



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง  
จากยาต้านวัณโรคกับผลการรักษาหายขาด

โดย ดร.วิลาวัณย์ ทองเรือง

มิถุนายน 2556

สัญญาเลขที่ MRG5480141

## รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการการจัดการอาหารไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง  
จากยาต้านวัณโรคกับผลการรักษาหายขาด

ดร.วิลาวัณย์ ทองเรือง  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

## บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG5480141

ชื่อโครงการ: การจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาด้านวัณโรคกับ

ผลการรักษาหายขาด

ชื่อหลักวิจัย: ดร.วิลาวัณย์ ทองเรือง ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์  
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

E-mail Address: wilawan.t@psu.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: วันที่ 15 มิถุนายน พ.ศ. 2554 ถึง วันที่ 14 มิถุนายน พ.ศ. 2556 (2 ปี)

วัตถุประสงค์: 1) ศึกษาอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง (ผื่นแพ้ยา) จากยาด้านวัณโรค; 2) ศึกษาลักษณะทางคลินิกของผื่นแพ้ยา; 3) เปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยที่หายจากผื่นแพ้ยาระหว่างวิธีการจัดการแต่ละชนิดในผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิดรุนแรงน้อยและรุนแรงปานกลาง; 4) ศึกษาวิธีการจัดการของแพทย์ในผู้ป่วยที่มีผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง; 5) ศึกษาผลการให้ยากลับเข้าไปใหม่; 6) เปรียบเทียบผลการรักษาวัณโรคระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการในแต่ละวิธีในผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงน้อยและรุนแรงปานกลาง; 7) เปรียบเทียบผลการรักษาวัณโรคระหว่างผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดผื่นแพ้ยาและไม่เกิดผื่นแพ้ยา

วิธีการศึกษา: ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการรักษาในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยาด้านวัณโรครุ่นที่ 1 เกสเซอร์ได้แนะนำความรู้เกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดได้ระหว่างการรักษา โดยเฉพาะอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังและแนะนำให้ผู้ป่วยกลับมาโรงพยาบาลทันทีเมื่อพบอาการผิดปกติ หลังจากนั้นเกสเซอร์หรือเจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรคได้ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่อาจเกิดขึ้นตั้งแต่วันแรกที่ได้รับยา โดยติดตามทุกวันในช่วง 2 สัปดาห์แรก หลังจากนั้นติดตามทุกสัปดาห์จนครบการรักษาระยะเข้มข้น เมื่อพบผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการรักษา แพทย์เป็นผู้วินิจฉัยยืนยันว่าอาการไม่พึงประสงค์นั้นเกิดจากยาด้านวัณโรคและรักษาอาการไม่พึงประสงค์นั้น เกสเซอร์บันทึกข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ ความรุนแรงของอาการ วิธีการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ ผลการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ และผลการรักษาวัณโรค

ผลการศึกษา: ระยะเวลาทั้งหมดที่ติดตามผู้ป่วยวัณโรค 700 คน จนครบการรักษาระยะเข้มข้น คือ 34,146 วัน พบผู้ป่วยผื่นแพ้ยาจำนวน 121 คน คิดเป็น cumulative incidence ร้อยละ 17.3 (95% CI 14.3-20.6) และ incidence density เท่ากับ 3.5 คน ต่อ 1000 person-day (95% CI 2.9-4.2 คน ต่อ 1000 person-day) และ เมื่อติดตามผู้ป่วยต่อจนครบการรักษาวัณโรค พบว่ามีผู้ป่วยผื่นแพ้ยาเพิ่มอีก 2 คน รวมเป็นผู้ป่วยทั้งสิ้นที่เกิดผื่นแพ้ยาจำนวน 123 คน คิดเป็น cumulative incidence ร้อยละ 17.6 (95% CI 14.6-21.0) ระดับความรุนแรงน้อย (ร้อยละ 55.3) ระดับความรุนแรงปานกลาง (ร้อยละ 39.0) และ ระดับความรุนแรงมาก (ร้อยละ 5.7)

ชนิดของผื่นได้แก่ คันโดยไม่มีผื่น (ร้อยละ 55.3), maculopapular rash (ร้อยละ 26.8), erythematous rash (ร้อยละ 10.3), urticaria (ร้อยละ 3.3), Stevens-Johnson Syndrome (ร้อยละ 3.3), erythematous papule (ร้อยละ 0.8) ระยะเวลาเฉลี่ยหลังจากได้รับยาจนเกิดผื่นแพ้ยาเท่ากับ  $11.7 \pm 14.5$  วัน วิธีการจัดการผื่นแพ้ยามี 2 วิธีคือ หยุดยาด้านวัณโรคโดยได้รับยาบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ จำนวน 108 คน (ร้อยละ 87.8) และ ไม่หยุดยาด้านวัณโรคจำนวน 15 คน (ร้อยละ 12.2) ผลการจัดการอาการผื่นแพ้ยาสำหรับผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิดรุนแรงน้อยจำนวน 68 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการโดยไม่ได้หยุดยารักษาวัณโรค ( $n=67$ ) หายจากอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 66 คน (ร้อยละ 98.5) ส่วนผู้ป่วย 1 คนที่หยุดยาด้านวัณโรคนั้น มีอาการดีขึ้น ผลการจัดการอาการผื่นแพ้ยาสำหรับผู้ที่เกิดผื่นชนิดรุนแรงปานกลาง 48 คน ผู้ที่ไม่ได้หยุดยารักษาวัณโรค ( $n=39$ ) หายจากอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 38 คน (ร้อยละ 97.4) ส่วนผู้ป่วย 9 คนที่หยุดยาด้านวัณโรคนั้น ทั้ง 9 คน (ร้อยละ 100.0) หายจากอาการไม่พึงประสงค์ ผลการจัดการอาการผื่นแพ้ยาสำหรับผู้ที่เกิดผื่นชนิดรุนแรงมากจำนวน 7 คน พบว่าผู้ที่ไม่ได้หยุดยารักษาวัณโรค ( $n=2$ ) ทุกคนหายจากอาการไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ 100.0) และผู้ที่หยุดยาด้านวัณโรคทั้ง 5 คนนั้น หายจากอาการไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ 100.0) เช่นกัน ในกลุ่มผู้ป่วย 8 คนที่หยุดยาด้านวัณโรคและมีข้อมูลการให้ยากลับเข้าไปใหม่ ผู้ป่วย 1 คนได้รับยาด้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ทุกชนิดพร้อมกัน และ ผู้ป่วย 7 คนได้รับยาด้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ที่ละชนิด (โดยค่อยๆ เพิ่มขนาดยา 5 คน และให้ขนาดยาปกติ 2 คน) โดยยาที่เริ่มให้กลับเข้าไปใหม่เป็นชนิดแรกคือ isoniazid 5 คน, rifampicin 1 คน และ ethambutol 1 คน ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 123 คน มีผลการรักษาเป็นรักษาสำเร็จร้อยละ 75.6 น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งมีผลการรักษาเป็นรักษาสำเร็จร้อยละ 76.1 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.911$ ) ผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการอาการไม่พึงประสงค์โดยการไม่หยุดยาด้านวัณโรคจำนวน 103 คน มีผลการรักษาเป็นรักษาสำเร็จร้อยละ 86.4 ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการอาการไม่พึงประสงค์โดยการหยุดยาด้านวัณโรคจำนวน 11 คน ซึ่งมีผลการรักษาเป็นรักษาสำเร็จร้อยละ 36.3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.000$ )

**สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา:** ผื่นแพ้ยาสามารถพบได้ระหว่างการรักษาวัณโรค ผื่นแพ้ยาส่วนใหญ่ที่พบเป็นผื่นชนิดรุนแรงน้อยและปานกลาง ซึ่งสามารถรักษาโดยไม่ต้องหยุดยาด้านวัณโรค แต่ต้องติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด สำหรับผื่นชนิดรุนแรงมากอาจต้องหยุดยาด้านวัณโรคเพื่อรักษาผื่น นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาผื่นแพ้ยาโดยการไม่หยุดยาด้านวัณโรคจะมีโอกาสรักษาสำเร็จมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการหยุดยาด้านวัณโรค อย่างไรก็ตามมีปัจจัยอื่นอีกมากที่มีผลต่อผลการรักษาวัณโรค สำหรับการให้ยากลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยที่หยุดยารักษาวัณโรค ควรให้กลับเข้าไปที่ละชนิดเนื่องจากทำให้ระบุนยาที่เป็นสาเหตุและสามารถเลือกสูตรยาที่เหมาะสมสำหรับรักษาวัณโรคต่อไป โดยลำดับยาที่ให้อาจเริ่มต้นด้วยยาชนิดใดก่อนก็ได้ เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่า ยาด้านวัณโรคชนิดใดเป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยามากที่สุด

**ข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคต:** ควรแยกศึกษาผื่นแพ้ยาแต่ละชนิด เนื่องจากผื่นแต่ละชนิดมีลักษณะทางคลินิกและวิธีการรักษาที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงมากมีอุบัติการณ์ต่ำมาก นอกจากนี้มีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่ต้องหยุดยาเพื่อรักษาอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่เกิดขึ้น ซึ่งทำให้มีข้อมูลจำกัดเกี่ยวกับการศึกษาวิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่และยาที่เป็นสาเหตุ ดังนั้นการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของวิธีการจัดการผื่นแพ้ยา จะต้องการจำนวนผู้ป่วยโรคจำนวนมาก ซึ่งจำเป็นต้องทำในโรงพยาบาลหลายแห่งพร้อมกัน โดยเฉพาะโรงพยาบาลขนาดใหญ่ เพื่อให้ได้จำนวนตัวอย่างมากพอที่จะตอบคำถามวิจัยได้ นอกจากนี้จะต้องใช้ระยะเวลาในการดำเนินการวิจัยเป็นระยะเวลานานมากกว่า 2 ปี เพื่อติดตามผลการรักษาโรคในผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาและต้องหยุดการรักษาโรค เนื่องจากต้องใช้สูตรยาที่ไม่ใช่สูตรยามาตรฐานและต้องใช้ยาด้านโรคติดต่อกันเป็นเวลานานอย่างน้อย 1 ปี

**คำหลัก:** ยาด้านโรค อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง อุตบัติการณ์ ลักษณะทางคลินิก วิธีการรักษา

## Abstract

---

**Project Code:** MRG5480141

**Project Title:** The effect of management of antituberculosis drug-induced cutaneous adverse drug reactions on patients' cure rate

**Investigator:** Ms. Wilawan Thongraung, Department of clinical pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University

**E-mail Address:** wilawan.t@psu.ac.th

**Project Period:** June 15, 2011 to June 14, 2013

**Objectives:** 1). To study the incidence of antituberculosis drug-induced cutaneous adverse drug reactions (antiTB-CADRs); 2). To study the clinical characteristics (type, severity, onset) of antiTB-CADRs; 3). To compare the outcome of different management methods for mild and moderate antiTB-CADRs; 4) To study management methods for severe antiTB-CADRs; 5) To study the rechallenge methods for severe antiTB-CADRs; 6). To compare TB treatment outcome between different methods for mild and moderate antiTB-CADRs; 7). To compare tuberculosis (TB) treatment outcome between patients with and without antiTB-CADRs

**Methodology:** This was a prospective study conducted in 17 hospitals of 5 provinces of lower southern Thailand. New cases of tuberculosis patients aged not less than 18 years treated with first-line antituberculosis drugs were included. Patients were excluded if 1) they had abnormal skin conditions such as itching and/or rash before they started the treatment, and 2) they could not communicate in Thai. Antituberculosis drug-induced cutaneous adverse drug reaction (antiTB-CADR) was defined as a skin reaction such as rash and/or itching occurring during the treatment without other causes. At diagnosis, patients were informed about antiTB-CADR and to visit their attending physicians immediately if they experienced any cutaneous ADR. Moreover, they were followed up everyday within the first two week, then every week until the end of intensive phase. Clinical presentations associated with antiTB-CADR, including type, onset, and severity, were recorded. Additionally, antiTB-CADR management methods and their outcomes and TB treatment outcome were also documented.

