่ 10/10/57

รูปที่ 1 ผื่นที่พบในผู้ป่วยแพ้ยา



รูปที่ 2 time line แสดงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วย

ผู้ป่วยรายนี้มีสาเหตุการเกิด SJS ที่สัมพันธ์กับยา เนื่องจากก่อนการเกิด SJS ผู้ป่วยรับประทานยาที่พบว่าเป็นสาเหตุในการเกิด SJS ได้คือยา phenytoin ซึ่งช่วงตั้งแต่เริ่มได้รับยาจนเกิด SJS มี onset การเกิดที่สอดคล้องกันคือ ประมาณ 4 สัปดาห์ แต่ระหว่างช่วงดังกล่าวมีการรับประทานยาลดความอ้วนไม่ทราบชนิดและยาคุมกำเนิดร่วมด้วย ซึ่งผู้ป่วยเคยรับประทานยาคุมกำเนิดและยาลดความอ้วนมาก่อนเป็นระยะเวลาหลายเดือนก่อนที่จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชัก หลังจากได้รับ phenytoin และเริ่มมีอาการนำของ SJS ผู้ป่วยได้กลับมารับประทานยาคุมกำเนิดและยาลดความอ้วนอีกครั้ง และรับประทานอยู่ประมาณ 5 วัน แล้วจึงเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ซึ่งระยะเวลาที่ใช้ยาคุมกำเนิดและยาลดความอ้วน ยังไม่เข้ากับ onset ในการเกิด SJS

วันแรกที่ผู้ป่วยเข้าโรงพยาบาลด้วยอาการชัก (6/10/57) มีการให้ loading dose Dilantin® (phenytoin) หลังจากให้ยา พบว่ามีผื่นแดงมากขึ้นกว่าเดิม และเมื่อเปลี่ยนชนิดยากันชักเป็น Keppra® และ Depakine® อาการผื่นดีขึ้น ไม่มีการพัฒนาของอาการแพ้ ผิวไม่หลุดลอก และอาการทางเยื่อบุดีขึ้น จึงสงสัยการแพ้ยาแบบ SJS จากยา phenytoin นอกจากนี้ จากรายงานอุบัติการณ์การเกิด SJS ตั้งแต่ปี 1984 - 2013 ใน 4 ประเทศในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ คือ สิงคโปร์ มาเลเซีย ฟิลิปปินส์ และไทย พบการเกิด SJS ที่สัมพันธ์กับยา phenytoin รวม 36 ราย (9%) จากทั้งหมด 409 ราย โดยพบในประเทศไทย 4 ราย[5]

3. วิเคราะห์สาเหตุอื่นที่อาจเป็นไปได้[1-2]

สาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ยาที่อาจเป็นไปได้ในการทำให้เกิด SJS หรือทำให้มีอาการ/อาการแสดงทางคลินิกที่คล้าย SJS ได้แก่ การติดเชื้อ ได้แก่ herpes, *Mycoplasma pneumonia* และ HIV โรคทางระบบภูมิคุ้มกัน เช่น SLE โรคมะเร็ง เช่น leukemia ยีนและพันธุกรรม (HLA-B* 1502) การได้รับวัคซีน และสารอื่น ๆ เช่น contrast media, ยาสมุนไพร, การสัมผัสสารเคมีอื่น ๆ[1,2] สำหรับผู้ป่วยรายนี้ การเกิด SJS ไม่สัมพันธ์กับสาเหตุอื่น ๆ ข้างต้น แต่สัมพันธ์กับระยะเวลาที่มีการใช้ยา phenytoin มาก่อน และเมื่อหยุดยา อาการค่อย ๆ ดีขึ้นตามลำดับ จึงวิเคราะห์สาเหตุการเกิด SJS ของผู้ป่วยรายนี้ว่าเกิดจากยา phenytoin

4. การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัยโดยใช้ Naranjo's algorithm

จากการประเมินโดยใช้ Naranjo's algorithm พบว่าผู้ป่วยรายนี้ได้คะแนนรวมจากการประเมินเท่ากับ 7 (ดังตารางที่ 3) นั่นคือ ผื่นแพ้ยาแบบ SJS มีความสัมพันธ์กับการใช้ยา phenytoin ในระดับ "น่าจะใช่" (probable)

