ผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยเด็ก โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

กิตติกัญญา เล็กสุนทร, พ.บ.*

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: ผื่นแพ้ยาเป็นสิ่งที่พบได้ในการทำเวชปฏิบัติและบางครั้งก็ส่งผลให้เกิดการฟ้องร้องทางกฎหมาย **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาอุบัติการณ์รูปแบบของผื่นและชนิดของยาที่เป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยเด็กโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา **ผู้ป่วยและวิธีการ:** เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง จากเวชระเบียนผู้ป่วยผื่นแพ้ยา ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2548 ถึง 30 กันยายน 2550 โดยรวบรวมข้อมูลต่าง ๆ และนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ **ผลการศึกษา:** จากจำนวนผู้ป่วยเด็ก 96,848 ราย เป็นผู้ป่วยแพ้ยา 58 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์การเกิดผื่นแพ้ยา ร้อยละ 0.06 เพศชายต่อเพศหญิงเท่ากับ 1.4:1 ช่วงอายุที่พบมากที่สุดคือ 10-15 ปี (ร้อยละ 32.8) เป็นผื่นแบบ maculopapular rash มากที่สุด (ร้อยละ 41.4) พบว่ายาปฏิชีวนะเป็นสาเหตุมากที่สุด (ร้อยละ 67.2) โดยเกิดจากยากลุ่ม penicillin มากที่สุด (ร้อยละ 37.9) ยากลุ่ม penicillin ทำให้เกิดผื่นได้หลายรูปแบบ (maculopapular rash, urticaria/angioedema, Stevens-Johnson syndrome) urticaria เป็นผื่นแพ้ยาที่ทำให้ผู้ป่วยต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลมากที่สุด (ร้อยละ 40.0) ผื่นแพ้ยาที่รุนแรงที่สุดคือ Stevens-Johnson syndrome (3 ราย) ซึ่งมีค่าเฉลี่ยของจำนวนวันที่ต้องนอนโรงพยาบาลสูงสุดเท่ากับ 5.5 วัน อาการแทรกซ้อนที่ยังต้องติดตามการรักษาต่อ หลังจากผื่นดีขึ้นแล้วคือภาวะตาแห้ง **สรุป:** ผื่นแพ้ยาเป็นสิ่งที่พบได้ไม่บ่อย แต่แพทย์จำเป็นต้องคำนึงถึงและเพื่อที่จะได้วินิจฉัยและรักษาได้อย่างทันท่วงที เพื่อลดความเสียหายที่อาจเกิดขึ้นภายหลัง

คำสำคัญ: ผื่นแพ้ยา, ยาต้านจุลชีพ

Abstract: **Drug Eruptions in Pediatric Patients at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital**

Kittikanya Leksoontorn, M.D.

Department of Pediatrics, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima 30000

Nakhon Ratch Med Bull 2008; 32 (Suppl): S28-36.

---

*กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000

Background: Drug eruptions are common medical problems and may be the cause of lawsuit in clinical context. **Objective:** To study incidence, pattern and cause of drug eruption in pediatric patients at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. **Patients & Methods:** The eligible medical records of patients with drug allergy between October 1, 2005 to September 30, 2007 were retrospectively reviewed and analyzed by descriptive statistic. **Results:** Incidence of drug eruption was 0.06%. The ratio of incidence between male and female was 1.4: 1. The age range was between 10-15 years old (32.8%). The maculopapular rash was the most common type of drug eruption (41.4%). Antimicrobial agents were the most commonly implicated medication in drug eruption (67.2%), particularly penicillin (37.9%). The penicillin group cause of various patterns of drug eruptions such as maculopapular rash, urticaria/angioedema, and Stevens-Johnson syndrome. Urticaria/angioedema was the major cause of admission in drug eruption (40.0%). Stevens-Johnson syndrome was the most severe of drug eruption (3 cases). The median of length of stay in patient who has Stevens-Johnson syndrome was 5.5 days. The "dry eye" was the complication that needs follow up by ophthalmologist. **Conclusion:** The drug eruption was rare condition, but clinician must be aware of and rapidly diagnose and give prompt treatment to prevent serious sequeles.