**Results:** Of the 700 TB patients included, the total followed up time for all patients until the end of intensive phase was 34,146 days and 121 patients experienced antiTB-

CADRs resulting in the cumulative incidence of 17.3% (95% CI 14.3% to 20.6%) and the incidence density of 3.5 patients per 1000 person-days (95% CI 2.9 to 4.2 patients per 1000 person-days). After the end of TB treatment, the number of patients who had antiTB-CADRs was increased to 123 patients. This caused the cumulative incidence of 17.6% (95% CI 14.6% to 21.0%) for all treatment period. The mean time since starting anti-TB drugs until cutaneous ADRs occurred was  $11.7 \pm 14.5$  day (range 1-88 days). Of 123 patients with CADRs, 55.3% of patients had only itching and 44.7% had both itching and rash. Types of rash were maculopapular rash (28.6%), erythematous rash (10.3%), urticaria (3.3%), Stevens-Johnson Syndrome (3.3%), erythematous papule (0.8%). Of 123 patients with anti-TB-induced CADRs, 55.3% were mild, 39.0% were moderate, and 5.7% were severe CADRs. For 68 patients with mild CADRs, 67 patients continued TB treatment. Of these, 66 patients (98.5%) cured their CADRs. Among a patient with mild CADRs and ceased TB treatment, his pruritus was resolved. (12.2%) patients stopped their treatment. For 48 patients with moderate CADRs, 39 patients continued TB treatment. Of these, 38 patients (97.4%) resolved their rash compared with 9 patients who had moderate CADRs and ceased TB treatment, all of their CADRs were cured. For 9 patients with severe CADRs, 7 patients discontinued TB treatment and 2 patients continued their treatment, all of them (100.0%) were resolved their CADRs symptoms. Of 7 patients who were rechallenged with antituberculosis drugs, 5 patients started with isoniazid, 2 patients started with rifampicin and 1 patient used ethambutol as the first agents. Among 123 patients with CADRs, 75.6% were successful treatment compared with 76.1 % of patients not having CADRs who were successful treatment ( $p=0.911$ ). Of 103 patients who continued TB treatment, 86.4% were successful treatment compared with 36.3 % of 11 patients with discontinuation of antituberculosis drugs who were successful treatment ( $p=0.000$ ).

**Conclusion and discussion:** Antituberculosis drug-induced cutaneous adverse drug reactions were common. However, most of them were mild or moderate CADRs which no need to discontinue TB treatment but were closely monitored, In contrast to severe antiTB-CADRs, cessation of TB treatment should be considered. To identify the causative and select the most appropriate further regimen, antituberculosis drug should be reintroduced by sequential method.

**Keywords:** Antituberculosis drugs, cutaneous adverse drug reactions (CADRs), incidence, characteristic, management

## Executive Summary

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่เป็นปัญหาสำคัญของประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก สำหรับประเทศไทยพบผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ทุกประเภท 142 คนต่อประชากรแสนคนต่อปี (estimated incidence) และพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคร้อยละ 29–74 โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้อาเจียน ปวดท้อง ปวดข้อ ชาปลายมือปลายเท้า ผื่นคัน ดีซ่าน ตับอักเสบ เป็นต้น อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ 2 ประการคืออาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง (ผื่นแพ้ยา) และตับอักเสบ ซึ่งอาจเกิดร่วมกันหรือเกิดแยกกันก็ได้ ในกรณีเกิดผื่นแพ้ยาอย่างเฉียบพลันพบอุบัติการณ์ร้อยละ 2 - 43 ซึ่งในประเทศไทยพบผื่นแพ้ยามากเป็นอันดับ 1 เมื่อเทียบกับอาการไม่พึงประสงค์ชนิดอื่น ในกรณีผู้ป่วยที่มีอาการผื่นแพ้ทางผิวหนังอย่างเฉียบพลัน อาจไม่ต้องหยุดยาด้านวัณโรคก็ได้ โดยเฉพาะในกรณีที่อาการนั้นไม่รุนแรง เช่น อาการคันโดยไม่มีผื่นร่วมด้วย ในกรณีที่เกิดผื่นบางชนิดอาจจำเป็นต้องหยุดยา และเมื่อผื่นหายจึงให้ยากลับเข้าไปใหม่ (rechallenge) การหยุดยาโดยไม่จำเป็นเมื่อเกิดผื่นแพ้ยาหรือการรักษาผื่นแพ้ยาที่ไม่เหมาะสม อาจมีผลต่อผลการรักษาวัณโรค เช่นมีผลทำให้เพิ่มอัตราขาดยา (default rate) และ ลดอัตราการรักษาหายขาด (cure rate) ได้ ดังนั้น การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง (ผื่นแพ้ยา) จากยาต้านวัณโรค, ลักษณะทางคลินิกของผื่นแพ้ยา เพื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยที่หายจากผื่นแพ้ยาระหว่างวิธีการจัดการแต่ละชนิดในผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิดรุนแรงน้อยและรุนแรงปานกลางและศึกษาวิธีการจัดการของแพทย์ในผู้ป่วยที่มีผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง เพื่อศึกษาผลการให้ยากลับเข้าไปใหม่ เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาวัณโรคระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการในแต่ละวิธีในผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงน้อยและรุนแรงปานกลาง และเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาวัณโรคระหว่างผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดผื่นแพ้ยาและไม่เกิดผื่นแพ้ยา ผลการศึกษาพบว่า ระยะเวลาทั้งหมดที่ติดตามผู้ป่วยวัณโรค 700 คน จนครบการรักษาระยะเข้มข้นคือ 34,146 วัน พบผู้ป่วยผื่นแพ้ยาจำนวน 121 คน คิดเป็น cumulative incidence ร้อยละ 17.3 (95% CI 14.3-20.6) และ incidence density เท่ากับ 3.5 คน ต่อ 1000 person-day (95% CI 2.9-4.2 คน ต่อ 1000 person-day) และ เมื่อติดตามผู้ป่วยต่อจนครบการรักษาวัณโรค พบว่ามีผู้ป่วยผื่นแพ้ยาเพิ่มอีก 2 คน รวมเป็นผู้ป่วยทั้งสิ้นที่เกิดผื่นแพ้ยาจำนวน 123 คน คิดเป็น cumulative incidence ร้อยละ 17.6 (95% CI 14.6-21.0) ระดับความรุนแรงน้อย (ร้อยละ 55.3) ระดับความรุนแรงปานกลาง (ร้อยละ 39.0) และ ระดับความรุนแรงมาก (ร้อยละ 5.7) ชนิดของผื่นได้แก่ คันโดยไม่มีผื่น (ร้อยละ 55.3), maculopapular rash (ร้อยละ 26.8), erythematous rash (ร้อยละ 10.3), urticaria (ร้อยละ 3.3), Stevens-Johnson Syndrome (ร้อยละ 3.3), erythematous papule (ร้อยละ 0.8) ระยะเวลาเฉลี่ยหลังจากได้รับยาจนเกิดผื่นแพ้ยาเท่ากับ  $11.7 \pm 14.5$  วัน วิธีการจัดการผื่นแพ้ยามี 2 วิธีคือ หยุดยาด้านวัณโรคโดยได้รับยาบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ จำนวน 108 คน (ร้อยละ 87.8) และ ไม่หยุดยาด้านวัณโรคจำนวน 15 คน (ร้อยละ 12.2) ผลการจัดการอาการผื่นแพ้ยาสำหรับผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิดรุนแรงน้อยจำนวน 68 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการโดยไม่ได้หยุดยารักษาวัณโรค ( $n=67$ ) หายจากอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 66 คน (ร้อยละ 98.5) ส่วนผู้ป่วย 1 คนที่หยุดยาด้านวัณโรคนั้น มีอาการดีขึ้น ผลการจัดการอาการผื่นแพ้ยาสำหรับผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิดรุนแรงปานกลาง 48 คน ผู้ที่ไม่ได้หยุดยารักษาวัณโรค

(n=39) หายจากอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 38 คน (ร้อยละ 97.4) ส่วนผู้ป่วย 9 คนที่หยุดยาด้านวัณโรคนั้น ทั้ง 9 คน (ร้อยละ 100.0) หายจากอาการไม่พึงประสงค์ ผลการจัดการอาการผื่นแพ้ยา สำหรับผู้ที่เกิดผื่นชนิดรุนแรงมากจำนวน 7 คน พบว่าผู้ที่ไม่ได้หยุดยารักษาวัณโรค (n=2) ทุกคนหายจากอาการไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ 100.0) และผู้ที่หยุดยาด้านวัณโรคทั้ง 5 คนนั้น หายจากอาการไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ 100.0) เช่นกัน ในกลุ่มผู้ป่วย 8 คนที่หยุดยาด้านวัณโรคและมีข้อมูลการให้ยากลับเข้าไปใหม่ ผู้ป่วย 1 คนได้รับยาด้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ทุกชนิดพร้อมกัน และ ผู้ป่วย 7 คนได้รับยาด้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ที่ละชนิด (โดยค่อยๆเพิ่มขนาดยา 5 คน และให้ขนาดยาปกติ 2 คน) โดยยาที่เริ่มให้กลับเข้าไปใหม่เป็นชนิดแรกคือ isoniazid 5 คน, rifampicin 1 คน และ ethambutol 1 คน ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 123 คน มีผลการรักษาเป็นรักษาสำเร็จร้อยละ 75.6 น้อยกว่าผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งมีผลการรักษาเป็นรักษาสำเร็จร้อยละ 76.1 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.911$ ) ผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการอาการไม่พึงประสงค์โดยการไม่หยุดยาด้านวัณโรคจำนวน 103 คน มีผลการรักษาเป็นรักษาสำเร็จร้อยละ 86.4 ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการอาการไม่พึงประสงค์โดยการหยุดยาด้านวัณโรคจำนวน 11 คน ซึ่งมีผลการรักษาเป็นรักษาสำเร็จร้อยละ 36.3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.000$ ) ดังนั้นสรุปได้ว่า ผื่นแพ้ยาส่วนใหญ่ที่พบจากยาด้านวัณโรค เป็นผื่นชนิดรุนแรงน้อยและปานกลาง ซึ่งสามารถรักษาโดยไม่ต้องหยุดยาด้านวัณโรค แต่ต้องติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด สำหรับผื่นชนิดรุนแรงมากอาจต้องหยุดยาด้านวัณโรคเพื่อรักษาผื่น นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาผื่นแพ้ยาโดยการไม่หยุดยาด้านวัณโรคจะมีโอกาสรักษาสำเร็จมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการหยุดยาด้านวัณโรค อย่างไรก็ตามมีปัจจัยอื่นอีกมากที่มีผลต่อผลการรักษาวัณโรค สำหรับการให้ยากลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยที่หยุดยารักษาวัณโรค ควรให้กลับเข้าไปที่ละชนิดเนื่องจากทำให้ระบุมยาที่เป็นสาเหตุและสามารถเลือกสูตรยาที่เหมาะสมสำหรับรักษาวัณโรคต่อไป โดยลำดับยาที่ให้อาจเริ่มต้นด้วยยาชนิดใดก่อนก็ได้ เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่า ยาด้านวัณโรคชนิดใดเป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยามากที่สุด แต่เนื่องจาก rifampicin เป็นยาที่มีความสำคัญมากในการฆ่าเชื้อวัณโรค ดังนั้นจึงอาจพิจารณาให้ยา rifampicin กลับเข้าไปก่อนเป็นลำดับแรก