ตารางที่ 3 การประเมินความสัมพันธ์ระหว่าง SJS กับยา phenytoin โดยใช้ Naranjo's algorithm

คำถาม	ผลการประเมิน		
	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ
1. เคยมีสรุปหรือรายงานปฏิกิริยานี้กับยาที่สงสัยชนิดนี้มาแล้ว	+1	0	0
2. อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นหลังจากได้รับยาที่สงสัย	+2	-1	0
3. อาการไม่พึงประสงค์ดีขึ้นเมื่อหยุดยาที่สงสัยหรือเมื่อให้ยาต้านที่เฉพาะเจาะจง	+1	0	0
4. อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นเมื่อเริ่มให้ยาที่สงสัยเข้าไปใหม่	+2	-1	0
5. ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่นนอกจากยาที่สงสัยได้	-1	+2	0
6. ปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีกเมื่อให้ยาหลอก	-1	+1	0
7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาในเลือดหรือของเหลวอื่นได้ในความเข้มข้นที่เป็นพิษ	+1	0	0
8. ปฏิกิริยารุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยา หรือลดลงเมื่อลดขนาดยา	+1	0	0
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกิริยาคล้ายกันนี้มาแล้วเมื่อได้รับยาครั้งก่อน	+1	0	0
10. อาการไม่พึงประสงค์นั้นมีหลักฐานได้รับการยืนยันโดยวิธีอื่นที่เหมาะสม	+1	0	0
รวม	**7**		

การแปลผล: คะแนน < 1 ระดับความน่าจะเป็นคือ น่าสงสัย (unlikely)
คะแนน 1-4 ระดับความน่าจะเป็นคือ อาจจะใช่ (possible)
คะแนน 5-8 ระดับความน่าจะเป็นคือ น่าจะใช่ (probable)
คะแนน ≥ 9 ระดับความน่าจะเป็นคือ ใช่แน่ (definite)

5. การสรุปผลการประเมิน บันทึกประวัติผู้ป่วยลงในเวชระเบียน การออกบัตรแพ้ยา ส่งต่อข้อมูล และให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยและญาติ

จากการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยาอย่างเป็นระบบ คาดว่าผู้ป่วยแพ้ยา phenytoin แบบ SJS ในระดับน่าจะใช่ (probable) จึงหยุดยาและไม่พิจารณาให้ยา phenytoin กับผู้ป่วยอีก เนื่องจาก SJS เป็นการแพ้ที่รุนแรงและอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ นอกจากนี้ ได้บันทึก pharmacist's note และติดสติ๊กเกอร์แพ้ยาในเวชระเบียนผู้ป่วย เพื่อส่งต่อข้อมูลให้กับแพทย์และพยาบาลที่ดูแลผู้ป่วย ลงประวัติแพ้ยาใน OPD card และลงข้อมูลการแพ้ยาในฐานข้อมูลผู้ป่วยของโรงพยาบาลเพื่อป้องกันการแพ้ยาซ้ำและออกบัตรแพ้ยา รวมถึงให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยและญาติดังต่อไปนี้

- อธิบายความสำคัญของบัตรแพ้ยา ต้องพกบัตรแพ้ยาติดตัว ต้องแจ้งแพทย์ เภสัชกร และพยาบาลทุกครั้งว่าเคยมีประวัติแพ้ยา
- แนะนำให้ผู้ป่วยจดจำชื่อยาที่แพ้ อาการเมื่อเกิดการแพ้ รวมถึงแนะนำญาติผู้ป่วย
- แนะนำเรื่องการรับประทานยาลดความอ้วนและยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม โดยไม่ควรซื้อยาลดความอ้วนมารับประทานเอง เนื่องจากเคยมีรายงานในประเทศไทย พบว่าทำให้เกิดการแพ้ชนิดรุนแรงแบบ TEN จากการรับประทานยาลดความอ้วนบางชนิด นอกจากนี้อาจมีผลเสียอื่น ๆ ต่อร่างกายจากส่วนประกอบของยาลดความอ้วนที่ไม่ทราบชนิด และอาจส่งผลต่อการชักของผู้ป่วยได้ เช่น ยาลดความอ้วนที่มีส่วนผสมของ sibutramine มีผลกดการทำงานของระบบประสาทและกระตุ้นให้เกิดการชักได้ง่าย[1] ส่วนยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมจะเกิดอันตรกิริยากับยากันชัก จะทำให้ประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดลดลง จึงควรเปลี่ยนวิธีการคุมกำเนิดเป็นวิธีอื่น เช่น ใช้ถุงยางอนามัย หรือการฉีดฮอร์โมนคุมกำเนิด (โปรเจสเตอโรน)[2]
- แนะนำเพิ่มเติมเรื่องการรับประทานยากันชักที่ถูกต้องเพื่อให้ผู้ป่วยควบคุมอาการชักได้ เนื่องจากการชักบ่อยครั้งจะส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางสมองได้

