

แนวทางการติดตามและจัดการอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค

เภสัชกรหญิง สุทธิพร ภัทรชยากุล

นายแพทย์ ยุทธิชัย เกษตรเจริญ

แพทย์หญิง เพชรวรรณ พึ่งรัศมี

บทนำ

เนื้อหาของบทความจะเน้นไปในประเด็นของอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค โดยจะมีข้อมูลในรายละเอียดดังต่อไปนี้ 1) ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับอาการอันไม่พึงประสงค์แต่ละชนิด เช่น ความชุกของอาการไม่พึงประสงค์โดยเฉพาะในผู้ป่วยไทย กลไกการเกิด อาการหรืออาการแสดงที่พบบ่อย 2) แนวทางการติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์ดังกล่าว 3) แนวทางการป้องกันกรณีที่เป็นอาการอันไม่พึงประสงค์ที่สามารถป้องกันได้รวมถึงแนวทางการให้คำแนะนำหรือการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย 3) แนวทางในการจัดการเมื่อเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ขึ้นแล้ว เนื่องจากในการรักษาวัณโรคผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคหลายชนิดร่วมกัน เพื่อให้กลุ่มนี้สามารถนำไปใช้ในทางปฏิบัติได้จริงและสะดวกในการใช้ จึงขอแบ่งประเภทของอาการอันไม่พึงประสงค์ออกเป็นสองกลุ่มใหญ่คือ อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานการเกิดได้จากยาต้านวัณโรคได้หลายตัว และ อาการไม่พึงประสงค์ที่มักจะจำเพาะเจาะจงเกิดจากยาต้านวัณโรคตัวใดตัวหนึ่ง

1. อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานการเกิดได้จากยาต้านวัณโรคหลายตัว

1.1 อาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน หรือ ปวดท้องโดยไม่มีภาวะตับอักเสบร่วมด้วย

ข้อมูลทั่วไป

อาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องโดยไม่มีตับอักเสบร่วมด้วย มักเกิดในช่วงสัปดาห์แรกของการได้รับยาต้านวัณโรคโดยมักจะเกิดขึ้นตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับยามื้อแรก ผลจากการศึกษาในคนไทยเมื่อให้ยาสูตรมาตรฐานระยะสั้น (2HRZE/4HR) พบว่าผู้ป่วยเกิดอาการเหล่านี้ได้ประมาณ 5.5%- 20% (พรรณี หัสภาค และคณะ, 2536; อุไร พุ่มพุกษ์ และคณะ, 2539; เบญจวรรณ สายพันธ์ และคณะ, 2543; วิสิษฎ์ อุดมพาณิชย์ และคณะ, 2546) จากผลการศึกษาของ เบญจวรรณ สายพันธ์ และคณะ(2543) พบว่ายาที่มีรายงานบ่อยว่าทำให้เกิดอาการเหล่านี้ ได้แก่ pyrazinamide (5.8%) นอกจากนี้ยาต้านวัณโรคชนิดอื่นๆที่มีรายงานว่าทำให้เกิดอาการเหล่านี้ได้แก่ rifampicin, ethionamide, para-aminosalicylic acid (PAS),

fluoroquinolones เช่น ofloxacin, ciprofloxacin (American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America, 2003; WHO, 2003)

แนวทางการติดตามอาการไม่พึงประสงค์

- บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง เช่น แพทย์ พยาบาล เภสัชกร และ บุคลากรทางสาธารณสุขอื่นๆที่เกี่ยวข้องควรซักถามถึงอาการดังกล่าวทุกครั้งเมื่อผู้ป่วยมาพบตามนัดหรือมารับยา
- ในกรณี que ผู้ป่วยได้รับ direct observed therapy (DOT) บุคคลที่ได้รับมอบหมายให้ สังเกตการกินยาของผู้ป่วยควรถามถึงอาการดังกล่าว
- กรณี que ผู้ป่วยไม่ได้รับ direct observed therapy (DOT) ผู้ป่วยควร ได้รับแบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์และคำแนะนำในการบันทึก

แนวทางการป้องกัน และการให้คำแนะนำผู้ป่วย

- บุคลากรทางการแพทย์อธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวพร้อมคำแนะนำในการปฏิบัติตัวถ้าผู้ป่วยเกิดปัญหา ดังนี้
 - ถ้าอาการรุนแรงจนไม่สามารถกินยาได้ หรือกินแล้วอาเจียนออกมาจากจนอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับยาไม่เพียงพอ ให้ผู้ป่วยกลับมาพบบุคลากรทางการแพทย์
 - ถ้าอาการไม่รุนแรงมากและผู้ป่วยยังสามารถกินยาได้ ให้ผู้ป่วยปรับเปลี่ยนวิธีกินยาที่อาจมีผลช่วยลดอาการดังกล่าวได้ เช่น กรณี que ผู้ป่วยกินยาห่างจากมื้ออาหารแล้วเกิดอาการขึ้น ให้แก้ไขโดยกินยาใกล้กับมื้ออาหารให้มากขึ้นหรือกินยาลังอาหารทันที กรณี que ผู้ป่วยกินยาตอนกลางวันแล้วเกิดอาการขึ้นให้เปลี่ยนเป็นกินยาก่อนนอนแทน
- แนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยาหลังอาหารหรือใกล้กับมื้ออาหาร หรือรับประทานก่อนนอนตั้งแต่แรก (American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America, 2003; WHO, 2003)