## เนื้อหางานวิจัย

### 1. ความสำคัญและที่มาของปัญหา

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่เป็นปัญหาสำคัญของประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก สำหรับประเทศไทยพบผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ทุกประเภท 142 คนต่อประชากรแสนคนต่อปี (estimated incidence) วัณโรคเป็นโรคที่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ถ้าได้รับยาที่เหมาะสม ดังนั้นองค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้ประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก รวมถึงประเทศไทยใช้ระบบยามาตรฐานระยะสั้น (Standard Short Course Chemotherapy) ในการรักษาวัณโรค ระบบยานี้ประกอบด้วยยาต้านวัณโรคหลายชนิดร่วมกัน ได้แก่ isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z), ethambutol (E) และ streptomycin (S) สูตรยานี้มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษา แต่การที่ผู้ป่วยต้องได้รับยาหลายชนิดร่วมกัน จะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ง่าย

ในประเทศไทย พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคร้อยละ 29–74 โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้อาเจียน ปวดท้อง ปวดข้อ ชาปลายมือปลายเท้า ผื่นคัน ตับอักเสบ เป็นต้น อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ มีวิธีการรักษาและแก้ไขตามความรุนแรงของอาการ ได้แก่ การหยุดยาต้านวัณโรค การลดขนาดยาต้านวัณโรค การเปลี่ยนวิธีการรับประทานยา การเปลี่ยนสูตรยาต้านวัณโรค และการรักษาเพื่อบรรเทาอาการ ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอาจส่งผลทำให้ผู้ป่วยใช้ยาต้านวัณโรคไม่สม่ำเสมอ เป็นผลให้การรักษาวัณโรคไม่สำเร็จและเกิดเชื้อดื้อยาได้ อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ 2 ประการคืออาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง (ผื่นแพ้ยา) และตับอักเสบ ซึ่งอาจเกิดร่วมกันหรือเกิดแยกกันก็ได้ ในกรณีเกิดผื่นแพ้ยาอย่างเฉียบพลันพบอุบัติการณ์ร้อยละ 2 - 43 ซึ่งในประเทศไทยพบผื่นแพ้ยามากเป็นอันดับ 1 เมื่อเทียบกับอาการไม่พึงประสงค์ชนิดอื่น ในกรณีผู้ป่วยที่มีอาการผื่นแพ้ทางผิวหนังอย่างเฉียบพลัน อาจไม่ต้องหยุดยาต้านวัณโรคก็ได้โดยเฉพาะในกรณีที่อาการนั้นไม่รุนแรง เช่น อาการคันโดยไม่มีผื่นร่วมด้วย ในกรณีที่เกิดผื่นบางชนิดอาจจำเป็นต้องหยุดยา และเมื่อผื่นหายจึงให้ยากลับเข้าไปใหม่ (rechallenge) การหยุดยาโดยไม่จำเป็นเมื่อเกิดผื่นแพ้ยาหรือการรักษาผื่นแพ้ยาที่ไม่เหมาะสม อาจมีผลต่อผลการรักษาวัณโรค เช่นมีผลทำให้เพิ่มอัตราขาดยา (default rate) และ ลดอัตราการรักษาหายขาด (cure rate) ได้

อย่างไรก็ตามคำแนะนำเกี่ยวกับการจัดการผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรคเหล่านี้ ไม่ได้มาจากหลักฐานเชิงประจักษ์ (evidence based guidelines) แต่มาจากประสบการณ์และคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น และที่สำคัญอย่างยิ่งคือไม่มีการศึกษาใดที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของวิธีการจัดการผื่นแพ้ยาที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการที่ไม่รุนแรงเช่นคันแต่ไม่มีผื่น ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาผื่นแพ้ยาด้วยการจัดการ 2 วิธีในผู้ป่วยที่มีอาการผื่นรุนแรงน้อยและรุนแรงปานกลาง โดยวิธีที่ 1 คือไม่ต้องหยุดยาต้านวัณโรคร่วมกับการให้ยาบรรเทาอาการ วิธีที่ 2 คือการหยุดยาต้านวัณโรคทุกตัวร่วมกับการให้ยาบรรเทาอาการ นอกจากนี้ยังมีจุดประสงค์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดผื่นแพ้ยาและผลการรักษาวัณโรค และความสัมพันธ์ระหว่างวิธีการจัดการผื่นแพ้ยากับผลการรักษาวัณโรค ซึ่งข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้จะเป็นข้อมูลพื้นฐานที่สำคัญของประเทศไทย และจะเป็นองค์ความรู้ใหม่ที่เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ ซึ่งจะทำให้

แพทย์หรือบุคลากรสาธารณสุขที่ดูแลผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดผื่นแพ้ยา มีแนวทางที่เหมาะสมในการจัดการ ผื่นแพ้ยา นอกเหนือจากคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญที่มีอยู่แล้วในปัจจุบัน

## 2. จุดประสงค์ของการศึกษา

### 2.1 จุดประสงค์หลัก

2.1.1 เพื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยที่หายจากผื่นแพ้ยาระหว่างวิธีการจัดการแบบ ที่ 1 และแบบที่ 2 ในผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิดรุนแรงน้อยและรุนแรงปานกลาง

2.1.2 เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการแบบที่ 1 และ แบบ ที่ 2

### 1.2. จุดประสงค์รอง

2.2.1 เพื่อหาอุบัติการณ์ (cumulative incidence, incidence density) ของอาการไม่พึง ประสงค์ทางผิวหนัง (ผื่นแพ้ยา) จากยาต้านวัณโรค

2.2.2 เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกของผื่นแพ้ยา (ชนิดผื่น, ระยะเวลาหลังจากได้รับ ยาจนเกิดผื่น)

2.2.3 เพื่อศึกษาวิธีการจัดการของแพทย์ในผู้ป่วยที่มีผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงและผลการ จัดการในแต่ละวิธี

2.2.4 เพื่อศึกษาผลการให้ยากลับเข้าไปใหม่ (rechallenge)

2.2.5 เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดผื่นแพ้ยาและไม่เกิดผื่น แพ้ยา

## 3. ระเบียบวิธีวิจัย (methodology)

### 3.1. วิธีการการศึกษา (Study Design) และ สถานที่ศึกษาวิจัย (Study Setting)

รูปแบบการศึกษาคือ prospective study โดยทำการศึกษาในโรงพยาบาลสังกัดกระทรวง สาธารณสุข ในเขตภาคใต้ตอนล่าง (ได้แก่ จังหวัดสงขลา พัทลุง ตรัง ยะลา สตูล และ นครศรีธรรมราช) จำนวน 16 โรงพยาบาล และศูนย์วัณโรคที่ 12 จังหวัดยะลา รวมทั้งสิ้น 17 โรงพยาบาล

### 3.2 ประชากร และกลุ่มตัวอย่าง (Population and Sample)

เนื่องจากโครงการวิจัยนี้มีจุดประสงค์ทั้งสิ้น 7 ข้อ ดังนั้นเกณฑ์คัดเข้า และเกณฑ์คัด ออก จะขึ้นกับจุดประสงค์ของโครงการวิจัย ดังนี้

3.2.1 เกณฑ์คัดเข้า เกณฑ์คัดออก

สำหรับจุดประสงค์ที่ 2.2.1. เพื่อหาอุบัติการณ์ (cumulative incidence, incidence density) ของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง (ผื่นแพ้ยา) จากยาต้านวัณโรค

เกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรครายใหม่

- ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรครุ่นที่ 1 (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, streptomycin)
- ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
- ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันอยู่ในเขตพื้นที่หรือสามารถติดตามข้อมูลได้
- ผู้ป่วยสามารถสื่อสารได้เข้าใจ

#### เกณฑ์คัดออก (exclusion criteria)

- ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

#### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ใช้สูตรการคำนวณตัวอย่างสำหรับการประมาณค่า (sample size for estimate) โดยจากการศึกษาของวิลลาวัลย์และคณะ (unpublished data) พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาต้านวัณโรคระบบมาตรฐานที่ 1 จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบผิวหนัง เท่ากับร้อยละ 18 ( $P = 0.18$ ) และเมื่อกำหนดให้  $\alpha = 0.05$ , ค่าความคลาดเคลื่อน ( $d$ ) = 0.05 เมื่อแทนค่าในสูตรพบว่า  $n = 227$  คน ดังนั้นต้องมีผู้ป่วยวัณโรคอย่างน้อย 227 คน

**สำหรับจุดประสงค์ที่ 2.2.2.** เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกของผื่นแพ้ยา (ชนิดผื่น, ระยะเวลาหลังจากได้รับยาจนเกิดผื่น)

#### เกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria)

- ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรค
- ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
- ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันอยู่ในเขตหรือสามารถติดตามข้อมูลได้
- ผู้ป่วยสามารถสื่อสารได้เข้าใจ
- ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

#### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ใช้สูตรการคำนวณตัวอย่างสำหรับการประมาณค่า (sample size for estimate) โดยจากการศึกษาของ Marra และคณะ พบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาต้านวัณโรคระบบมาตรฐานที่ 1 เกิดผื่นแพ้ยาจำนวน 30 ราย ซึ่งเป็นผื่นชนิดไม่รุนแรง คือคันโดยไม่มีผื่นจำนวน 27 รายคิดเป็นร้อยละ 90 ( $P = 0.90$ ) เมื่อกำหนดให้  $\alpha = 0.05$ , ค่าความคลาดเคลื่อน ( $d$ ) = 0.1 เมื่อแทนค่าในสูตรพบว่า  $n = 35$  คน ดังนั้นต้องมีผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดผื่นแพ้ยาทุกชนิดอย่างน้อย 35 คน

**สำหรับจุดประสงค์ที่ 2.1.1.** เพื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยที่หายจากผื่นแพ้ยาระหว่างวิธีการจัดการแบบที่ 1 และแบบที่ 2 ในผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิดรุนแรงน้อยและรุนแรงปานกลาง

#### เกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria)

- ผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรคชนิดไม่รุนแรง และชนิดรุนแรงปานกลาง
- ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

- ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันในเขตหรือสามารถติดตามข้อมูลได้
- ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการศึกษา
- ผู้ป่วยสามารถสื่อสารได้เข้าใจ

#### เกณฑ์คัดออก (exclusion criteria)

- ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆที่ทำให้ต้องหยุดยาต้านวัณโรคเช่น ตับอักเสบ

#### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ในการคำนวณขนาดตัวอย่างต้องใช้การคำนวณตัวอย่างสำหรับการทดสอบสมมติฐาน (sample size for hypothesis testing for sample proportion ) โดยใช้ผลการศึกษาของอุไร พุ่มฤกษ์ ที่ได้เปรียบเทียบวิธีการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง 2 วิธี คือวิธีที่ 1 ให้ยาต้านวัณโรคต่อไปโดยไม่ต้องหยุดยา ร่วมกับการให้ยาต้านฮีสตามีน วิธีที่ 2 หยุดยาต้านวัณโรคทุกตัวและให้ยาต้านฮีสตามีน พบว่าวิธีที่ 1 ร้อยละของผู้ป่วยที่ผื่นหายเท่ากับ 97 ( $P_1 = 0.97$ ) และร้อยละของผู้ป่วยที่ผื่นหายจากวิธีที่ 2 เท่ากับ 83 ( $P_2 = 0.83$ ) เมื่อกำหนดให้  $\alpha = 0.05$ ,  $\beta = 0.20$ ,  $r = n_2/n_1 = 1$  ดังนั้นขนาดตัวอย่างสำหรับแต่ละกลุ่มได้เท่ากับ 69 คน

จากการคำนวณขนาดตัวอย่างทั้ง 3 จุดประสงค์ที่กล่าวมา จึงสรุปว่าขนาดตัวอย่างสำหรับการศึกษานี้คือต้องมีผู้ป่วยวัณโรครายใหม่อย่างน้อย 700 คน