Key words: drug eruption, maculopapular rash, antimicrobial agents

ภูมิหลัง

ผื่นแพ้ยาเป็นปัญหาระดับนานาชาติเนื่องจากปัจจุบันมีการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยอย่างแพร่หลายเพื่อรักษาผู้ป่วยให้หายจากภาวะโรคภัยไข้เจ็บ ในขณะเดียวกันผลข้างเคียงหรืออาการแทรกซ้อนเนื่องจากการใช้ยาก็เพิ่มเป็นเงาตามตัว และขณะนี้เป็นยุคที่มีการฟ้องร้องทางกฎหมายระหว่างผู้ป่วยกับแพทย์ผู้ทำการรักษาเพิ่มขึ้นอย่างมาก ดังนั้นการวินิจฉัยที่ถูกต้องและรวดเร็วจึงเป็นสิ่งที่สำคัญอย่างยิ่ง

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction; ADR) ตามคำจำกัดความขององค์การอนามัยโลก (WHO) หมายถึงปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น โดยมิได้ตั้งใจและเป็นอันตรายต่อมนุษย์อันเกิดจากการใช้ยา และเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติเพื่อป้องกัน วินิจฉัยรักษาหรือเปลี่ยนแปลงการทำงานของร่างกาย โดยไม่รวมปฏิกิริยาจากการใช้ยาเกินขนาด โดยตั้งใจและไม่ตั้งใจ และการใช้ยาผิดวิธี

อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากยาหรือผื่นแพ้ยา เป็นข้อมูลที่สำคัญมากในการช่วยการวินิจฉัยและระวังในการใช้ยาต่อไปในอนาคต ปัจจุบันมีผู้ศึกษาและรายงานอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างมากมาย รายงานของ Leape และคณะ[1] ศึกษาผู้ป่วยทั้งหมดกว่า 30,000 ราย จากทุกแผนก พบมีอุบัติการณ์ของผื่นแพ้ยาประมาณร้อยละ 3.7

สำหรับในประเทศไทย ศรัญญา ไตรรัตน์เกยูร และคณะ[2] ทำการศึกษาผื่นแพ้ยาของผู้ป่วยเด็กที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี พบอุบัติการณ์การเกิดผื่นแพ้ยา ร้อยละ 0.027 และสมศักดิ์ โล่ห์เลขา และคณะ[3] ได้ทำโครงการเฝ้าระวังปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาในผู้ป่วยเด็ก พบว่ามีผู้ป่วยเด็กเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา ร้อยละ 11.5 โดยร้อยละ 63.0 เกิดจากยาต้านจุลชีพ และอาการที่พบบ่อยที่สุดคือ ผื่นที่ผิวหนัง (ร้อยละ 34.4) และระบบทางเดินอาหาร (ร้อยละ 25.2)

การวินิจฉัยผื่นแพ้ยาให้ได้อย่างถูกต้องมีหลักการที่สำคัญที่สุด คือ การซักประวัติอย่างละเอียด ชนิดของยาที่รับประทานมาก่อนอย่างน้อย 1-2 สัปดาห์ และโรคที่เป็นอยู่ที่ทำให้ต้องรับประทานยา ประกอบกับการ

ตรวจร่างกายโดยเฉพาะระบบผิวหนัง ดูลักษณะการกระจายของผื่น ในบางรายที่ไม่สามารถวินิจฉัยได้แน่นอน อาจต้องส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ การทดสอบทางผิวหนัง การ de-challenge หรือการ re-challenge การวินิจฉัยผื่นแพ้ยาบางครั้งทำได้ยาก โดยเฉพาะเมื่อมีการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน อีกทั้งต้องพิจารณาจากข้อมูลที่มีอยู่ว่ายาชนิดใดมีโอกาสทำให้เกิดผื่นมากที่สุด ผื่นบางชนิด เช่น maculopapular rash ยังอาจเกิดจากการติดเชื้อไวรัสหรือแบคทีเรียได้ด้วย โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็กทำให้การวินิจฉัยการแพ้ยายากยิ่งขึ้น นอกจากนั้นผื่นแพ้ยาที่เกิดจากยากลุ่มหนึ่งอาจทำให้เกิดผื่นได้หลายรูปแบบ เช่น penicillin อาจทำให้เกิด maculopapular rash, urticaria, Stevens-Johnson syndrome (SJS), และ toxic epidermal necrolysis (TEN)[4,5] เนื่องจากในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ยังไม่มีผู้ที่ทำการศึกษาเรื่องผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยเด็กมาก่อน การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงอุบัติการณ์ผื่นแพ้ยาของผู้ป่วยเด็ก และศึกษาถึงลักษณะของการเกิดผื่นแพ้ยา ชนิดของยา และกลุ่มยาที่เป็นสาเหตุ และศึกษาถึงสาเหตุของผื่นแพ้ยาระดับรุนแรง