แนวทางการจัดการของบุคลากรทางการแพทย์เมื่อผู้ป่วยเกิดอาการขึ้นแล้ว

- เปลี่ยนวิธีการบริหารยา โดยให้ผู้ป่วยกินยาพร้อมหรือใกล้กับมื้ออาหาร หรือ ให้ผู้ป่วยกินยาก่อนนอน(American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America, 2003; WHO, 2003)
- ให้ยาด้านอาเจียนเช่น domperidone, metoclopramide (อุไร พุ่มพฤกษ์ และคณะ, 2539:2539; เบนจววรรณ สายพันธ์ และคณะ, 2543)

- เปลี่ยนวิธีบริหารยา pyrazinamide จากการใช้ 3 เม็ดวันละครั้งเป็น 1 เม็ดวันละ 3 ครั้ง ร่วมกับการให้ยาต้านอาเจียน (วิสิทธิ์ อุดมพาณิชย์ และคณะ, 2546)

1.2 พิษต่อตับ

ข้อมูลทั่วไป

มีรายงานการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคได้บ่อย 3 ชนิด ได้แก่ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide เมื่อพิจารณาจากอาการทางคลินิกที่ผู้ป่วยมักไม่มี ผื่น ไข้ หรือการเพิ่มสูงขึ้นของเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil ร่วมด้วยกับการเกิดตับอักเสบจึงคาดว่า การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคไม่น่าจะผ่านปฏิกิริยาการแพ้ (Durand, et al., 1996) การเกิดพิษต่อตับมีความรุนแรงหลายระดับตั้งแต่ มีเฉพาะการเพิ่มสูงขึ้นของ transaminase enzyme เพียงอย่างเดียว โดยผู้ป่วยไม่มีอาการ จนถึงการเกิดจากตับอักเสบอย่างรุนแรงจนถึงขั้นตับวาย เนื่องจากยาทั้ง 3 ชนิดมักมีการใช้ร่วมกันตามแนวทางการรักษาวัณโรค ดังนั้น การประเมินความชุกของการเกิดพิษต่อตับว่าเกิดจากยาตัวใดจึงทำได้ยาก โดยทั่วไปข้อมูลจากการศึกษาแสดงความชุกของการเกิดพิษต่อตับจากการได้รับยาต้านวัณโรค isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide ร่วมกันมากกว่า 1 ตัว มีแนวโน้มจะมากกว่าการใช้ยาตัวใดตัวหนึ่งเพียงตัวเดียว (Durand et al, 1996) มีรายงานการเกิดพิษต่อตับในคนไทยเมื่อให้ยาสูตรมาตรฐานระยะสั้น (2HRZE/4HR) จากการศึกษาประมาณ 1.3- 4.5 % (อุไร พุ่มพุกษ์ และคณะ, 2539; เบญจวรรณ สายพันธ์ และคณะ, 2543; วิสิทธิ์ อุดมพาณิชย์ และคณะ, 2546) โดยเมื่อให้ยากลับเข้าไปใหม่จากการศึกษาของวิสิทธิ์ (2546)พบว่าผู้ป่วย 5 ใน 9 ราย (55.5%) ไม่มีปัญหาเรื่องตับอักเสบอีก และ ผู้ป่วย 2 ใน 9 ราย (22%) เกิดตับอักเสบซ้ำเมื่อให้ rifampicin ผู้ป่วย 2 ใน 9 ราย (22%) เกิดตับอักเสบซ้ำเมื่อได้รับ pyrazinamide

แนวทางการติดตามอาการไม่พึงประสงค์

- บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง เช่น แพทย์ พยาบาล เภสัชกร บุคลากรทางสาธารณสุขอื่นๆ ควรซักถามถึงอาการของตับอักเสบ ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้อง และมีภาวะดีซ่าน (ตัวเหลือง ตาเหลือง ปัสสาวะสีคล้ำ) ทุกครั้งเมื่อผู้ป่วยมาพบตามนัดหรือมารับยา ในกรณีของแพทย์ควรมีการตรวจร่างกายเพื่อหาอาการ และอาการแสดงของภาวะตับอักเสบ
- ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับ direct observed therapy (DOT) บุคคลที่ได้รับมอบหมายให้สังเกตการกินยาของผู้ป่วยควรถามถึงอาการของตับอักเสบ

- กรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้รับ direct observed therapy (DOT) ผู้ป่วยควรได้รับแบบบันทึกอาการ ไม่พึงประสงค์และคำแนะนำในการบันทึก
- กรณีที่ผู้ป่วยอาจมี ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดตับอักเสบ เช่น ผู้สูงอายุ ผู้มีความผิดปกติของตับ อยู่เดิมแล้ว ผู้ที่ได้รับยาหรือสารอื่น ๆ ที่มีพิษต่อตับร่วมด้วย ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ AST (SGOT) และ total bilirubin เพื่อเป็นค่า baseline ก่อนที่จะได้รับยาต้านไวรัส และ ตรวจหลังจากนั้นอีกประมาณ 4-6 สัปดาห์ หรือเมื่อมีอาการที่บ่งบอกว่าผู้ป่วยอาจเกิดตับ อักเสบ
- กรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดตับอักเสบบางปฏิบัติดังนี้
 - ปฏิบัติตามแนวทางเดียวกับกรณีที่ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดตับอักเสบ หรือ
 - ตรวจ AST และ total bilirubin เฉพาะเมื่อผู้ป่วยมีอาการที่บ่งบอกว่าอาจเกิดตับ อักเสบ

การป้องกัน และการให้คำแนะนำผู้ป่วย

- ให้คำแนะนำผู้ป่วยให้งดการดื่ม alcohol
- ให้คำแนะนำผู้ป่วยถึงอาการของตับอักเสบ ซึ่งได้แก่อาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้อง และมีภาวะดีซ่าน (ตัวเหลือง ตาเหลือง ปัสสาวะสีคล้ำ) และแนวทางการปฏิบัติ ของผู้ป่วยเมื่อเกิดอาการที่บ่งบอกว่าอาจเกิดตับอักเสบ โดยให้ผู้ป่วยหยุดยาต้านไวรัส ทั้งหมดและรีบมาโรงพยาบาล

การจัดการเมื่อผู้ป่วย เกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส

เนื่องจากการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสมีความรุนแรงหลายระดับ ดังนั้นการจัดการเมื่อ ผู้ป่วยมีอาการหรือความผิดปกติของการทำงานของตับจึงแบ่งตามความรุนแรงของอาการทาง คลินิกได้ดังนี้

- มีการเพิ่มขึ้นของ AST หรือ ALT น้อยกว่า 5 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติหรือของ baseline และผู้ป่วยไม่มีอาการของตับอักเสบซึ่งได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ดี ซ่าน (ตัวเหลือง ตาเหลือง) ร่วมด้วย หรือไม่มีการเพิ่มสูงขึ้นของ total bilirubin เกิน 2 เท่า ของค่าสูงสุดของค่าปกติร่วมด้วย ให้ยาต้านไวรัสโรคสูตรเดิมต่อไป และติดตามผู้ป่วยอย่าง ใกล้ชิด โดยนัดผู้ป่วยมาวัดระดับ AST, total bilirubin สัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง (Dossing et. al., 1996; American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America, 2003)

- มีการเพิ่มขึ้นของ AST หรือ ALT มากกว่า 5 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติหรือของ baseline โดยผู้ป่วยไม่มีอาการของตับอักเสบ หรือ มีการเพิ่มขึ้นของ AST หรือ ALT ไม่ถึง 5 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติแต่ผู้ป่วยมีอาการของตับอักเสบซึ่งได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร คีซ่าน (ตัวเหลือง ตาเหลือง) ร่วมด้วย หรือมีการเพิ่มสูงขึ้นของ total bilirubin มากกว่า 2 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติร่วมด้วย ให้หยุดยา *isoniazid pyrazinamide* และ *rifampicin* ทันที และให้ยาต้านวัณโรคตัวที่มีรายงานการเกิดพิษต่อดับ น้อย เช่น *ethambutol*, *streptomycin*, *fluoroquinolones* และปฏิบัติดังต่อไปนี้ (Dossing et. al., 1996; American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America, 2003)
 - รักษาภาวะตับอักเสบตามอาการได้แก่ให้ยารักษาอาการคลื่นไส้ อาเจียน
 - นัดผู้ป่วยมาวัดระดับ AST, total bilirubin สัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง หรือให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล
 - ถ้าผู้ป่วยหายจากภาวะตับอักเสบซึ่งได้แก่ การที่มี AST เป็นปกติหรือ มากกว่า ค่าสูงสุดของค่าปกติไม่เกิน 2 เท่าและ total bilirubin อยู่ในระดับปกติแล้วสามารถพิจารณาให้ยาทั้ง 3 กลับเข้าไปใหม่ได้ทั้งนี้เนื่องจากผลจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย บางส่วนไม่เกิดภาวะตับอักเสบเมื่อให้ยา กลับเข้าไปใหม่ มีข้อยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยมี ภาวะตับอักเสบอย่างรุนแรง (*fulminant hepatitis*) หรือตับวาย ได้แก่ผู้ป่วยที่มีภาวะ *encephalopathy*, *ascites*, *coagulopathy* ไม่ควรให้ยา กลับเข้าไปใหม่ สำหรับการให้ ยา กลับเข้าไปใหม่นั้น ควรมีการปฏิบัติอย่างระมัดระวังและมีการติดตามผู้ป่วยอย่าง ใกล้ชิดโดยการนัดผู้ป่วยมาติดตามผลที่โรงพยาบาลอย่างซ้ำไม่เกิน 1 สัปดาห์ หลังจากเริ่มให้ยา และต้องให้คำแนะนำจนผู้ป่วยเข้าใจว่าถ้าเกิดอาการที่บ่งบอกว่า อาจเกิดตับอักเสบขึ้นให้ผู้ป่วยรีบหยุดยาและกลับมาโรงพยาบาลโดยด่วน ในกรณีที่ ไม่มั่นใจว่าจะสามารถติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดได้ในลักษณะของผู้ป่วยนอกก็ควร admit ผู้ป่วยเพื่อเข้ารับการรักษาให้ยา กลับเข้าไปใหม่ในโรงพยาบาล ในปัจจุบันยังไม่มี ข้อมูลที่แน่ชัดว่าควรจะให้กลับยาเข้าไปใหม่อย่างไรดี ทั้งในแง่ที่ว่าควรค่อยๆเริ่มให้ ยาจากขนาดต่ำก่อนแล้วค่อยเพิ่มขนาดให้สูงขึ้นช้าๆ หรือ ควรให้ในขนาดปกติได้เลย รวมทั้งประเด็นของลำดับการให้ยา กลับเข้าไปใหม่ว่าควรมีลำดับอย่างไร ควรเป็นยา ตัวใดก่อน ดังนั้นในปัจจุบัน ข้อแนะนำเกี่ยวกับการให้ยา กลับเข้าไปใหม่จึงมีความ