### 3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูลเป็นแบบเก็บข้อมูล (ดูภาคผนวก) ที่ผู้วิจัยหลักได้สร้างขึ้นโดยอาศัยข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์ ความชุกของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาต้านวัณโรค และการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ จากนั้นจะนำแบบเก็บข้อมูลดังกล่าวไปทดลองเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยวัณโรคจำนวนอย่างน้อย 20 คน และเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดผื่นแพ้จากยาต้านวัณโรคอย่างน้อย 5 คน หลังจากนั้นนำมาปรับปรุงให้เหมาะสมต่อไป

### 3.4. ตัวแปร (Study variables)

#### 3.4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่

- อายุ
- เพศ
- ชนิดของวัณโรค
- ตำแหน่งวัณโรค
- วันที่เริ่มรักษาวัณโรค
- รูปแบบยาต้านวัณโรคที่ได้รับ
- โรคประจำตัวหรือโรคที่เป็นร่วม
- ประวัติการสัมผัสสารเคมี
- ประวัติการแพ้ยา

#### 3.4.2 ข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง

- ลักษณะผื่น
- ระดับความรุนแรงของผื่น
- ระยะเวลาหลังจากได้รับยาจนเกิดผื่น

รายละเอียดการแบ่งระดับความรุนแรงของผื่นแพ้ยา แบ่งเป็น 3 ระดับ ดังนี้

1. ระดับไม่รุนแรง คือ คันโดยไม่มีผื่น
2. ระดับรุนแรงปานกลาง คือ ผื่นที่ไม่มีอาการของอวัยวะภายในอื่นร่วมด้วย ได้แก่ maculopapular rash, urticaria ที่ไม่มีอาการของอวัยวะอื่นร่วมด้วย เป็นต้น
3. ระดับรุนแรงมาก คือ อาการทางผิวหนังที่มีอาการของอวัยวะภายในอื่นร่วมด้วย ได้แก่ maculopapular rash, urticaria, angioedema ที่มีอาการของอวัยวะภายในอื่นร่วมด้วย, exfoliative dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) เป็นต้น

#### 3.4.3 ข้อมูลวิธีการจัดการผื่นแพ้ยา

- การหยุดยาด้านวัณโรค
- การรักษาอาการทางไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่เกิดขึ้น (ชนิดยาและขนาดของยาที่ใช้รักษาอาการทางผิวหนัง)
- ยาด้านวัณโรคอื่นที่ได้รับขออนุญาตให้หายจากอาการทางผิวหนัง
- การให้ยาด้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่

#### 3.4.4 ข้อมูลผลการจัดการอาการทางไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง

- การหายของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง
- ระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการจนอาการหาย

#### 3.4.5 ข้อมูลผลการรักษาวัณโรค

รายละเอียดการแบ่งประเภทผลการรักษาวัณโรค แบ่งเป็น ประเภทต่างๆ ดังนี้

1. รักษาหายขาด หมายถึง ผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะบวกและผลเสมหะเปลี่ยนเป็นลบเมื่อสิ้นสุดการรักษาระยะเข้มข้น
2. รักษาครบ หมายถึง ผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะบวกที่เมื่อสิ้นสุดการรักษาแต่ไม่ได้ตรวจเสมหะ หรือ ผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะลบที่รักษาจนครบระยะเวลาการรักษา
3. ขาดหายจากการติดตาม หมายถึง ผู้ป่วยวัณโรคที่ขาดหายจากการศึกษา
4. ดับอักเสบ หมายถึง ผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่ามีภาวะดับอักเสบระหว่างการรักษาวัณโรคและมีสาเหตุจากยาด้านวัณโรค ซึ่งส่งผลให้ต้องเปลี่ยนแปลงสูตรยาที่ใช้รักษาวัณโรค
5. โอนออก หมายถึง ผู้ป่วยวัณโรคที่ส่งไปรักษายังโรงพยาบาลอื่น
6. ตาย หมายถึง ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ตายไม่ว่าด้วยสาเหตุใดๆ ขณะรักษาวัณโรค

7. รักษาล้มเหลว หมายถึง ผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะบวก ที่ผลเสมหะยังคงเป็นบวก หรือกลับเป็นบวกในเดือนที่ 5 ของการรักษาหรือหลังจากนั้น หรือผู้ป่วยวัณโรคเสมหะลบแต่กลับมีผลเสมหะเป็นบวกหลังการรักษาได้ 2 เดือน

8. เปลี่ยนสูตรยา หมายถึง ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ต้องเปลี่ยนแปลงสูตรยารักษาวัณโรค เนื่องจากผลเสมหะเพาะเชื้อพบว่าผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรคดื้อยา ซึ่งไม่สามารถใช้สูตรยามาตรฐาน หรือไม่สามารถใช้ยาต้านวัณโรครุ่นที่ 1 ได้

9. ขยายการรักษา หมายถึง ผู้ป่วยที่ต้องขยายระยะเวลารักษาวัณโรค โดยมีระยะเวลาการรักษาทั้งสิ้นเกิน 1 ปี และ ระยะเวลาการรักษาวัณโรคดังกล่าวเกินจากระยะเวลาของโครงการวิจัยซึ่งสิ้นสุด ณ.วันที่ 15 มิถุนายน 2556

10. เปลี่ยนการวินิจฉัย หมายถึง ผู้ป่วยที่แพทย์เปลี่ยนการวินิจฉัยจากวัณโรคเป็นโรคอื่นๆ

### 3.5. การบันทึกข้อมูลและการวิเคราะห์ข้อมูล

การบันทึกข้อมูล (data entry) จะใช้โปรแกรม Epidata version 3.1. สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลจะใช้โปรแกรม R-version 2.1.0 โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา และสถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ ช่วงความเชื่อมั่น สำหรับผลการศึกษาที่มีการเปรียบเทียบวิธีการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ต่อผิวหนังจากยาต้านวัณโรค 2 วิธีนั้นจะวิเคราะห์โดยใช้ Chi-square statistics หรือ Fisher's exact test

### 3.6. ขั้นตอนการดำเนินงาน

| ช่วงที่ | ระยะเวลา           | แผนงาน                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | เดือนที่<br>1 - 6  | 1. ยื่นโครงการเพื่อพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์                                                                                                                                                                                               |
|         |                    | 2. ติดต่อ และ ขออนุญาตเพื่อทำวิจัยในโรงพยาบาล จากผู้อำนวยการโรงพยาบาลต่างๆ                                                                                                                                                                       |
|         |                    | 3. ติดต่อ แพทย์ เกสัชกร เจ้าหน้าที่คลินิกโรค ของโรงพยาบาลต่างๆที่เข้าร่วมวิจัย เพื่อช่วยเรื่องการเก็บข้อมูลผู้ป่วย                                                                                                                               |
|         |                    | 4. จัดทำแนวทางมาตรฐานสำหรับการวินิจฉัยผื่นแพ้ยา โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรค แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านตจวิทยา และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา (ภาคผนวก)                                                                                   |
|         |                    | 4. ชี้แจงรายละเอียดการวิจัยแก่ แพทย์ เกสัชกร เจ้าหน้าที่คลินิกโรค ของโรงพยาบาลต่างๆที่เข้าร่วมวิจัย (ระยะเวลาอย่างน้อย / วันต่อโรงพยาบาล)                                                                                                        |
|         |                    | 5. ทำ pilot study เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ของขั้นตอนการวิจัย ความชัดเจนของแบบสอบถาม                                                                                                                                                               |
|         |                    | 6. ปรับปรุงขั้นตอนการทำวิจัย และแบบเก็บข้อมูล ตามผลของ pilot study                                                                                                                                                                               |
| 2       | เดือนที่<br>6 -12  | 7. คัดเลือกผู้ป่วยเข้าตามเกณฑ์คัดเข้า เกณฑ์คัดออก จนครบจำนวน 700 คน                                                                                                                                                                              |
|         |                    | 8. เก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 700 คนที่เข้าร่วมโครงการวิจัย                                                                                                                                                                                     |
|         |                    | 9. ติดตามผู้ป่วยทุกราย โดยการโทรศัพท์ เป็นเวลาติดต่อกัน อย่างน้อย 2 เดือน (โทรศัพท์ทุกวัน ใน 21 วันแรกหลังได้รับยา และสัปดาห์ละ 1 ครั้งจนครบ 8 สัปดาห์) เพื่อเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาด้านโรค ที่อาจเกิดขึ้นหลังได้รับยา |
| 3       | เดือนที่<br>13 -18 | 10. เก็บข้อมูลของลักษณะผื่นแพ้ยา วิธีการจัดการผื่น และ ผลการรักษาผื่น เฉพาะผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาด้านโรค                                                                                                                |
|         |                    | 11. เก็บข้อมูลผลการรักษาโรคของผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมโครงการ                                                                                                                                                                                    |
|         |                    | 12. data entry ข้อมูลของเบื้องต้นของผู้ป่วย 700 ราย และข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดผื่นแพ้ยา                                                                                                                                                           |
|         |                    | 13. วิเคราะห์ข้อมูลตามจุดประสงค์ที่ 2.2.1 และ 2.2.2                                                                                                                                                                                              |

### 3.6. ขั้นตอนการดำเนินงาน (ต่อ)

| ช่วงที่ | ระยะเวลา                    | แผนงาน                                                                                                |
|---------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3       | เดือนที่<br>13 -18<br>(ต่อ) | 14. เขียน manuscript ฉบับที่ 1 สำหรับตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ สำหรับจุดประสงค์ที่ 2.2.1 และ 2.2.2 |
| 4       | เดือนที่<br>19 - 24         | 15. data entry ข้อมูลผลการรักษาโรคของผู้ป่วย 700 รายและข้อมูลที่เหลืออื่นๆ                            |
|         |                             | 16. วิเคราะห์ข้อมูลตามจุดประสงค์ที่ 2.1.1, 2.1.2, 2.2.3, 2.2.4, 2.2.5                                 |
|         |                             | 17. เขียน manuscript ฉบับที่ 2 สำหรับตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ สำหรับข้อมูลที่เหลือทั้งหมด         |
|         |                             | 18. เขียนรายงานฉบับสมบูรณ์                                                                            |

#### 4. ผลการศึกษา

##### 4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวนทั้งสิ้น 700 คน มีอายุเฉลี่ย  $48.1 \pm 17.0$  ปี (อายุตั้งแต่ 18 – 91 ปี) โดยร้อยละ 40.7 มีอายุระหว่าง 26-45 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 71.3) รายละเอียดลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยแสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยวัณโรค (n=700)

| ลักษณะผู้ป่วย             | จำนวน (ร้อยละ) |
|---------------------------|----------------|
| อายุ                      |                |
| 18-25 ปี                  | 66 (9.4)       |
| 26-45 ปี                  | 285 (40.7)     |
| 46-65 ปี                  | 219 (31.3)     |
| มากกว่า 65 ปี             | 130 (18.6)     |
| เพศ                       |                |
| ชาย                       | 499 (71.3)     |
| หญิง                      | 201 (28.7)     |
| ชนิดของวัณโรค             |                |
| วัณโรคปอด                 |                |
| Smear positive            | 473 (67.6)     |
| Smear negative            | 155 (22.1)     |
| วัณโรคนอกปอด              |                |
| Lymph node                | 44(6.3)        |
| Pleural                   | 12 (1.7)       |
| Bone and joint            | 4 (0.6)        |
| Others                    | 8 (1.1)        |
| วัณโรคปอดร่วมวัณโรคนอกปอด | 4 (0.6)        |
| HIV                       | 69 (30.5)      |
| โรคเบาหวาน                | 67 (29.6)      |
| โรคความดันโลหิตสูง        | 50 (22.1)      |
| ประวัติการแพ้ยา           | 12 (1.7)       |
| ชนิดยาด้านวัณโรค          |                |
| สูตรรวมเม็ด               | 405 (57.9)     |
| สูตรแยกเม็ด               | 295 (42.1)     |