ผู้ป่วยและวิธีการ

ศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยและแฟ้มประวัติผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2548 ถึง 30 กันยายน 2550 จากฐานข้อมูลทางคอมพิวเตอร์ โดยใช้ ICD 10 รหัสโรค L260 Exfoliative dermatitis, L270 Generalized skin eruption to drugs and medicament, L432 Lichenoid drug reaction, L500 Allergic urticaria, L501 Idiopathic urticaria, L509 Urticaria, unspecified, L510 Nonbullous erythema multiforme, L511 Bullous erythema multiforme (Stevens-Johnson syndrome), L512 Toxic epidermal necrolysis, L518 Other erythema multiforme, L519 Erythema multiforme, unspecified, L520 Erythema nodosum, L539 Erythema, L560 Drug phototoxic response, L561 Drug photoallergic response, T782 Anaphylaxis, และ T887 unspecified adverse effect of drug or medicament ซึ่งผู้ป่วยทุกรายได้รับการประเมินจากอาจารย์แพทย์ของกลุ่มงานกุมารเวชกรรม บันทึกข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับ อายุ เพศ ช่วงเวลาในการนอนรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล (length of stay, LOS) และข้อมูลเกี่ยวกับการแพ้ยา ได้แก่ ยาที่เป็นสาเหตุ ลักษณะอาการ/ชนิดของผื่นแพ้ยา

ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยา ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นผื่นแพ้ยาทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2548 ถึงวันที่ 30 กันยายน 2550 มีจำนวนทั้งสิ้น 58 ราย จากจำนวนผู้ป่วยที่สงสัยว่าอาจจะเป็นผื่นแพ้ยาจำนวน 416 ราย จากจำนวนผู้ป่วยเด็กทั้งหมด 96,848 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์การเกิดผื่นแพ้ยาร้อยละ 0.06 โดยเมื่อศึกษาเกี่ยวกับเพศที่เกิดการแพ้ยา พบว่าเกิดการแพ้ยาในเพศชายมากกว่าเพศหญิง โดยพบว่าเป็นเพศชาย 34 ราย (ร้อยละ 58.6) เพศหญิง 24 ราย

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นผื่นแพ้ยา (n = 58)

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	34 (58.6)
หญิง	24 (41.4)
อายุ	
แรกเกิด-1 เดือน	0 (0)
>1 เดือน-1 ปี	6 (10.3)
>1 ปี-5 ปี	18 (31.0)
>5 ปี-10 ปี	15 (25.9)
>10 ปี-15 ปี	19 (32.8)

(ร้อยละ 41.4) และเมื่อศึกษาถึงกลุ่มอายุที่เกิดการแพ้ยา พบว่ากลุ่มอายุที่พบมากที่สุดคือ 10-15 ปี จำนวน 19 ราย (ร้อยละ 32.8) รองลงมาคือ กลุ่มอายุ 1 ถึง 5 ปี จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 31.0) และไม่พบอาการแพ้ยาในผู้ป่วยอายุแรกเกิดถึง 1 เดือน (ตารางที่ 1)

รูปแบบของผื่นแพ้ยา เนื่องจากอาการแสดงทางผิวหนังของผื่นแพ้ยามีได้หลากหลายมากกว่า 10 รูปแบบ จากการศึกษานี้พบว่า ผื่นแพ้ยาที่เกิดขึ้นมีทั้งสิ้น 6 รูปแบบ โดยรูปแบบที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรก คือ maculopapular rash จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 41.4) รองลงมาคือ urticaria/angioedema จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 36.3) และ Stevens-Johnson syndrome จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 13.8) (ตารางที่ 2)

กลุ่มยาที่เป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยา เนื่องจากยาที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดผื่นแพ้ยามีมากมาย การศึกษานี้ได้จัดแบ่งกลุ่มยาที่ก่อให้เกิดอาการแสดงทางผิวหนังออกเป็น 6 กลุ่ม คือ กลุ่มยาปฏิชีวนะ กลุ่มยากันชัก กลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) กลุ่มยาแก้ปวดลดไข้ กลุ่มยาเคมีบำบัด และยากลุ่มอื่น ๆ โดยศึกษาในภาพรวมของผู้ป่วยทั้งหมด และแยกตามกลุ่มผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน จากการศึกษาพบว่ากลุ่มยาปฏิชีวนะเป็นสาเหตุของการเกิดผื่นแพ้ยามากที่สุดถึง 39 ราย

ตารางที่ 2 จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยกับชนิดของผื่นแพ้ยาแบบต่าง ๆ