แนวทางการจัดการผู้ป่วยที่เกิด SJS

1. หยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุทันที หากได้รับยาหลายชนิดร่วมกัน ให้พิจารณาจากยาที่ผู้ป่วยได้รับล่าสุดภายใน 4 สัปดาห์ก่อนเกิดอาการ และหากผู้ป่วยมีความจำเป็นในการใช้ยาเพื่อควบคุมอาการหรือรักษาโรค ให้พิจารณาใช้ยาทางเลือกอื่นแทน โดยในกรณีของยากันชักให้พิจารณาตามรูปที่ 3 ดังนี้[2,3,5]

2. การดูแลแบบประคับประคอง[4]

การดูแลแบบประคับประคองมี แนวทางดังนี้

2.1 Fluid replacement therapy: ทดแทนน้ำและอิเล็กโทรไลต์ที่สูญเสียทางผิวหนังซึ่งมีแผลหรือมีการหลุดลอก

2.2 Nutrition supplement: ให้สารอาหารที่เพียงพอ โดยเฉพาะกลุ่มโปรตีน เพื่อสร้างผิวหนังใหม่ทดแทน

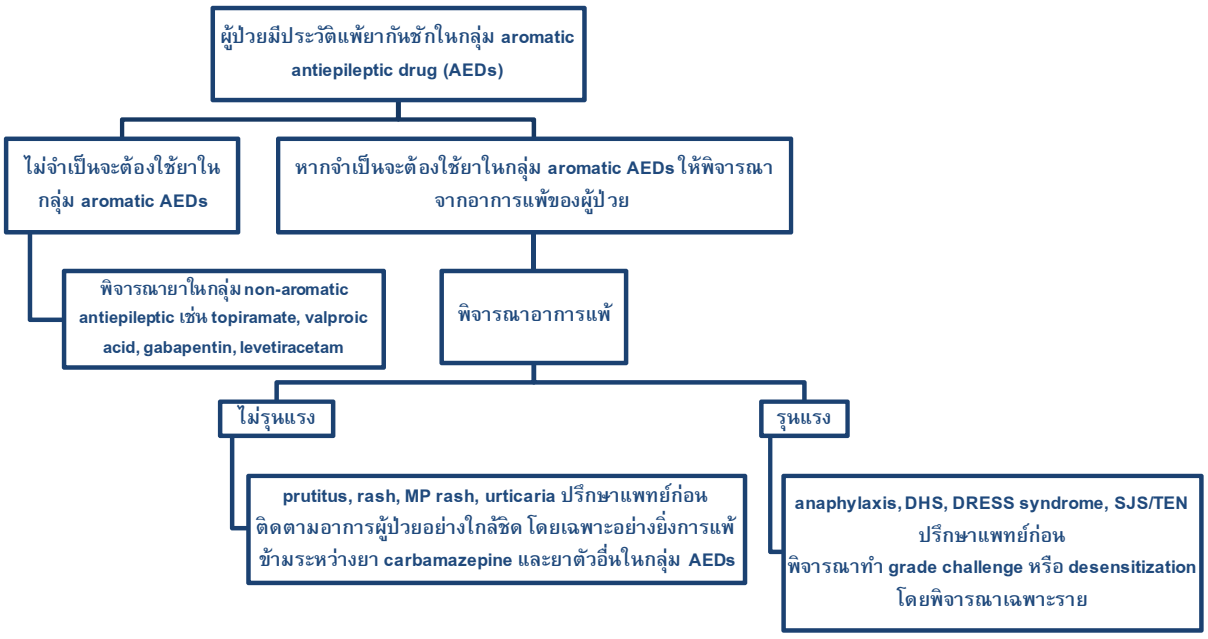
2.3 Sterile technique: เพื่อป้องกันการติดเชื้อเข้ากระแสเลือด