#### 4.2 อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง จากยาต้านไวรัส

ผู้ป่วยโรคจำนวน 700 คนที่เข้าร่วมวิจัย ได้รับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังอย่างใกล้ชิดตั้งแต่เริ่มได้รับยารักษาโรค โดยติดตามทุกวันใน 2 สัปดาห์แรก หลังจากนั้นติดตามทุกสัปดาห์จนครบระยะเวลาการรักษาระยะเข้มข้น (intensive phase) ระยะเวลาทั้งหมดที่ติดตามผู้ป่วยคือ 34,146 วัน พบผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจำนวน 121 คน คิดเป็น cumulative incidence ร้อยละ 17.3 (95% CI 14.3-20.6) และ คิดเป็น incidence density เท่ากับ 3.5 คน ต่อ 1000 person-day (95% CI 2.9-4.2 คน ต่อ 1000 person-day) และ เมื่อติดตามผู้ป่วยต่อจากหลังครบการรักษาระยะเข้มข้น พบว่ามีผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากผิวหนังเพิ่มอีก 2 คน รวมเป็นผู้ป่วยทั้งสิ้นที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังในระหว่างการรักษาโรค จำนวน 123 คน คิดเป็น cumulative incidence ร้อยละ 17.6 (95% CI 14.6-21.0)

#### 4.3 ลักษณะทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาต้านไวรัส (n=123)

ในจำนวนผู้ป่วย 123 คนที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง มีระยะเวลาเฉลี่ยหลังจากได้รับยาจนเกิดอาการเท่ากับ  $11.7 \pm 14.5$  วัน (ตั้งแต่ 1 วัน ถึง 74 วัน) ค่ามัธยฐานเท่ากับ 6 วัน โดยผู้ป่วยร้อยละ 76.4 เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังภายใน 2 สัปดาห์แรกของการรักษา ลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่พบได้แก่ คันโดยไม่มีผื่น จำนวน 68 คน (ร้อยละ 55.3) คันและผื่น จำนวน 55 คน (ร้อยละ 44.7) ชนิดของผื่นที่พบได้แก่ maculopapular rash, erythematous rash, urticaria, Stevens-Johnson syndrome, erythematous papule ผู้ป่วย 68 คน (ร้อยละ 55.3) เกิดผื่นชนิดรุนแรงน้อย มีเพียงผู้ป่วย 7 คน (ร้อยละ 5.7) เท่านั้นที่เกิดผื่นชนิดรุนแรงมาก บริเวณที่พบผื่นได้แก่ ทั่วตัว (ร้อยละ 5.7) รองลงมาคือ แขนขาและลำตัว (ร้อยละ 24.4) บริเวณที่ผู้ป่วยเกิดผื่นน้อยที่สุดคือ หน้า (ร้อยละ 0.8) รายละเอียดชนิดของผื่น ความรุนแรงของผื่น และบริเวณที่เกิดผื่นแสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง (n=123)

| ลักษณะทางคลินิก          | Statistic values |
|--------------------------|------------------|
| ชนิด                     |                  |
| คันโดยไม่มีผื่น          | 68 (55.3)        |
| คันและผื่น               |                  |
| Maculopapular rash       | 33 (26.8)        |
| Erythematous rash        | 13 (10.5)        |
| Urticaria                | 4 (3.3)          |
| Stevens-Johnson syndrome | 4 (3.3)          |
| Erythematous papule      | 1 (0.8)          |

**ตารางที่ 2** ลักษณะทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง (n=123) (ต่อ)

| ลักษณะทางคลินิก                    | Statistic values |
|------------------------------------|------------------|
| ระยะเวลาหลังจากได้รับยาจนเกิดอาการ |                  |
| 1-14 วัน                           | 94 (76.4)        |
| 15-30 วัน                          | 18 (14.6)        |
| 31-60 วัน                          | 9 (7.3)          |
| More than 60 days                  | 2 (1.6)          |
| ความรุนแรง                         |                  |
| รุนแรงน้อย                         | 68 (55.3)        |
| รุนแรงปานกลาง                      | 48 (39.0)        |
| รุนแรงมาก                          | 7 (5.7)          |
| ตำแหน่ง                            |                  |
| ทั่วตัว                            | 48 (39.1)        |
| เฉพาะที่                           |                  |
| แขนขาและลำตัว                      | 30 (24.4)        |
| แขนขา                              | 26 (21.1)        |
| ลำตัว                              | 11 (8.9)         |
| หน้าและแขนขา                       | 5 (4.1)          |
| หน้าและลำตัว                       | 2 (1.6)          |
| หน้า                               | 1(0.8)           |

ผื่นแต่ละชนิดมีระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดอาการแตกต่างกัน อาการคันโดยไม่มีผื่น และผื่นชนิด erythematous rash มีระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดอาการเร็วที่สุด คือ 1 วัน ส่วนผื่นชนิด erythematous papule มีระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดอาการนานที่สุดคือ 74 วัน รายละเอียดของระยะเวลาหลังจากได้รับยาจนเกิดอาการของผื่นชนิดต่างๆแสดงดังตารางที่3

**ตารางที่ 3** ระยะเวลาหลังจากได้รับยาจนเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังแยกตามชนิดผื่น

| ชนิดผื่น                 | จำนวนผู้ป่วย | mean $\pm$ S.D.<br>(วัน) | Minimal – Maximum<br>(วัน) |
|--------------------------|--------------|--------------------------|----------------------------|
| คันโดยไม่มีผื่น          | 68           | 6.4 $\pm$ 8.0            | 1 - 48                     |
| Maculopapular rash       | 33           | 14.8 $\pm$ 15.9          | 3 - 59                     |
| Erythematous rash        | 13           | 19.4 $\pm$ 16.9          | 1 - 51                     |
| Urticaria                | 4            | 27.5 $\pm$ 24.5          | 5 - 62                     |
| Stevens-Johnson syndrome | 4            | 18.5 $\pm$ 3.4           | 15 - 23                    |
| Erythematous papule      | 1            | 74                       | 74                         |

#### 4.4 วิธีการรักษาและผลการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาต้านวัณโรค

วิธีการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาต้านวัณโรคมี 2 วิธีหลักคือ หยุดยาต้านวัณโรคโดยได้รับยาบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ จำนวน 108 คน (ร้อยละ 87.8) และ ผู้ป่วยใช้ยารักษาวัณโรคต่อโดยได้รับยาบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ จำนวน 15 คน (ร้อยละ 12.2) สำหรับผลการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังแบ่งได้เป็น 2 ประเภทหลักคือ ผู้ป่วยหายจากอาการไม่พึงประสงค์ จำนวน 121 คน (ร้อยละ 98.4) (แบ่งเป็น ผู้ป่วยหายจากอาการภายใน 2 สัปดาห์จำนวน 42 คน (ร้อยละ 34.2) ผู้ป่วยหายจากอาการหลังจาก 2 สัปดาห์จำนวน 79 คน (ร้อยละ 64.2)) และผู้ป่วยไม่หายจากอาการไม่พึงประสงค์และมีอาการแย่ลง จำนวน 2 คน (ร้อยละ 1.6) รายละเอียดของวิธีการรักษาและผลการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ แยกตามชนิดความรุนแรง มีดังนี้

##### 4.4.1 ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงน้อย (n = 68)

ผู้ป่วยได้รับการจัดการอาการไม่พึงประสงค์โดยไม่หยุดการรักษาวัณโรคจำนวน 67 คน (ร้อยละ 98.5) และผู้ป่วยที่หยุดการรักษาวัณโรคพร้อมกับได้รับยาบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 1 คน (ร้อยละ 1.5)

ในจำนวนผู้ป่วยที่ไม่ได้หยุดการรักษาวัณโรค (n = 67) มีผู้ป่วยจำนวน 37 คน (ร้อยละ 55.2) ได้รับยาเพื่อบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น และผู้ป่วยจำนวน 30 คน (ร้อยละ 44.8) ไม่ได้รับยาบรรเทาอาการ

ผลการจัดการอาการไม่พึงประสงค์พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการโดยไม่ได้หยุดยารักษาวัณโรค (n=67) หายจากอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 66 คน (ร้อยละ 98.5) (โดยหายจากอาการภายใน 2 สัปดาห์จำนวน 31 คน และหายจากอาการหลังจาก 2 สัปดาห์จำนวน 35 คน) มีเพียง 1 คน (ร้อยละ 1.5) เท่านั้น ที่ไม่หาย เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้รับยาบรรเทาอาการคัน เช่น ยาต้านฮีสตามีนชนิดรับประทานหรือยาสเตียรอยด์ชนิดทาภายนอกร่วมด้วย ดังนั้นจึงต้องเพิ่มยาบรรเทาอาการดังกล่าว ซึ่งทำให้ผู้ป่วยสามารถควบคุมอาการคันได้โดยไม่ต้องหยุดยาด้านวัณโรค ส่วนผู้ป่วย 1 คน (ร้อยละ 100.0) ที่หยุดยาด้านวัณโรคนั้น มีอาการดีขึ้นและหายจากอาการคัน ซึ่งผลการรักษาอาการคันระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการโดยไม่หยุดยาและหยุดยาด้านวัณโรค ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.902$ ) รายละเอียดผลการรักษาอาการไม่พึงประสงค์แสดงดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลการรักษาอาการไม่พึงประสงค์สำหรับผื่นชนิดรุนแรงน้อย (n=68)

| ผลการรักษาอาการไม่พึงประสงค์           | วิธีการจัดการอาการไม่พึงประสงค์<br>จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) |                  |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------|
|                                        | ไม่หยุดยาด้านวัณโรค                                      | หยุดยาด้านวัณโรค |
| อาการดีขึ้นและหายภายใน 2 สัปดาห์       | 31 (46.3)                                                | 0 (0.0)          |
| อาการดีขึ้นและ<br>หายหลังจาก 2 สัปดาห์ | 35 (52.2)                                                | 1 (100.0)        |

**ตารางที่ 4** ผลการรักษาอาการไม่พึงประสงค์สำหรับผื่นชนิดรุนแรงน้อย (n=68) (ต่อ)

| ผลการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ | วิธีการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ |                  |
|------------------------------|---------------------------------|------------------|
|                              | จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)           |                  |
|                              | ไม่หยุดยาด้านวัณโรค             | หยุดยาด้านวัณโรค |
| อาการแสบ                     | 1 (1.5)                         | 0 (0.0)          |

4.4.2 ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงปานกลาง (n = 48 คน)

ผู้ป่วยได้รับการจัดการอาการไม่พึงประสงค์โดยไม่หยุดการรักษาวัณโรคจำนวน 39 คน (ร้อยละ 81.3) และผู้ป่วยที่หยุดการรักษาวัณโรครวมกับได้รับยาบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 9 คน (ร้อยละ 18.7)

ในจำนวนผู้ป่วยที่ไม่ได้หยุดการรักษาวัณโรค (n=39) มีผู้ป่วยจำนวน 34 คน (ร้อยละ 87.2) ได้รับยาเพื่อบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น และผู้ป่วยจำนวน 5 คน (ร้อยละ 12.8) ไม่ได้รับยาบรรเทาอาการ ส่วนผู้ป่วยทั้ง 9 คนที่หยุดยาด้านวัณโรค ทุกคน (ร้อยละ 100.0) ได้รับยาบรรเทาผื่นแพ้

ผลการจัดการอาการไม่พึงประสงค์พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการโดยไม่ได้หยุดยารักษาวัณโรค (n=39) หายจากอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 38 คน (ร้อยละ 97.4) (โดยหายจากอาการภายใน 2 สัปดาห์จำนวน 8 คน และหายจากอาการหลังจาก 2 สัปดาห์จำนวน 30 คน) มีเพียง 1 คน (ร้อยละ 1.5) เท่านั้น ที่ไม่หายและต้องเปลี่ยนวิธีการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ ส่วนผู้ป่วย 9 คนที่หยุดยาด้านวัณโรคนั้น ผู้ป่วยทั้ง 9 คน (ร้อยละ 100.0) หายจากอาการไม่พึงประสงค์ (โดยหายจากอาการภายใน 2 สัปดาห์จำนวน 2 คน และหายจากอาการหลังจาก 2 สัปดาห์จำนวน 7 คน) ซึ่งผลการรักษาผื่นชนิดรุนแรงปานกลางระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการโดยไม่หยุดยาและหยุดยาด้านวัณโรค ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.627$ ) รายละเอียดผลการรักษาอาการไม่พึงประสงค์แสดงดังตารางที่ 5