ชนิดของผื่นแพ้ยา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
Maculopapular rash	24 (41.4)
Urticaria and angioedema	21 (36.3)
Stevens-Johnson syndrome	8 (13.8)
Anaphylaxis with rash	2 (3.4)
Exfoliative dermatitis	2 (3.4)
Fixed drug eruption	1 (1.7)

ตารางที่ 3 จำนวนและร้อยละของการเกิดผื่นแพ้ยาจำแนกตามกลุ่มยา/ชนิดยาที่เป็นสาเหตุ

กลุ่มยาที่เป็นสาเหตุ	ผู้ป่วยนอก จำนวน (ร้อยละ)	ผู้ป่วยใน จำนวน (ร้อยละ)	รวม จำนวน (ร้อยละ)
ยาปฏิชีวนะ (n = 39)			
Penicillins	7 (28.0)	15 (45.6)	22 (37.9)
Cephalosporins	2 (8.0)	3 (9.1)	5 (8.6)
Sulfonamides	4 (16.0)	0 (0)	4 (6.9)
Quinolones	2 (8.0)	2 (6.0)	4 (6.9)
Macrolides	1 (4.0)	2 (6.0)	3 (5.2)
Tetracyclines	0 (0)	1 (3.0)	1 (1.7)
ยากันชัก (n = 7)			
Phenobarbital	5 (20.0)	2 (6.0)	7 (12.1)
NSAIDs (n = 1)			
Ibuprofen	0 (0)	1 (3.0)	1 (1.7)
ยาแก้ปวด/ลดไข้ (n = 3)			
Paracetamol	0 (0)	3 (9.0)	3 (5.2)
ยาเคมีบำบัด (n = 2)			
Methotrexate	2 (8.0)	0 (0)	2 (3.4)
อื่นๆ (n = 6)	2 (8.0)	4 (12.0)	6 (10.4)
รวม	**25 (43.1)**	**33 (56.9)**	**58 (100.0)**

(ร้อยละ 67.3) โดยเป็นกลุ่ม penicillin 22 ราย (ร้อยละ 37.9) cephalosporin 5 ราย (ร้อยละ 8.6) sulfonamide 4 ราย (ร้อยละ 6.9) และรองลงมาเป็น กลุ่มยากันชักซึ่งยาที่เป็นสาเหตุ คือ phenobarbital จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 12.1) (ตารางที่ 3)

รูปแบบการเกิดผื่นแพ้ยา นอกจากนี้จะเห็นได้ว่ายาแต่ละชนิดสามารถทำให้เกิดผื่นได้หลายแบบ[6] ผู้วิจัยจึงได้ศึกษาถึงรูปแบบของอาการแสดงทางผิวหนังกับชนิดของกลุ่มยาที่เป็นสาเหตุ โดยการศึกษานี้พบว่ายากลุ่ม penicillin สามารถทำให้เกิดผื่นได้ 3 ลักษณะ คือ maculopapular rash, urticaria/angioedema และ Stevens-Johnson syndrome ในขณะที่กลุ่มยากันชักพบว่า ทำให้เกิดผื่น 2 ลักษณะคือ maculopapular rash และ Stevens-Johnson syndrome กลุ่มยาแก้ปวดลดไข้ ทำให้เกิดผื่นแบบ maculopapular rash และ urticaria/angioedema ในขณะที่กลุ่ม NSAIDs (ibuprofen) ทำให้เกิดผื่นแบบ urticaria/angioedema ในกลุ่มที่เป็น maculopapular rash และ urticaria/angioedema สาเหตุที่พบส่วนใหญ่เกิดจากยาต้านจุลชีพ amoxycillin (ตารางที่ 4)

ลักษณะผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยแพ้ยาที่มีอาการรุนแรง

ตารางที่ 4 รูปแบบของการเกิดผื่นแพ้ยาที่เกิดขึ้นในยาแต่ละกลุ่ม/ชนิด

ชื่อยา	Maculopapular rash	Urticaria/ angioedema	Stevens-Johnson syndrome	Anaphylaxis with rash	Exfoliative dermatitis	Fixed drug eruption	รวม
ยาต้านจุลชีพ							
Penicillin	1	1	1	-	-	-	3
Amoxycillin	11	6	-	-	-	-	17
Cloxacillin	-	2	-	-	-	-	2
Cephalexin	1	1	-	-	-	-	2
Cefuroxime	1	1	-	-	-	-	2
Ceftriaxone	-	1	-	-	-	-	1
Norfloxacin	2	2	-	-	-	-	4
Erythromycin	-	1	-	-	-	-	1
Roxithromycin	-	2	2	-	-	-	2
Cotrimoxazole	-	2	-	-	-	-	4
Tetracycline	-	-	-	-	-	1	1
ยากันชัก							
Phenobarbital	2	-	5	-	-	-	7
NSAIDs							
Ibuprofen	-	1	-	-	-	-	1
ยาลดไข้แก้ปวด							
Analgesic/Antipyretic	2	1	-	-	-	-	3
ยาเคมีบำบัด							
Methotrexate	1	-	-	-	1	-	2
อื่นๆ	3	-	-	2	1	-	6
รวม	**24**	**21**	**8**	**2**	**2**	**1**	**58**