แตกต่างกันไปแล้วแต่ว่าเป็นคำแนะนำของใคร หรือของสถาบันไหน ดังตัวอย่างที่ยกมาต่อไปนี้

วิธีที่1 (วิสิษฐ์ อุดมพาณิชย์ และคณะ, 2546)

isoniazid 100 mg (3 วัน) -> 200 mg (3 วัน) -> 300 mg (1 วัน)

ถ้าไม่มีอาการผื่นปกติให้เริ่ม rifampicin

rifampicin 300 mg (3 วัน) ->600 mg (1 วัน)

ถ้าไม่มีอาการผื่นปกติ ให้เริ่ม pyrazinamide

pyrazinamide 500 mg (2 วัน) -> 1,000 mg (2 วัน) -> 1,500 mg (2 วัน)

ถ้าไม่มีอาการผื่นปกติให้เริ่ม ethambutol

ethambutol 800 mg

กินยาทั้ง 4 ต่อไปโดยนับวันที่กินยาครบ 4 ตัวเป็นวันที่ 1 ของการรักษา

วิธีที่2 (นิธิพัฒน์ เจียรกุล, สุพจน์ พงศ์ประสพชัย, 2539)

isoniazid 50 mg (1 วัน) -> 100 mg (1 วัน) -> 200 mg (1 วัน) -> 300 mg (3 วัน)

ถ้าไม่มีอาการผื่นปกติให้เริ่ม rifampicin

rifampicin 150 mg (1 วัน) -> 300 mg (1 วัน) -> 450 mg (1 วัน) -> 600 mg (3 วัน)

ถ้าไม่มีอาการผื่นปกติให้เริ่ม pyrazinamide

pyrazinamide 250 mg (1 วัน) -> 500 mg (1 วัน) ->1,000 mg (1 วัน)-> 1,500 mg

- ตรวจ liver function test ทุก 3 วันหรือเมื่อมีอาการผื่นปกติที่บ่งบอกว่าเป็น ด้บ อักเสบ
- ถ้าให้ isoniazid และ rifampicin เข้าไปใหม่โดยไม่มีอาการผื่นปกติให้ใช้สูตร 9 เดือน
- ให้สูตรยาที่มีระยะเวลาในการให้มากกว่า 9 เดือน ถ้าไม่สามารถให้ยาตัวใดตัว หนึ่ง

วิธีที่3 (American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America, 2003)

- เริ่มจากการให้ยา rifampicin ก่อน (เนื่องจาก rifampicin มีโอกาสทำให้เกิดด้บ อักเสบน้อยกว่า isoniazid และ pyrazinamide และเป็นยาต้านวัณโรคที่มี ประสิทธิภาพสูง)

- หลังจากให้ rifampicin ไป 1 สัปดาห์ ถ้าไม่มีการเพิ่มขึ้นของ AST ให้เพิ่มยา isoniazid
- หลังจากให้ isoniazid นาน 1 สัปดาห์ถ้าไม่มีการเพิ่มขึ้นของ AST ให้เพิ่มยา pyrazinamide
- ถ้าผู้ป่วยทนต่อยา rifampicin และ isoniazid ได้ดี หลังจากให้ยากลับเข้าไปใหม่ ไม่ควรให้ยา pyrazinamide กลับเข้าไปใหม่

1.3อาการทางผิวหนังที่ไม่รุนแรง

ข้อมูลทั่วไป

อาการทางผิวหนังที่ไม่รุนแรงได้แก่การเกิดอาการคันโดยไม่มีผื่นร่วมด้วย การเกิดผื่นเพียงเล็กน้อย โดยไม่มีการอักเสบของ mucus membrane หรืออาการไข้ร่วมด้วย พบว่าความชุกของการเกิดอาการทางผิวหนังที่ไม่รุนแรงโดยรวม (ไม่แยกว่าเกิดจากยาชนิดใด)จากการศึกษาในคนไทยพบประมาณ 13.8-40%ของผู้ป่วยที่ได้รับยา (พรรณี หัสภาค และคณะ, 2536; อุไร พุ่มพุกภัย และคณะ, 2539; เบญจวรรณ สายพันธ์ และคณะ, 2543; วิศิษฎ์ อุดมพานิชย์ และคณะ, 2546)