**ตารางที่ 5** ผลการรักษาอาการไม่พึงประสงค์สำหรับผื่นชนิดรุนแรงปานกลาง (n=48)

| ผลการรักษาอาการไม่พึงประสงค์       | วิธีการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ |                  |
|------------------------------------|---------------------------------|------------------|
|                                    | จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)           |                  |
|                                    | ไม่หยุดยาด้านวัณโรค             | หยุดยาด้านวัณโรค |
| อาการดีขึ้นและหายภายใน 2 สัปดาห์   | 8 (20.5)                        | 2 (22.2)         |
| อาการดีขึ้นและหายหลังจาก 2 สัปดาห์ | 30 (76.9)                       | 7 (77.8)         |
| อาการแสบ                           | 1 (2.6)                         | 0 (0.0)          |

#### 4.4.3 ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงมาก (n = 7 คน)

ผู้ป่วยได้รับการจัดการอาการไม่พึงประสงค์โดยไม่หยุดการรักษาวัณโรคจำนวน 2 คน (ร้อยละ 28.6) และผู้ป่วยที่หยุดการรักษาวัณโรคจำนวน 5 คน (ร้อยละ 71.4)

ในจำนวนผู้ป่วยที่ไม่ได้หยุดการรักษาวัณโรคจำนวน 2 คน ผู้ป่วยทุกคน (ร้อยละ 100.0) ได้รับยาเพื่อบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น และผู้ป่วยที่หยุดการรักษาวัณโรคจำนวน 5 คน ผู้ป่วยทั้ง 5 คน (ร้อยละ 100.0) ได้รับยาเพื่อบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์เช่นกัน

ผลการจัดการอาการไม่พึงประสงค์พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการโดยไม่หยุดยารักษาวัณโรค (ผื่นชนิด maculopapular rash ร่วมกับมีไข้) ผู้ป่วยทุกคน (ร้อยละ 100.0) หายจากอาการไม่พึงประสงค์หลังจาก 2 สัปดาห์ ส่วนผู้ป่วย 5 คนที่หยุดยาด้านวัณโรคนั้น (Stevens-Johnson Syndrome 4 คน และ erythematous rash ร่วมกับมีไข้ 1 คน) ผู้ป่วยทั้ง 5 คน (ร้อยละ 100.0) หายจากอาการไม่พึงประสงค์ (โดยหายจากอาการภายใน 2 สัปดาห์จำนวน 1 คน และหายจากอาการหลังจาก 2 สัปดาห์จำนวน 4 คน) รายละเอียดผลการรักษาอาการไม่พึงประสงค์แสดงดังตารางที่ 6

**ตารางที่ 6** ผลการรักษาอาการไม่พึงประสงค์สำหรับผื่นชนิดรุนแรงมาก (n=7)

| ผลการรักษาอาการไม่พึงประสงค์           | วิธีการจัดการอาการไม่พึงประสงค์<br>จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) |                  |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------|
|                                        | ไม่หยุดยาด้านวัณโรค                                      | หยุดยาด้านวัณโรค |
| อาการดีขึ้นและหายภายใน 2 สัปดาห์       | 0 (0.0)                                                  | 1 (20.0)         |
| อาการดีขึ้นและ<br>หายหลังจาก 2 สัปดาห์ | 2 (100.0)                                                | 4 (80.0)         |
| อาการแย่ลง                             | 0 (0.0)                                                  | 0 (0.0)          |

#### 4.5 วิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ (Rechallenge)

การศึกษาวิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ จะศึกษาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาอาการไม่พึงประสงค์โดยการหยุดยาด้านวัณโรคเท่านั้น โดยผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง จำนวน 123 คน ได้รับการรักษาอาการไม่พึงประสงค์โดยการหยุดยาด้านวัณโรคจำนวน 15 คน ชนิดของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่พบคือ คันโดยไม่มีผื่น 1 คน, maculopapular rash 6 คน, erythematous rash 3 คน, urticaria 1 คน, Stevens-Johnson Syndrome 4 คน

พบว่า ผู้ป่วยจำนวน 7 คน (ร้อยละ 46.7) ไม่ได้ให้ยากลับเข้าไปใหม่หรือไม่มีข้อมูลการให้ยากลับเข้าไปใหม่เนื่องจาก โอนออกไปรักษาที่โรงพยาบาลอื่นจำนวน 4 คน เกิดตับอักเสบร่วมด้วย 2 คน (ทำให้ต้องเปลี่ยนสูตรยาด้านวัณโรค) และ ผู้ป่วยหยุดยาเพียง 1 ชนิด (หยุดยารifampicin และผื่นหาย) รายละเอียดของการให้ยากลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วย 8 คนมีดังนี้

ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ทุกชนิดพร้อมกัน (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol) จำนวน 1 คน และได้รับยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ที่ละชนิด จำนวน 7 คน (ให้โดยการค่อยๆเพิ่มขนาดยา 5 คน และให้โดยขนาดยาปกติ 2 คน) โดยยาที่เริ่มให้กลับเข้าไปใหม่เป็นชนิดแรกคือ isoniazid 5 คน, rifampicin 1 คน และ ethambutol 1 คน โดยลำดับขั้นของการให้ยากลับเข้าไปใหม่ แสดงดังตารางที่ 8

การให้ยากลับเข้าไปใหม่แบบที่ละชนิดในผู้ป่วย 7 คน ทำให้บ่งชี้ยาที่เป็นสาเหตุได้ โดยหากผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์หลังจากได้รับยาชนิดใด ให้ถือว่ายานั้นเป็นสาเหตุของอาการไม่พึงประสงค์นั้น ยาที่เป็นสาเหตุได้แก่ rifampicin และ pyrazinamide 2 คน, isoniazid 2 คน, rifampicin 1 คน และไม่สามารถระบุสาเหตุได้ 2 คน (เนื่องจากผู้ป่วย 1 คน เกิดอาการไม่พึงประสงค์ตลอดเวลาในขณะที่ให้ยากลับเข้าไปใหม่ และ ผู้ป่วยอีก 1 คน ไม่เกิดอาการประสงค์ใดๆเลยเมื่อให้ยากลับเข้าไปใหม่) สำหรับสูตรยารักษาวัณโรคเมื่อทราบยาที่เป็นสาเหตุ แสดงดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 วิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ (n=8)

| ลำดับที่ | วิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ |                             |                 | ยาที่ให้เป็นลำดับแรก |   |   | ลำดับขั้นการให้ยา | ยาสาเหตุ                           | สูตรยารักษาวัณโรค<br>หลังทราบชนิดที่เป็น<br>สาเหตุ |
|----------|----------------------------|-----------------------------|-----------------|----------------------|---|---|-------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------|
|          | ให้ยา<br>พร้อมกันทุกชนิด   | ให้ยาทีละชนิด<br>ขนาดยาปกติ | ค่อยเพิ่มขนาดยา | H                    | R | E |                   |                                    |                                                    |
| 1        |                            | ✓                           |                 | ✓                    |   |   | H → R → Z → E     | R และ Z                            | 2HES/16HE                                          |
| 2        |                            | ✓                           |                 | ✓                    |   |   | H → R → E         | ไม่สามารถระบุได้<br>(คั่นตลอดเวลา) | 2HRZE/4HR                                          |
| 3        |                            |                             | ✓               |                      |   | ✓ | E → R → H → Z     | H                                  | ไม่ทราบ<br>(ผู้ป่วยขาดหาย)                         |
| 4        | ✓                          |                             |                 |                      |   |   | -                 | ไม่สามารถระบุได้                   | -                                                  |
| 5        |                            |                             | ✓               |                      | ✓ |   | R → H → Z → E     | R และ Z                            | 2HEO/10-16 EO                                      |
| 6        |                            |                             | ✓               | ✓                    |   |   | H → R → Z → E     | ไม่สามารถระบุได้                   | 2HRZE/4HR                                          |
| 7        |                            | ✓                           |                 | ✓                    |   |   | H → R → Z → E     | H                                  | 3RZE/4RE                                           |
| 8        |                            |                             | ✓               | ✓                    |   |   | H → R → E+O+S     | R                                  | 2HEOS/10HE                                         |

H: Isoniazid, R: Rifampicin, Z: Pyrazinamide, E: Ethambutol, O: Ofloxacin, S: Streptomycin

#### 4.6 ผลการรักษาวัณโรค

ผลการรักษาวัณโรคของผู้ป่วยทั้ง 700 คนมีดังนี้ รักษาหายขาด 334 คน (ร้อยละ 47.7) รักษาครบ 198 คน (ร้อยละ 28.3) (รวมเป็นรักษาสำเร็จ ร้อยละ 76.0) ขาดหายจากการติดตาม 49 คน (ร้อยละ 7.0) ตับอักเสบจำนวน 30 ราย (ร้อยละ 4.3) โอนออกจำนวน 26 ราย (ร้อยละ 3.7) ตายจำนวน 24 ราย (ร้อยละ 3.4) รักษาล้มเหลวจำนวน 16 ราย (ร้อยละ 2.3) เปลี่ยนสูตรยาจำนวน 9 ราย (ร้อยละ 1.3) ขยายเวลาการรักษาจำนวน 7 ราย (ร้อยละ 1.0) เปลี่ยนการวินิจฉัยจำนวน 7 ราย (ร้อยละ 1.0)

4.6.1 ผลการรักษาวัณโรคเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่เกิดอาการและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง

โดยผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 123 คน มีผลการรักษาเป็นรักษาสำเร็จ ร้อยละ 75.6 (93/123) น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งมีผลการรักษาเป็นรักษาสำเร็จร้อยละ 76.1 (439/577) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.911$ ) รายละเอียดผลการรักษาวัณโรคแสดงดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ผลการรักษาวัณโรค

| ผลการรักษาวัณโรค   | จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)         |                                  | รวม |
|--------------------|-------------------------------|----------------------------------|-----|
|                    | ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ | ผู้ป่วยไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ |     |
| รักษาหายขาด        | 48 (39.0)                     | 286 (49.6)                       | 334 |
| รักษาครบ           | 45 (36.6)                     | 153 (26.5)                       | 198 |
| ขาดหายจากการติดตาม | 9 (18.4)                      | 40 (6.9)                         | 49  |
| ตับอักเสบ          | 4 (3.3)                       | 26 (4.5)                         | 30  |
| โอนออก             | 2 (1.6)                       | 24 (4.1)                         | 26  |
| ตาย                | 2 (1.6)                       | 22 (3.8)                         | 24  |
| รักษาล้มเหลว       | 3 (2.4)                       | 13 (2.6)                         | 16  |
| เปลี่ยนสูตรยา      | 1 (1.1)                       | 8 (1.4)                          | 9   |
| ขยายเวลาการรักษา   | 7 (5.7)                       | 0 (0.0)                          | 7   |
| เปลี่ยนการวินิจฉัย | 2 (1.6)                       | 5 (0.9)                          | 7   |
| รวม                | 123 (100.0)                   | 577 (100.0)                      | 700 |

4.6.2 ผลการรักษาวัณโรคเปรียบเทียบระหว่างวิธีการจัดการอาการไม่พึงประสงค์โดยการหยุดยาด้านวัณโรคและไม่หยุดยาด้านวัณโรค

ผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจำนวน 123 คน มีเพียง 114 คนที่สามารถติดตามผลการรักษาวัณโรคได้ สำหรับผู้ป่วยอีก 8 คน ที่ไม่สามารถติดตามผลการรักษาวัณโรคได้นั้นเนื่องจาก ผู้ป่วยเกิดตับอักเสบ 4 คน ผู้ป่วยโอนออกไปรักษายังโรงพยาบาลอื่น 2

คน ผู้ป่วยเปลี่ยนการวินิจฉัย 1 คน และ ผู้ป่วยเปลี่ยนสูตรยาจำนวน 1 คน ดังนั้นจึงเปรียบเทียบผลการรักษาวัณโรคระหว่างวิธีการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ 2 วิธี ในผู้ป่วย 114 คน ดังนี้

ผู้ป่วย 114 ราย มีผลการรักษาเป็นรักษาสำเร็จ (รักษาหายขาดและรักษาครบ) จำนวน 93 ราย (ร้อยละ 76.0) โดยผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการอาการไม่พึงประสงค์โดยการไม่หยุดยาด้านวัณโรคจำนวน 103 คน มีผลการรักษาเป็นรักษาสำเร็จร้อยละ 86.4 (89/103) ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการอาการไม่พึงประสงค์โดยการหยุดยาด้านวัณโรคจำนวน 11 คน ที่มีผลการรักษาเป็นรักษาสำเร็จร้อยละ 36.3 (4/11) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.000$ ) รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 9

**ตารางที่ 9** ผลการรักษาวัณโรคเปรียบเทียบระหว่างวิธีการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ 2 วิธี

| ผลการรักษาวัณโรค   | วิธีการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ |                  |     |
|--------------------|---------------------------------|------------------|-----|
|                    | จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)           |                  |     |
|                    | ไม่หยุดยาด้านวัณโรค             | หยุดยาด้านวัณโรค | รวม |
| รักษาหายขาด        | 47 (45.6)                       | 1 (9.1)          | 48  |
| รักษาครบ           | 42 (40.8)                       | 3 (27.2)         | 45  |
| ขาดหายจากการติดตาม | 8 (7.8)                         | 1(9.1)           | 9   |
| ตาย                | 1 (1.0)                         | 1(9.1)           | 2   |
| รักษาล้มเหลว       | 3 (2.9)                         | 0 (0.0)          | 3   |
| ขยายเวลาการรักษา   | 2 (1.9)                         | 5 (45.5)         | 7   |
| รวม                | 103 (100.0)                     | 11 (100.0)       | 114 |

## 5. สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา

อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาด้านวัณโรคของการศึกษานี้ (cumulative incidence ร้อยละ 17.6) แตกต่างจากการศึกษาอื่นบางการศึกษา ซึ่งมีรายงานอยู่ในช่วงร้อยละ 15-45<sup>1-6</sup> (ประเทศไทย) และร้อยละ 1-43<sup>7-17</sup> (ต่างประเทศ) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากความแตกต่างของประชากรที่ศึกษา วิธีการเก็บข้อมูล และเกณฑ์ที่ใช้สำหรับการวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาด้านวัณโรค สำหรับการศึกษานี้ ก่อนเริ่มทำการศึกษานี้ได้มีการจัดอบรมแพทย์ เภสัชกร เกี่ยวกับแนวทางการวินิจฉัยผื่นแพ้ยา ทำให้การวินิจฉัยผื่นแพ้ยาเป็นไปในแนวทางเดียวกัน และยังมีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดก่อนเริ่มการรักษา ดังนั้นข้อมูลอุบัติการณ์จากการศึกษานี้จึงเป็นข้อมูลที่มีความน่าเชื่อถือ

สำหรับลักษณะทางคลินิกของผื่นแพ้ยาที่พบ ส่วนใหญ่เป็นอาการคันโดยไม่มีผื่น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาจากประเทศเนปาล<sup>10</sup> การศึกษาก่อนหน้านี้ส่วนใหญ่โดยเฉพาะการศึกษาในประเทศไทย<sup>1-6</sup> จะไม่มีรายละเอียดชนิดผื่น สำหรับการศึกษาจากต่างประเทศบางการศึกษา<sup>13-</sup>

<sup>14, 16</sup> มีรายงานชนิดของผื่นได้แก่ morbiliform rash, erythema multiforme, urticaria, exfoliative dermatitis และ lichenoid และมีข้อมูลชนิดผื่นจากรายงานผู้ป่วย (case report) <sup>17</sup> ได้แก่ leukocytoclastic vasculitis <sup>18</sup>, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) <sup>19</sup> ดังนั้นจำนวนชนิดผื่นแพ้ยาจากยาตัวโรคที่พบในการศึกษานี้อาจน้อยกว่าที่มี รายงาน สาเหตุอาจเนื่องมาจากจำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้น้อยเกินไป ทำให้ไม่พบผื่นแพ้ยา ชนิดที่มีอุบัติการณ์ต่ำมาก

ระยะเวลาการเกิดผื่นแพ้ยาส่วนใหญ่จะเกิดภายใน 2 เดือนแรกของการรักษา ทั้งนี้อาจ เนื่องมาจากในช่วง 2 เดือนแรกเป็นช่วงการรักษาระยะเข้มข้น (intensive phase) ซึ่งต้องใช้ยา ต้านวัณโรคอย่างน้อย 4 ชนิดซึ่งทำให้มีโอกาสเกิดผื่นแพ้ยาได้สูงกว่าช่วงการรักษา ระยะ ต่อเนื่อง (continuous phase) ซึ่งใช้ยาต้านวัณโรคเพียง 2 ชนิดเท่านั้น การศึกษานี้เป็น การศึกษาแรกที่รายงานระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดผื่น โดยแยกตามชนิดของผื่น โดยพบว่า ลักษณะผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรค ที่เกิดได้เร็วที่สุดคือ อาการคันโดยไม่มีผื่น และ ผื่นชนิด erythematous rash ซึ่งเกิดได้ภายใน 1 วันหลังจากได้รับยา ส่วนผื่นชนิดผื่นจะมีระยะเวลา หลังจากได้รับยาจนเกิดผื่นแตกต่างกัน เช่น ผื่นชนิด maculopapular rash เริ่มเกิดหลังจาก ได้รับยา 3 วัน และ Stevens-Johnson syndrome เริ่มเกิดหลังจากได้รับยา 15 วัน ซึ่ง สอดคล้องกับข้อมูลของผื่นแต่ละชนิดที่เคยมีรายงานมาก่อน<sup>20</sup>

เมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาต้านวัณโรค การพิจารณาหยุดยาด้าน วัณโรคหรือการให้ยาต้านวัณโรคต่อไป ควรขึ้นกับชนิดและความรุนแรงของผื่น เนื่องจากการ หยุดยาด้านวัณโรคอาจส่งผลให้การรักษาไม่สม่ำเสมอ ไม่ต่อเนื่อง เป็นผลให้การรักษาไม่สำเร็จ<sup>1</sup>

<sup>21-22</sup> หรือก่อให้เกิดเชื้อดื้อยาได้ <sup>23,24</sup> หากอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่เกิดขึ้นนั้นเป็นผื่นชนิด ที่รุนแรงมาก เช่น Stevens-Johnson Syndrome อาจก่อให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วยหรือให้ผู้ป่วย เสียชีวิตได้ ดังนั้นควรพิจารณาระหว่างประโยชน์และโทษของการไม่หยุดยาด้านวัณโรคด้วย และควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดหลังจากให้การรักษาอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังแล้ว เนื่องจากรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์อาจมีการเปลี่ยนแปลงได้ หากอาการมีความรุนแรง มากขึ้น อาจต้องพิจารณาเปลี่ยนแปลงวิธีการรักษา สำหรับผื่นชนิดรุนแรงน้อย คือ อาการคัน โดยไม่มีผื่น สามารถจัดการโดยการไม่ต้องหยุดยาด้านวัณโรค เพียงแต่ให้ยาบรรเทาอาการคัน เช่น ยาด้านฮีสตามีนชนิดรับประทาน หรือยาสเตียรอยด์ชนิดทาภายนอกร่วมด้วย ก็สามารถ ควบคุมอาการได้ ซึ่งผลจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยเกือบทุกคน (ร้อยละ 98.5) จะหายจาก อาการคันโดยไม่ต้องหยุดการรักษาวัณโรค แต่ผู้ป่วยควรได้รับยาบรรเทาอาการคัน เช่น ยาด้าน ฮีสตามีนชนิดรับประทานหรือยาสเตียรอยด์ชนิดทาภายนอกร่วมด้วย ซึ่งวิธีการจัดการอาการ คันโดยไม่มีผื่นจากการศึกษานี้ ตรงกับคำแนะนำจากแนวทางขององค์การอนามัยโลก<sup>25</sup> และ จากแนวทางของประเทศไทย<sup>26</sup> เกี่ยวกับการจัดการอาการคันโดยไม่มีผื่นร่วมด้วย สำหรับผื่น ชนิดรุนแรงปานกลาง เช่น maculopapular rash, urticaria, erythematous rash ที่ไม่มีอาการ ของอวัยวะอื่นร่วมด้วย การรักษาผื่นโดยไม่หยุดยาด้านวัณโรคและให้ยาบรรเทาผื่นร่วมด้วย จะ

มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่หายจากผื่นไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการรักษาผื่น โดยการหยุดยาด้านวัณโรค อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 1.5) ที่ผื่นรุนแรงขึ้นจนต้องหยุดยารักษาวัณโรค ดังนั้นสำหรับผื่นชนิดรุนแรงปานกลาง หากไม่หยุดยารักษาวัณโรค จะต้องมีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด หากผื่นมีอาการรุนแรงขึ้นและเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยอาจจำเป็นต้องหยุดการรักษาวัณโรคก่อนเพื่อรักษาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดผื่นชนิดรุนแรงมาก เช่น Stevens-Johnson Syndrome หรือ ผื่นชนิดอื่นที่มีไข้ และอาการของอวัยวะอื่นร่วมด้วย จำเป็นต้องหยุดยาที่เป็นสาเหตุทันที แต่จากการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยมีผื่นชนิด Stevens-Johnson Syndrome และ ผื่นชนิด erythematous rash ร่วมกับมีไข้และแผลเย็บ ได้รับการหยุดยาด้านวัณโรคทุกชนิดและหายจากอาการทุกคน ส่วนผู้ป่วยมีผื่นชนิด maculopapular rash ร่วมกับมีไข้ รักษาผื่นโดยไม่ต้องหยุดยาด้านวัณโรคแต่ต้องให้ยารักษาผื่นด้วย ดังนั้นสำหรับผื่นชนิดรุนแรงมาก การรักษาผื่นควรพิจารณาผู้ป่วยเป็นรายๆไป

การให้ยากลับเข้าไปใหม่ (rechallenge) หมายถึง การให้ยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์กลับเข้าไปใหม่ หลังจากได้หยุดยาดังกล่าว<sup>27</sup> ถึงแม้ว่าการให้ยากลับเข้าไปใหม่ อาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย แต่จะช่วยให้บ่งชี้ยาที่เป็นสาเหตุได้ นอกจากนี้ยาต้านวัณโรครุ่นที่ 1 จะมีประสิทธิภาพดีกว่ายาต้านวัณโรครุ่นที่ 2 เช่นยาในกลุ่ม fluoroquinolone หรือยาในกลุ่ม aminoglycoside จึงมีความจำเป็นที่ผู้ป่วยวัณโรค ควรได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรครุ่นที่ 1 ดังนั้นเมื่ออาการของผื่นแพ้ยาดีขึ้นหรือหายเป็นปกติควรพิจารณาให้ยาต้านวัณโรครุ่นที่ 1 กลับเข้าไปใหม่ คำแนะนำเกี่ยวกับการให้ยากลับเข้าไปใหม่จากทุก guidelines แนะนำว่าควรให้ยากลับเข้าไปใหม่ทีละชนิด<sup>25-26,28</sup> เนื่องจากการให้ยากลับเข้าไปใหม่มีจุดประสงค์หนึ่งคือ เพื่อระบุยาที่เป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยา โดยยาที่เป็นสาเหตุคือยาที่ผู้ป่วยได้รับเป็นชนิดสุดท้ายก่อนเกิดผื่นแพ้ยาขึ้นอีกครั้ง