ตารางที่ 5 ชนิดของยาเปรียบเทียบกับผื่นแพ้ยาที่รุนแรงจนต้องรับเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

ชนิดของผื่น	Penicillin (n = 7)	Cephalosporin (n = 2)	Sulfonamide (n = 4)	Norfloxacin (n = 2)	Macrolide (n = 1)	Phenobarbital (n = 5)	Methotrexate (n = 2)	อื่น ๆ (n = 2)
Maculopapular rash	1	-	-	1	-	-	1	-
Urticaria/ angioedema	5	2	1	1	1	-	-	-
Stevens-Johnson syndrome	1	-	2	-	-	5	-	-
Anaphylaxis	-	-	-	-	-	-	-	2
Exfoliative dermatitis	-	-	1	-	-	-	1	-

ความรุนแรงของผื่นแพ้ยามีตั้งแต่ เป็นผื่นคันซึ่งหายได้เองเมื่อหยุดยา หรือรุนแรงจนต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล หรือที่รุนแรงที่สุดก็อาจเสียชีวิตได้ ผู้วิจัยได้ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ถูกรับตัวเข้ารักษาในโรงพยาบาลว่าผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นแบบใดบ้าง เปรียบเทียบกับชนิดของยาที่เป็นสาเหตุ โดยจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ยาอย่างรุนแรงจนต้องเข้ารับการรักษาในโรง--พยาบาลจำนวน 25 ราย (ร้อยละ 43.1) ซึ่งพบว่าเป็น urticaria/angioedema 10 ราย (ร้อยละ 40.0) Stevens-Johnson syndrome 8 ราย (ร้อยละ 32.0) และ maculopapular rash 3 ราย (ร้อยละ 12.0) (ตารางที่ 5)

จำนวนวันที่นอนรักษาในโรงพยาบาล (LOS) เป็นตัวที่พอจะอนุมานได้ถึงความรุนแรงของโรค ที่ทำให้ผู้ป่วยต้องนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล และอาจบอกถึงความยากลำบากในการดูแลรักษาผู้ป่วยดังกล่าว ผู้วิจัยจึงได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ของผื่นแพ้ยาแต่ละลักษณะ เปรียบเทียบกับจำนวนวันที่ผู้ป่วยอยู่ในโรงพยาบาล เพื่อจะได้ทราบว่า ผื่นแพ้ยาแบบใดที่ควรจะมีการเฝ้าระวังเป็นพิเศษ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลที่ดีที่สุด และลดอาการแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ โดยการศึกษานี้พบว่าค่า median ของ LOS ของผู้ป่วยกลุ่ม Stevens-Johnson syndrome, macopapular rash, exfoliative dermatitis, urticaria/angioedema และ anaphylaxis with rash มีค่าเท่ากับ 5.5, 3.0, 2.5, 2.0 และ 1.5 วัน ตามลำดับ (ตารางที่ 6)

ผลการรักษา ในกลุ่มผู้ป่วยผื่นแพ้ยารุนแรงที่ต้องรับเข้ารักษาในโรงพยาบาล พบว่ามีผู้ป่วยที่มีอาการแทรกซ้อนที่ต้องติดตามการรักษา เฉพาะกลุ่มผู้ป่วย Stevens-Johnson syndrome มีเพียง 3 ราย (ร้อยละ 37.5) ที่มีอาการแทรกซ้อนคือมีภาวะตาแห้ง ต้องติดตามการรักษาที่แผนกจักษุ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จากผลการติดตามต่อเนื่องในระยะ 1 ปี ยังไม่พบภาวะติดกันของเยื่อบุต่าง ๆ (adhesion of mucosa)

ตารางที่ 6 ลักษณะของผื่นแพ้ยาเปรียบเทียบกับวันที่ต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล (length of stay, LOS) (n = 25)

ชนิดของผื่น	LOS (วัน) (median)
Stevens-Johnson syndrome	5.5
Maculopapular rash	3.0
Exfoliative dermatitis	2.5
Urticaria/angioedema	2.0
Anaphylaxis with rash	1.5