แนวทางการติดตามอาการไม่พึงประสงค์

- บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง เช่น แพทย์ พยาบาล เภสัชกร บุคลากรทางสาธารณสุขอื่นๆ ควรซักถามถึงอาการทางผิวหนัง ทุกครั้งเมื่อผู้ป่วยมาพบตามนัดหรือมารับยา
- ในกรณี que ผู้ป่วยได้รับ direct observed therapy (DOT) บุคคลที่ได้รับมอบหมายให้ สังเกตการกินยาของผู้ป่วยควรถามถึงอาการทางผิวหนัง
- ผู้ป่วยควรได้รับแบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์และคำแนะนำในการบันทึก

การป้องกัน และการให้คำแนะนำผู้ป่วย

ให้คำแนะนำในการปฏิบัติตัวแก่ผู้ป่วยโดยให้ผู้ป่วยกินยาต่อไปเมื่อเกิดผื่นที่ไม่รุนแรง แต่ถ้าอาการผื่นหรือคันรุนแรงขึ้นให้รีบมาโรงพยาบาล

การจัดการเมื่อผู้ป่วย เกิดอาการทางผิวหนังที่ไม่รุนแรงจากยาต้านวัณโรค

(อุไร พุ่มพุกภัย และคณะ, 2539; เบญจวรรณ สายพันธ์ และคณะ, 2543; วิศิษฎ์ อุดมพานิชย์ และคณะ, 2546; American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America, 2003; WHO, 2003)

- ยังคงให้ยาต้านวัณโรคสูตรเดิมต่อไปและให้การรักษาตามอาการด้วยยา anti-histamine เช่น chlorpheniramine maleate, hydroxyzine

1.4 อาการทางผิวหนังที่รุนแรง

ข้อมูลทั่วไป

อาการทางผิวหนังที่รุนแรง เช่นการเกิดผื่นเป็นบริเวณกว้าง การเกิดผื่นโดยมีการอักเสบของ mucus membrane หรือมีไข้ร่วมด้วย ภาวะพบประมาณ 1.3 % ในผู้ป่วยที่เป็นคนไทย (เบญจวรรณ สายพันธ์ และคณะ, 2543)

แนวทางการการติดตามอาการไม่พึงประสงค์

- บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง เช่น แพทย์ พยาบาล เภสัชกร บุคลากรทางสาธารณสุขอื่นๆ ควรซักถามและตรวจดูถึงอาการทางผิวหนัง ทุกครั้งเมื่อผู้ป่วยมาพบตามนัดหรือมารับยา
- ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับ direct observed therapy (DOT) บุคคลที่ได้รับมอบหมายให้ สังเกตการกินยาของผู้ป่วยควรถามถึงอาการทางผิวหนังตรวจดูผิวหนังผู้ป่วย
- ผู้ป่วยควรได้รับแบบบันทึกอาการ ไม่พึงประสงค์และคำแนะนำในการบันทึก

การป้องกัน และการให้คำแนะนำผู้ป่วย

ให้คำแนะนำในการปฏิบัติตัวแก่ผู้ป่วยเมื่อเกิดผื่นที่รุนแรง ได้แก่ให้ผู้ป่วยหยุดยาทั้งหมดทันที และรีบมาโรงพยาบาล

การจัดการเมื่อผู้ป่วย เกิดอาการทางผิวหนังที่รุนแรงจากยาต้านวัณโรค

ให้หยุดยาทั้งหมดก่อนและรักษาผู้ป่วยตามอาการ จนผู้ป่วยหายจากการอาการนี้แล้วในผู้ป่วยบางรายอาจเริ่มให้ยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถให้ยาต้านวัณโรคต่อไปได้ (American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America, 2003; WHO, 2003)

การให้ยาลับเข้าไปใหม่ ลักษณะอาการทางผิวหนังที่อาจจะมีการพิจารณาให้ยาลับเข้าไปใหม่ได้แก่กรณีที่เป็นผื่นแบบ maculopapular rash และผู้ป่วยไม่มีการอักเสบของ mucus membrane ไม่มีผิวหนังลอก หรือเกิดตุ่มน้ำพองขึ้นมา ผู้ป่วยที่ไม่ควรให้ยาลับเข้าไปใหม่ได้แก่กรณีผู้ป่วยมีอาการทางผิวหนังอย่างรุนแรง เช่น Stevens-Johnson syndrome หรือ toxic epidermal necrolysis (TEN) หรือมีภาวะ anaphylaxis เกิดขึ้น หรือ มีผื่นร่วมกับมีอาการหน้าบวม การให้ยาลับเข้าไปใหม่ควรมีขั้นตอนการทำอย่างระมัดระวัง ในกรณีที่จะทำในผู้ป่วยที่