2.4 Wound care: ดูแลแผลที่ผิวหนังเพื่อป้องกันการติดเชื้อ

2.5 Eye care: ปรึกษาจักษุแพทย์หากการแพ้มีการอักเสบของเยื่อบุตา เพื่อป้องกันการติดเชื้อและลดการเกิดแผลที่กระจกตา

2.6 Adjunctive therapy: ให้ยาในกลุ่ม immunosuppressive หรือ immunomodulating therapy ดังนี้

การให้ยา systemic corticosteroids ยังเป็นถกเถียงกันอยู่ เนื่องจากอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนเรื่องการติดเชื้อจากการได้รับยา แต่มีการศึกษาแบบ large multicenter ในยุโรป ที่กล่าวถึงการให้ corticosteroid แบบ short course ในขนาด moderate to high dose (เช่น prednisolone 1-2 mg/kg/day เป็นเวลา 3-5 วัน) อาจให้ประโยชน์ในการรักษา โดยช่วยลดความรุนแรงและทำให้ฟื้นตัวได้เร็วขึ้น



รูปที่ 3 แนวทางการจัดการผู้ป่วยที่แพ้ยากันชัก

สำหรับยา intravenous immunoglobulin ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนที่เพียงพอในการใช้ intravenous immunoglobulin สำหรับ SJS/TEN ในการลดอัตราการเสียชีวิต หรือ ชะลอการดำเนินของโรค

ท้ายที่สุด ยา cyclosporine และ TNF-α inhibitors (infliximab และ etanercept) ให้ผลในการศึกษาขนาดเล็กในการชะลอการดำเนินของโรค แต่ยังไม่มีข้อสรุปเรื่องการนำมาใช้ทางคลินิกสำหรับ SJS/TEN

บทสรุป

ผู้ป่วยรายนี้เกิดการแพ้ยาชนิด SJS ในระดับ “น่าจะใช่” (probable) จากการใช้ phenytoin ซึ่งการแพ้ดังกล่าวจัดเป็นการแพ้ชนิดรุนแรง จะต้องหยุดการใช้ยาดังกล่าวและพิจารณาให้ยากันชักในกลุ่ม non-aromatic antiepileptic drugs ซึ่งสามารถครอบคลุมอาการชักของผู้ป่วยได้ เช่น valproic acid, levetiracetam เป็นต้น โดยเภสัชกรได้ออกบัตรแพ้ยา ส่งต่อข้อมูลการแพ้ยาของผู้ป่วยแก่บุคลากรการแพทย์อื่น ๆ ที่ดูแลผู้ป่วย และลงประวัติแพ้ยาในฐานข้อมูลโรงพยาบาลเพื่อป้องกันการแพ้ยาซ้ำต่อไป

References

1. Yothapitak J, Tragulpiankit P, editors. Adverse drug reaction volume 2: drug allergy evaluation. 4th ed. Bangkok. Pauramutha Karn Pim, 2009. (in Thai)
2. Ningsanon T, Yothapitak J, editors. Adverse drug reaction. 6th ed. Bangkok. Pauramutha Karn Pim, 2009. (in Thai)
3. UpToDate. Lexicomp, Inc. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis [Internet]. No date. (Accessed on Mar 10, 2015, at www.uptodate.com)
4. Lee HY, Martanto W, ThirunmoorthyT. Epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Southeast Asia. *Dermatol Sinica* 2013;31:217-220.
5. UpToDate. Lexicomp, Inc. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: management, prognosis, and long-term sequelae [Internet]. No date. (Accessed on 2015 Mar 10, 2015, at www.uptodate.com)