วิจารณ์

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนารวบรวมข้อมูลย้อนหลัง (retrospective descriptive study) โดยศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าแพ้ยา ในช่วงเวลาตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2548 ถึง 30 กันยายน 2550 โดยศึกษาจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและแฟ้มประวัติผู้ป่วยที่ต้องรับการรักษาตัวในโรงพยาบาล พบว่าจากจำนวนผู้ป่วยเด็กทั้งหมด 96,848 ราย เป็นผู้ป่วยที่สงสัยว่าอาจเป็นผื่นแพ้ยา 416 ราย พบรายงานผู้ป่วยผื่นแพ้ยาทั้งสิ้น 58 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์การเกิดผื่นแพ้ยาทั้งหมด ร้อยละ 0.06 โดยพบว่าเพศชายมีอุบัติการณ์การแพ้ยามากกว่าเพศหญิงในอัตราส่วน 1.4 : 1 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kushwaha และคณะ[6] ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก 20,310 คน ที่มาตรวจที่แผนกกุมารเวชกรรมในระยะเวลา 2 ปี พบว่าเพศชายมีอุบัติการณ์การแพ้ยามากกว่าเพศหญิงในอัตราส่วน 1.2 : 1 อายุที่พบอุบัติการณ์การแพ้ยามากที่สุดในการศึกษานี้คือ อายุ 10-15 ปี พบถึงร้อยละ 32.8 ใกล้เคียงกับช่วงอายุ 1-5 ปี พบร้อยละ 31.0 ซึ่งมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา เช่นการศึกษาผื่นแพ้ยาของผู้ป่วยเด็ก สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี[2] ซึ่งพบว่ากลุ่มอายุ 1-5 ปี มีอุบัติการณ์ผื่นแพ้ยาสูงที่สุด

ผลอันไม่พึงประสงค์จากยาที่ทำให้เกิดอาการแสดงทางผิวหนังได้หลายรูปแบบ[7] จากการศึกษานี้พบลักษณะของ maculopapular rash มากที่สุด (ร้อยละ 41.4) รองลงมาคือ urticaria/angioedema (ร้อยละ 36.3) Stenvens-Johnson syndrome (ร้อยละ 13.8) ตามลำดับ ซึ่งพบว่าไปในทางเดียวกันกับการศึกษาเกี่ยวกับผื่นแพ้ยาที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ปี พ.ศ. 2542 และ 2545[8] ซึ่งพบว่าผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยเด็ก ที่พบมากสองอันดับแรก คือ maculopapular rash ร้อยละ 44.0 และ urticaria/angioedema ร้อยละ 22.0

กลุ่มของยาที่เป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยาที่พบมากสองอันดับแรก คือ กลุ่มยาปฏิชีวนะ และกลุ่มยากันชักตามลำดับ ซึ่งกลุ่มยาปฏิชีวนะที่เป็นสาเหตุมากที่สุด คือ กลุ่ม penicillin รองลงมาคือ cephalosporin ซึ่งการศึกษาของ Ibia และคณะ[4] ก็เป็นไปในทางเดียวกันโดยพบว่า penicillin ทำให้เกิดผื่นแพ้ยามากที่สุด (ร้อยละ 42.8) รองลงมาคือ cephalosporin (ร้อยละ 11.3) และอีกสาเหตุหนึ่งที่อาจเป็นได้คือยากลุ่มนี้เป็นยากลุ่มที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย และมักเป็นยาตัวแรก ๆ ที่ใช้ในการรักษาคนไข้ ดังนั้นจึงมีโอกาสที่จะพบผื่นแพ้ยาในกลุ่มดังกล่าวมากที่สุด ส่วนยาปฏิชีวนะที่พบบ่อยเป็นอันดับถัดไปคือ sulfonamide 4 ราย เท่ากับยา quinolones 4 ราย (ร้อยละ 6.9) ซึ่งยาทั้งสองตัวนี้ใช้บ่อยในผู้ป่วยอุจจาระร่วง และ sufonamide ก็เป็นยาที่ใช้ในผู้ป่วยไซนัสอักเสบ การศึกษานี้ได้ผลสอดคล้องกับการศึกษาผื่นแพ้ยาของศรัญญา ไตรรัตน์เกยูร และคณะ[2] จากสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ที่พบว่ายาทั้ง 4 ตัวนี้เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดผื่นแพ้ยามากที่สุด 4 อันดับแรก