มีอาการทางผิวหนังอย่างรุนแรงให้ admit ผู้ป่วยและทำการให้ยากลับเข้าไปใหม่ในโรงพยาบาลตามวิธีใดวิธีหนึ่งวิธีดังต่อไปนี้

วิธีที่ 1 (American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America, 2003) เริ่มให้ยาที่ละตัวโดยให้แต่ละตัวห่างกันทุก 2-3 วัน โดยเริ่มที่ยา rifampicin ก่อน (มีรายงานการเกิดผื่นน้อย) ตามด้วย isoniazid, ethambutol และ pyrazinamide ตามลำดับ ถ้าเกิดผื่นขึ้นใหม่หลังให้ยาตัวใดให้หยุดยาด้านนั้น ถ้าให้ยาไป 3 ตัวแรกแล้วไม่เกิดผื่น ไม่ควรให้ยาตัวที่ 4

วิธีที่ 2 (Harries, et al., 1996)

ยา	Likelihood of causing a reactions	Challenge dose		
		วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3
Isoniazid	Least likely	50 mg	300 mg	300 mg
Rifampicin	↓	75 mg	300 mg	Full dose
Pyrazinamide		250 mg	1 g	Full dose
Ethambutol		100 mg	500 mg	Full dose
Streptomycin	Most likely	125 mg	500 mg	Full dose

วิธีที่ 3 (Crofton, et al., 1999)

ยา	Challenge dose	
	day 1	Day 2
Isoniazid	50 mg	300 mg
Rifampicin	75 mg	300 mg
Pyrazinamide	250 mg	1000 mg
Ethambutol	100 mg	500 mg

การทำ desensitization เมื่อทราบว่าแพ้ยาตัวใดตัวหนึ่งแน่นอนแล้ว (Crofton, et al., 1999)

การทำ desensitization ได้แก่การให้ยาแก่ผู้ป่วยเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาโดยให้ขนาดต่ำกว่าก่อนแล้วค่อยเพิ่มขนาดอย่างช้าๆ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยบางคนสามารถทนต่อยาและไม่เกิดการแพ้ขึ้นใหม่ มีการแพ้บางกรณีที่ไม่ควรทำ desensitization ได้แก่กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการทางผิวหนังอย่างรุนแรง เช่น Stevens-Johnson syndrome หรือ toxic epidermal necrolysis (TEN)

วิธีการทำ desensitization เริ่มให้ยา 1/10 ของขนาดยาปกติ แล้วค่อยๆ เพิ่มอีก 1/10 ของทุกๆ วันจนกระทั่งถึง full dose ดังตัวอย่างต่อไปนี้

วันที่	1	2	3	4	5	6
ขนาดยา/วัน	1/10 เท่าของ ขนาดปกติ	2/10 เท่าของ ขนาดปกติ	3/10 เท่าของ ขนาดปกติ	4/10 เท่าของ ขนาดปกติ	5/10 เท่าของ ขนาดปกติ	6/10 เท่าของ ขนาดปกติ
วันที่	7	8	9	10		
ขนาดยา/วัน	7/10 เท่าของ ขนาดปกติ	8/10 เท่าของ ขนาดปกติ	9/10 เท่าของ ขนาดปกติ	ขนาดปกติ		

- ในระหว่างทำ desensitization ควรให้ยาด้านวัณโรคชนิดอื่นอีก 2 ชนิดร่วมด้วย เพื่อป้องกัน
- การ desensitization ควรทำในโรงพยาบาล เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย

2. อาการไม่พึงประสงค์ที่มักจะจำเพาะเจาะจงต่อยาต้านวัณโรคตัวใดตัวหนึ่ง

2.1 ปลายประสาทอักเสบ

ข้อมูลทั่วไป

ปลายประสาทอักเสบมักเกิดจากยา isoniazid จากการศึกษาในคนไทยพบประมาณ 0.75-17.8% (พรรณี หัสภาค และคณะ, 2536; อุไร พุ่มพุกษ์ และคณะ, 2539; เบญจวรรณ สายพันธ์ และคณะ, 2543) โดยมีกลไกการเกิดคือ isoniazid ไปทำให้เกิดการขับออกของ vitamin B6 จากร่างกายมากขึ้น

แนวทางการติดตามอาการไม่พึงประสงค์

- บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง เช่น แพทย์ พยาบาล เภสัชกร บุคลากรทางสาธารณสุขอื่นๆ ควรซักถามถึงอาการปลายประสาทอักเสบทุกครั้งเมื่อผู้ป่วยมาพบตามนัดหรือมารับยา
- ในกรณี que ผู้ป่วยได้รับ direct observed therapy (DOT) บุคคลที่ได้รับมอบหมายให้ สังเกตการกินยาของผู้ป่วยควรถามถึงอาการปลายประสาทอักเสบ
- ผู้ป่วยควรได้รับแบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์และคำแนะนำในการบันทึก

การป้องกัน และการให้คำแนะนำผู้ป่วย

เพื่อป้องกันปัญหานี้ควรให้ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงว่าจะขาด vitamin B6 (เช่น ขาดสารอาหาร HIV infection, renal failure, alcoholism) กิน vitamin B6 ขนาด 25 -50 mg/วัน ควบคู่ไปกับ การใช้ยา isoniazid (American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America, 2003)

การจัดการเมื่อผู้ป่วย เกิดปลายประสาทอักเสบ

เมื่อผู้ป่วยเกิดปัญหานี้แก้ไขได้โดยการ ให้ยา vitamin B6 100 mg ต่อวัน (WHO, 2003)

2.2 การเกิดพิษต่อตา

ข้อมูลทั่วไป

การเกิดพิษต่อตามักเกิดจาก ethambutol (ดวงจันทร์ รัตนมาลัย, 2534; พรรณี หัสภาค และคณะ, 2536; อุไร พุ่มพุกษ์ และคณะ, 2539; เบญจวรรณ สายพันธ์ และคณะ, 2543; American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America, 2003; WHO, 2003) มีความเสี่ยงของการเกิดสูงถ้าผู้ป่วยได้รับยาในขนาดสูง (American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America, 2003) อาการทางคลินิกที่มีรายงานมีดังนี้คือ มองเห็นภาพไม่ชัด ตามัว ตาพร่า ไม่สามารถแยกสีแดงและเขียวได้(ตาบอดสี) หรือมีจุดบอดในการมองเห็น จากการศึกษานี้ในคนไทยพบประมาณ 1.3%-8%(ดวงจันทร์ รัตนมาลัย, 2534; พรรณี หัสภาค และคณะ, 2536; อุไร พุ่มพุกษ์ และคณะ, 2539; เบญจวรรณ สายพันธ์ และคณะ, 2543) โดยอาการที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่รายงานคือตามัว

แนวทางการติดตามอาการไม่พึงประสงค์

- ตรวจการมองเห็น และทดสอบการเกิดตาบอดสี ไว้เป็น baseline เมื่อเริ่มรักษาผู้ป่วย วันโรคด้วยยา ethambutol
- บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง เช่น แพทย์ พยาบาล เภสัชกร บุคลากรทางสาธารณสุขอื่นๆ ควรซักถามถึงการมองเห็นของผู้ป่วยทุกครั้งเมื่อผู้ป่วยมาพบตามนัด หรือมารับยา
- ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับ direct observed therapy (DOT) บุคคลที่ได้รับมอบหมายให้สังเกตการกินยาของผู้ป่วยควรถามถึงการมองเห็นของผู้ป่วย
- ผู้ป่วยควรได้รับแบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์และคำแนะนำในการบันทึก

การป้องกัน และการให้คำแนะนำผู้ป่วย

- ให้นขนาดยาให้เหมาะสมกับน้ำหนักตัวและการทำงานของไต (renal function) ของผู้ป่วย
- แนะนำให้ผู้ป่วยรีบมาโรงพยาบาลเมื่อมีความผิดปกติของการมองเห็น

การจัดการเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตา

ถ้าผู้ป่วยมีปัญหาด้านการมองเห็นและคิดว่าเนื่องจาก ethambutol ควรให้ผู้ป่วยหยุดยาทันที (ดวงจันทร์ รัตนมาลัย, 2534; WHO, 2003) และส่งผู้ป่วยไปพบจักษุแพทย์ (หากเป็นไปได้)

2.3 การเกิดพิษต่อหู

ข้อมูลทั่วไป

การเกิดพิษต่อหูมักเกิดจาก ยา streptomycin อาการที่มีรายงานได้แก่ การได้ยินลดลง หูหนวก มีปัญหาในเรื่องการทรงตัว เดินโซเซ มีน้ิธีระชะ

แนวทางการติดตามอาการไม่พึงประสงค์

- ตรวจการได้ยิน (audiogram) ไว้เป็น baseline เมื่อเริ่มรักษาผู้ป่วยวัณโรคด้วยยา streptomycin
- บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง เช่น แพทย์ พยาบาล เกษักร บุคลากรทางสาธารณสุขอื่นๆ ควรซักถามถึงการได้ยินและการทรงตัวของผู้ป่วยทุกครั้งเมื่อผู้ป่วยมาพบตามนัดหรือมารับยา
- ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับ direct observed therapy (DOT) บุคคลที่ได้รับมอบหมายให้สังเกตการกินยาของผู้ป่วยควรถามถึงการได้ยินและการทรงตัวของผู้ป่วย
- ผู้ป่วยควรได้รับแบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์และคำแนะนำในการบันทึก

การป้องกัน และการให้คำแนะนำผู้ป่วย

- ให้นขนาดยาให้เหมาะสมกับน้ำหนักตัว และ renal function ของผู้ป่วย
- แนะนำให้ผู้ป่วยรีบมาโรงพยาบาลเมื่อมีความผิดปกติของการได้ยิน หรือรู้สึกมีน้ิธีระชะผิดปกติ

การจัดการเมื่อผู้ป่วย เกิดพิษต่อหู

ถ้าผู้ป่วยมีปัญหาดังกล่าวและคิดว่าเนื่องจาก streptomycin ควรหยุดยาทันที (WHO, 2003)