ยากลุ่ม penicillin ซึ่งพบว่าเป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยาในการศึกษานี้ มี 3 ชนิด คือ amoxycillin (17 ราย) penicillin (3 ราย) cloxacillin (2 ราย) ไปในทางเดียวกันการศึกษาของ Khoo และคณะ[9] ที่ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยเด็กผื่นแพ้ยาทั้งหมด 111 ราย พบว่ายาปฏิชีวนะที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดผื่นแพ้ยามากที่สุดคือกลุ่ม amoxycillin และ ampicillin ร้อยละ 59 ยากลุ่ม cephalosporin ที่ทำให้ผื่นแพ้ยามากที่สุด คือ cephalexin 3 ราย รองลงมาคือ cefuroxime เท่ากับ ceftriaxone คือชนิดละ 1 ราย

สำหรับชนิดของผื่นแพ้ยา การศึกษานี้พบว่าผื่นที่พบมากที่สุดสองอันดับแรกคือ maculopapular rash (ร้อยละ 41.4) และ urticaria/angioedema (ร้อยละ 36.3) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ ศิริเพ็ญ พัววิไล และคณะ[10] ซึ่งทำการศึกษาผื่นแพ้ยาในโรงพยาบาล 5 แห่ง เป็นเวลา 1 ปี จำนวนผู้ป่วย 212 ราย ผลการศึกษาพบว่าผื่นแพ้ยาที่พบมากที่สุดคือ maculopapular rash (ร้อยละ 55.2) และ urticaria/angioedema (ร้อยละ 8.5)

Maculopapular rash เป็นผื่นแพ้ยาที่พบมากที่สุด ซึ่งเกิดจากยาเกือบทุกกลุ่ม[11] จากการศึกษาพบว่าเกิดจากกลุ่มยาต้านจุลชีพมากที่สุดในกลุ่ม amoxicillin, และ norfloxacin ตามลำดับ ซึ่งผื่น maculopapular rash ในเด็กเป็นผื่นที่วินิจฉัยได้ค่อนข้างยากว่าเกิดจากการแพ้ยาจริงหรือไม่ หรือเกิดจากการติดเชื้อไวรัสไข้ออกผื่น (viral exanthem) ซึ่งพบมากในเด็กเช่นกัน ดังนั้นแพทย์ผู้รักษาจึงควรให้ความสำคัญกับการซักประวัติเกี่ยวกับไข้ ลักษณะของผื่นที่เกิดขึ้น ตำแหน่งของผื่นที่เริ่มขึ้น รวมถึงอาการร่วมต่าง ๆ เช่น ไอ ตาแฉะ ตาแดง น้ำมูก หรือประวัติการใช้ยาเพื่อที่จะได้การวินิจฉัยที่ถูกต้องว่าผู้ป่วยเป็นผื่นแพ้ยาจริง

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ยาจนต้องรับเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล จากการศึกษาพบว่าเป็นผู้ป่วยกลุ่ม urticaria/angioedema มากที่สุด 10 ราย (ร้อยละ 40) โดยยาที่เป็นสาเหตุของการเกิดผื่น urticaria/angioedema 3 อันดับแรก คือ penicillin (5 ราย) cephalosporin (2 ราย) sulfonamide (1 ราย) สำหรับผู้ป่วย Stevens-Johnson syndrome ซึ่งเป็นผื่นแพ้ยาที่รุนแรงมากพบว่ายาที่เป็นสาเหตุมากที่สุดในการศึกษาครั้งนี้คือ ยากันชัก phenobarbital ซึ่งพบ 5 ราย จากผู้ป่วย Stevens-Johnson syndrome 8 ราย คิดเป็น ร้อยละ 62.5 รองลงมาคือยากลุ่ม sulfonamide 2 ราย และ penicillin 1 ราย ซึ่งสอดคล้องกับรายงานการศึกษาของ Roujeau และคณะ[12]

สำหรับจำนวนวันที่นอนรักษาในโรงพยาบาล (LOS) พบว่าในผู้ป่วยผื่นแพ้ยากลุ่ม Stevens-Johnson syndrome มี median ของ LOS เฉลี่ยนานที่สุดคือ 5.5 วัน ซึ่งการที่ผู้ป่วยกลุ่ม Stevens-Johnson syndrome มี LOS นานที่สุดเป็นเพราะผื่นแพ้ยาที่เกิดขึ้นนั้นเกิดกับอวัยวะต่าง ๆ ได้หลายระบบ ได้แก่ ผิวหนัง ตา ปาก จมูก ระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินปัสสาวะ (Roujeau และคณะ)[12] ซึ่งอาการของแต่ละระบบไม่จำเป็นต้องเกิดขึ้นพร้อมกันและเมื่อเกิดขึ้นแล้ว มักจะมีอาการแทรกซ้อนต่าง ๆ ร่วมด้วยไม่ว่าจะเป็นการติดเชื้อซ้ำซ้อน ความผิดปกติสมดุลของน้ำและเกลือแร่ และการติดกันของเยื่อบุผิวต่าง ๆ เช่น ถ้าเกิดที่ตาอาจส่งผลให้เกิดแผลที่กระจกตา หรือตาบอดได้ ทำให้แพทย์ผู้ดูแลจำเป็นจะต้องให้การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างใกล้ชิดเป็นพิเศษ ก่อนที่จะเกิดอาการข้างเคียงและผลแทรกซ้อนที่อาจนำมาซึ่งการฟ้องร้องทางกฎหมายได้

ข้อเสนอแนะ

1. แพทย์ควรตระหนักถึงความเสี่ยงต่อการเกิดผื่นแพ้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพ โดยเฉพาะในกลุ่ม penicillin และยากันชัก

2. แพทย์ผู้รักษาควรให้การวินิจฉัยและให้การรักษาอย่างรีบด่วนในผู้ป่วยที่มีอาการผื่นแพ้ยา เพื่อป้องกันผลที่ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการแพ้ยาในระยะยาว ได้แก่ ภาวะกระจกตาเป็นแผล ภาวะตาแห้ง ภาวะตาบอด ภาวะติดกันของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นช่องคลอด ทวารหนัก และท่อปัสสาวะ เป็นต้น

3. ควรมีการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย หรือผู้ดูแลในการสังเกตอาการผื่นแพ้ยา เพื่อช่วยให้สามารถวินิจฉัยผื่นแพ้ยาได้ตั้งแต่ในระยะเริ่มต้น เพื่อป้องกันการเกิดผื่นแพ้ยาที่รุนแรง

สรุป

ผื่นแพ้ยาเป็นสิ่งที่พบได้ไม่บ่อย แต่แพทย์จำเป็นต้องคำนึงถึงและเพื่อที่จะได้วินิจฉัยและรักษาได้อย่างทันท่วงที เพื่อลดความเสียหายที่อาจเกิดขึ้นภายหลัง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่เวชระเบียน และศูนย์เทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสาร โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ที่ให้ความช่วยเหลือในการค้นข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. N Engl J Med 1991; 324: 377-84.
2. ศรัญญา ไตรรัตน์เกยูร, นวภรณ์ วิมลสาระวงศ์, กฤติยา สธนเสาวภาคย์. การศึกษาผื่นแพ้ยาของผู้ป่วยเด็ก. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2548; 15: 105-16.
3. สมศักดิ์ โล่ห์เลขา, วรุวรรณ ประไพตระกูล, อาภาพรรณ เฉลิมเตียรณ. ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาในเด็ก. รามาธิบดีเวชสาร 2524; 4: 107-14.
4. Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. Arch Dermatolol 2000; 136: 849-54.
5. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994; 331: 1272-85.
6. Kushwaha KP, Verma RB, Singh YD, Rathi AK. Surveillance of drug induced diseases in children. Indian J Pediatr 1994; 61: 357-65.
7. Shear NH, Knowles SR, Sullivan JR, Shapiro L. Cutaneous reaction to drugs. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. Dermatology in general medicine (Vol 1). 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 1330-7.
8. ชุติมา กรรณสูตร. อุบัติการณ์ อาการทางคลินิกและความรุนแรงของผื่นแพ้ยา ในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี. (วิทยานิพนธ์วุฒิบัตรสาขากุมารเวชศาสตร์ของแพทยสภา). กรุงเทพมหานคร: แพทยสภา; 2545.
9. Khoo BP, Giam YC. Drug eruptions in children: a review of 111 cases seen in a tertiary skin referral centre. Singapore Med J 2000; 41: 525-9.
10. Puavilai S, Noppakun N, Sitakalin C, Leenutapong V, Wattanakrai P, Nakakes A, et al. Drug eruptions at five institutes in Bangkok. J Med Assoc Thai 2005; 88: 1642-50.
11. กิตติศักดิ์ สุธรรมจริยา. Drug eruptions. ใน: ปรียา กุลละ--วณิชย์, ประวิทย์ พิศาลบุตร, บรรณาธิการ. ตำราโรคผิวหนังในเวชปฏิบัติปัจจุบัน Dermatology 2010. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: โฮลิสติก พับลิชชิ่ง; 2548. หน้า 314-23.
12. 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.