2.4 อาการปวดข้อและปวดเมื่อยกล้ามเนื้อโดยไม่มีการเพิ่มขึ้นของกรด ยูริก หรือไม่เกี่ยวข้องกับการ

เป็นโรค gout

ข้อมูลทั่วไป

ในต่างประเทศมีรายงานความชุกประมาณ 40% ในผู้ป่วยที่ได้รับ pyrazinamide (American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America, 2003) ในการศึกษาในคนไทยพบประมาณ 2-10% (อุไร พุ่มพฤษ์ และคณะ, 2539; เบญจวรรณ สายพันธ์ และคณะ, 2543; วิสิษฐ์ อุดมพาณิชย์ และคณะ, 2546)

แนวทางการติดตามอาการไม่พึงประสงค์

- บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง เช่น แพทย์ พยาบาล เภสัชกร บุคลากรทางสาธารณสุขอื่นๆ ควรซักถามถึงอาการปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ ทุกครั้งเมื่อผู้ป่วยมาพบตามนัดหรือมารับยา
- ในกรณี que ผู้ป่วยได้รับ direct observed therapy (DOT) บุคคลที่ได้รับมอบหมายให้ สังเกตการกินยาของผู้ป่วยควรถามถึงอาการปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ
- ผู้ป่วยควรได้รับแบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์และคำแนะนำในการบันทึก

การป้องกัน และการให้คำแนะนำผู้ป่วย

- แนะนำให้ผู้ป่วยกินยาต่อไปและรีบมาโรงพยาบาลถ้าอาการรุนแรงขึ้น

การจัดการ

เมื่อผู้ป่วยเกิดปัญหานี้สามารถแก้ไขได้โดยการให้ยารักษาตามอาการเช่น ยา ASA (WHO, 2003) ยากลุ่ม NSAIDS เช่นยา diclofenac (วิสิษฐ์ อุดมพาณิชย์ และคณะ, 2546)

หนังสืออ้างอิง

1. กรรณิการ์ วิสุทธิธรรม, จิราลักษณ์ ผดุงสมัย และ ชูชัย ตูลาภรณ์. ผลข้างเคียงจากการรักษาวัณโรคด้วยยาเม็ด รวม 3 ขนานในผู้ป่วยวัณโรคที่มารับการตรวจรักษาที่ศูนย์วัณโรคเขต3 ชลบุรี. วารสาร วัณโรค และโรคทรวงอก 2537;15: 27-39.
2. ดวงจันทร์ รัตนมาลัย. อาการข้างเคียงจากการใช้ยา อีแอมบูทอลรักษาวัณโรค. วารสารโรคติดต่อ 2534;17:250-255.
3. เบญจวรรณ สายพันธ์, เจริญ ชูโชติถาวร, รัตนา ชัยสุขสุวรรณ. ผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาวัณโรคด้วยวิธี DOTs ในโรงพยาบาลโรคทรวงอก. วารสารโรงพยาบาลโรคทรวงอก 2543;5: 7-26.
4. พรธณี หัสภาค, สนจิตร์ พงษ์พานิช, กันยา มณีสวรรณ, พานิช ทรัพย์ทวี. บทบาทของนักวิชาการสาธารณสุขกับการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวัณโรค.วารสาร วัณโรค และโรคทรวงอก 2536;14:175-185.

5. นิธิพัฒน์ เจียรกุล, สุพจน์ พงศ์ประสพชัย. ภาวะแทรกซ้อนต่อตับจากยาต้านวัณโรค. วารสารโรงพยาบาลโรคทรวงอก 2539; 18:47-52
6. วิสิษฐ์ อุดมพาณิชย์, คาวรุ่ง ศิลาจรรย์, สมเกียรติ วงษ์ทิม, นันทชาย สิทธิพันธุ์. ผลข้างเคียงจากรักษาวัณโรคโดยสูตรมาตรฐานระยะสั้น. วารสาร วัณโรค โรคทรวงอก และเวชบำบัดวิกฤต 2546;25:29-33.
7. อุไร พุ่มพฤษย์, รัตนา ชัยสุขสุวรรณ. อาการแทรกซ้อนที่เกิดจากยาเม็ดแยกขนานรวม 4 ชนิดที่ใช้ใน 2 เดือนแรกของการรักษาวัณโรคด้วยระบบยาระยะสั้น 6 เดือน. วารสาร วัณโรค และโรคทรวงอก 2539;17:103-116.
8. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America. Treatment of Tuberculosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2003;167: 603-62.
9. Dossing M, Wilcke TR, Askgaard DS, Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11- year study. Tubercle and Lung Diseases 1996;77:335-340.
10. Durand F, Jebrak G, Pessayre D. Hepatotoxicity of Antitubercular Treatments: Rational for Monitoring Liver Status. Drug Safety 1996;15: 394-403.
11. Harries A, Maher D, Uplekar M. TB A Clinical Manual for South East Asia. WHO, 1997.
12. Management of reactions to tuberculosis drugs. In: Crofton J, Horne N, Miller F. editors. Clinical tuberculosis. 2nd eds. London: Macmilian Education LTD, 1999:186-193.
13. WHO. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes 3rd edition, 2003.