คำแนะนำจาก guideline ของสถาบันต่างๆเกี่ยวกับชนิดของยาที่ควรให้กลับเข้าไปใหม่เป็นลำดับแรกจะมีความแตกต่างกัน สำหรับ guideline ของประเทศไทย<sup>26</sup> ให้เริ่มต้นด้วย ethambutol ตามด้วย rifamycin isoniazid และ pirazinamide ตามลำดับ ส่วน guideline ของสมาคมโรคทรวงอกสหรัฐอเมริกา<sup>28</sup> แนะนำให้เริ่มต้นด้วย เริ่มด้วยยาที่มีโอกาสทำให้เกิดผื่นน้อยสุดและมีความสำคัญในการรักษามากที่สุด คือ rifampicin ตามด้วย isoniazid ethambutol และ pirazinamide สำหรับคำแนะนำจาก guideline ขององค์การอนามัยโลก<sup>25</sup> แนะนำให้เริ่มต้นด้วย เริ่มด้วย isoniazid หรือ rifamycin แล้วตามด้วยยาที่มีโอกาสทำให้เกิดผื่นน้อยสุด สำหรับในการศึกษานี้ มีข้อมูลการให้ยากลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วย 8 คน ผู้ป่วยเริ่มต้นด้วยยา isoniazid จำนวน 5 คน เริ่มต้นด้วยยา rifampicin 1 คน และ เริ่มต้นด้วยยา ethambutol 1 คน ดังนั้นเนื่องจากข้อมูลเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของการเกิดผื่นแพ้ยาจากยาแต่ละชนิดมีน้อย ทำให้ไม่ทราบว่ายานชนิดใดทำให้เกิดผื่นแพ้ยามากที่สุด ยาที่ให้เป็นลำดับแรกเมื่อต้องการให้ยากลับเข้าไปใหม่ จึงควรพิจารณาจากความสำคัญของยานั้นในการรักษาวัณโรค ซึ่ง rifampicin จัดว่าเป็นยาที่มีความสำคัญที่สุดของการรักษาวัณโรค<sup>25</sup> ดังนั้นควรให้ยา rifampicin กลับเข้าไปเป็นอันดับแรก

ยาต้านวัณโรคทุกชนิดมีรายงานว่า เป็นสาเหตุของการเกิดผื่นแพ้ระหว่างการรักษาวัณโรค<sup>18, 29-30</sup> แต่ยาชนิดใดเป็นสาเหตุมากที่สุดอาจยังไม่ทราบแน่ชัดเนื่องจากการบ่งชี้ยาที่เป็นสาเหตุต้องมีการหยุดยาต้านวัณโรคที่สงสัยและให้ยานั้นกลับเข้าไปใหม่ แต่เมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาต้านวัณโรค จะหยุดยาต้านวัณโรคเฉพาะกรณีที่เป็นผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงมากซึ่งมีโอกาสพบน้อย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่มีการติดตามผู้ป่วยวัณโรคอย่างใกล้ชิด และเริ่มติดตามตั้งแต่วันแรกที่ผู้ป่วยเริ่มการรักษาวัณโรค และมีการอบรมแพทย์ เจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรค เพื่อให้มีแนวทางการวินิจฉัยผื่นแพ้ยาเป็นไปในแนวทางเดียวกัน ดังนั้นข้อมูลอุบัติการณ์ลักษณะทางคลินิกของผื่นแพ้ยา ของการศึกษานี้เป็นข้อมูลที่มีความน่าเชื่อถือสูง

การศึกษาประสิทธิภาพของวิธีการรักษาผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรค ควรทำแยกในผื่นแต่ละชนิด แต่สำหรับการศึกษานี้ มีข้อด้อยของการศึกษา คือ จำนวนชนิดผื่นน้อย และจำนวนผู้ป่วยวัณโรคของผื่นแพ้ยาแต่ละชนิดน้อยเกินไป ทั้งนี้เนื่องมาจากผื่นแพ้ยาบางชนิดที่มีอุบัติการณ์ต่ำมาก จึงไม่พบในการศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยวัณโรคไม่มากพอ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นอีกมากมายที่อาจมีผลต่อการรักษาผื่นแพ้ยา และการรักษาวัณโรค ดังนั้นควรการศึกษาแบบการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) เพื่อตัดผลของตัวกวน (confounding factor) ที่จะมีผลต่อผลการรักษาที่ต้องการ

สำหรับการศึกษาในอนาคต ควรแยกศึกษาผื่นแพ้ยาแต่ละชนิด เนื่องจากผื่นแต่ละชนิดมีลักษณะทางคลินิกและวิธีการรักษาที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงมากมีอุบัติการณ์ต่ำมาก นอกจากนี้มีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่ต้องหยุดยาเพื่อรักษาอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่เกิดขึ้น ซึ่งทำให้มีข้อมูลจำกัดเกี่ยวกับการศึกษาวิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่และยาที่เป็นสาเหตุ ดังนั้นการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของวิธีการจัดการผื่นแพ้ยา จะต้องการจำนวนผู้ป่วยวัณโรคจำนวนมาก ซึ่งจำเป็นต้องทำในโรงพยาบาลหลายแห่งพร้อมกัน โดยเฉพาะโรงพยาบาลขนาดใหญ่ เพื่อให้ได้จำนวนตัวอย่างมากพอที่จะตอบคำถามวิจัยได้ นอกจากนี้จะต้องใช้ระยะเวลาในการดำเนินการวิจัยเป็นระยะเวลานานมากกว่า 2 ปี เพื่อติดตามผลการรักษาวัณโรคในผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาและต้องหยุดการรักษาวัณโรค เนื่องจากต้องใช้สูตรยาที่ไม่ใช่สูตรมาตรฐานและต้องใช้ยาต้านวัณโรคติดต่อกันเป็นเวลานานอย่างน้อย 1 ปี

## เอกสารอ้างอิง

1. วิลาวรรณย์ ทองเรือง, ณัฐนิช กสิณวัฒน์, นนทกานต์ ลิ้มเจริญ และ เกตุวดี หนูรัตน์แก้ว. อาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรคและความไม่สำเร็จในการรักษา. *ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ*. 2552;4(1):46-51.
2. พรหมณี หัสภาค, สนจิตร์ พงษ์พานิช, กันยา มณีสุวรรณ, พานิช ทรัพย์ทวี. บทบาทของนักวิชาการสุชศึกษาเกี่ยวกับการเฝ้าระวังอาการ ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรค. *วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก*. 2536;14(3):175-85.

3. กรรณิการ์ วิสุทธิวรรณ, จิราลักษณ์ ผดุงสมัย, ชูชัย ตูลาภรณ์. ผลข้างเคียงจากการรักษาวัณโรคด้วยยาเม็ดรวม 3 ขนานในผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการตรวจรักษาที่ศูนย์วัณโรคเขต 3 ชลบุรี. *วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก*. 2537;16(4):263-73.
4. อุไร พุ่มฤกษ์, รัตนา ชัยสุขสุวรรณ. อาการแทรกซ้อนที่เกิดจากยาเม็ดแยกขนานรวม 4 ชนิดที่ใช้ใน 2 เดือนแรกของการรักษาวัณโรคด้วยระบบยาระยะสั้น 6 เดือน. *วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก*. 2539;17(2):103-116.
5. เบญจวรรณ สายพันธ์, เจริญ ชูโชติถาวร, รัตนา ชัยสุขสุวรรณ. ผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์จากยาของการรักษาวัณโรคด้วยวิธี DOTS ในโรงพยาบาลโรคทรวงอก. *วารสารโรงพยาบาลโรคทรวงอก*. 2543;5(3):7-26.
6. วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์, ดาวรุ่ง ศิลาจำรูญ, สมเกียรติ ศิลาจำรูญ, ฉันทาย สิทธิพันธุ์. ผลข้างเคียงจากการรักษาวัณโรคสูตรมาตรฐานระยะสั้น. *วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต*. 2547;25(1):29-33.
7. Kothari AK, Bhatnagar S, Sharma RP, Jaju BP. A study of cutaneous reactions to antituberculous drugs. *Indian J Pharmac*. 1989;21(4):153-8.
8. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis*. 1996;77(1):37-42.
9. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(11):1472-7.
10. Koju D, Rao BS, Shrestha B, Shakya R, Makaju R. Occurrence of side effects from anti-tuberculosis drugs in urban Nepalese population under DOTS treatment. *Kathmandu University J Sci, Engineering and Technol*. 2005;1(1):1-8.
11. Nahar B, Hossain A, Islam M, Saha D. A comparative study on the adverse effects of two anti-tuberculosis drugs regimen in initial two-month treatment period. *Bangladesh J Pharmacol*. 2006;1(2):51-7.
12. Gholami K, Kamali E, Hajiabdolbaghi M, Shalviri G. Evaluation of anti-tuberculosis induced adverse reactions in hospitalized patients. *Pharmacy Practice*. 2006;4(3):134-8.
13. Tan WC, Ong CK, Kang SC, Razak MA. Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line anti-tuberculous drugs. *Med J Malaysia*. 2007;62(2):143-6.
14. Marra F, Marra CA, Bruchet N, Richardson K, Moadebi S, Elwood RK, et al. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(8):868-75.

15. Chhetri AK, Saha A, Verma SC, Palaian S, Mishra P, Shankar PR. Study of adverse drug reactions caused by first line anti-tubercular drugs used in directly observed treatment, short course (DOTS) therapy in Western Nepal, Pokhara. *J Pak Med Assoc.* 2008;58(10): 531-6.
16. Vieira DE, Gomes M. Adverse effects of tuberculosis treatment: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of São Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2008;34(12):1049-55.
17. P V K, Palaian S, Ojha P, P R S. Pattern of adverse drug reactions experienced by tuberculosis patients in a tertiary care teaching hospital in Western Nepal. *Pak J Pharm Sci.* 2008;21(1):51-6.
18. Kim JH, Moon JI, Kim JE, Choi GS, Park HS, Ye YM, Yim H. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis due to anti-tuberculosis medications, rifampin and pyrazinamide. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010;2(1):55-8.
19. Lee JH, Park HK, Heo J, et al. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs. *J Korean Med Sci.* 2008;23(3):521-5.
20. Saha A, Das NK, Hazra A, Gharami RC, Chowdhury SN, Datta PK. Cutaneous adverse drug reaction profile in a tertiary care out patient setting in Eastern India. *Indian J Pharmacol.* 2012;44(6):792-7.
21. Kritski AL, Rodrigues de Jesus LS, Andrade MK, Werneck-Barroso E, Vieira MA, Haffner A, et al. Retreatment tuberculosis cases. Factors associated with drug resistance and adverse outcomes. *Chest.* 1997;111(5):1162-7.
22. Vasankari T, Holmström P, Ollgren J, Liippo K, Kokki M, Ruutu P. Risk factors for poor tuberculosis treatment outcome in Finland: a cohort study. *BMC public health.* 2007; 14(7):291-9.
23. Pritchard AJ, Hayward AC, Monk PN, Neal KR. Risk factors for drug resistant tuberculosis in Leicestershire-poor adherence to treatment remains an important cause of resistance. *Epidemiol Infect.* 2003;130(3):481-3.
24. Johnson J, Kagal A, Bharadwaj R. Factors associated with drug resistance in pulmonary tuberculosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2003;45(2):105-9.
25. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: Guidelines-4<sup>th</sup> ed. WHO/HTM/TB/2009.420. Geneva: WHO, 2009.
26. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย 2551

27. Girard M. Conclusiveness of rechallenge in the interpretation of adverse drug reactions *Br J Clin Pharmacol.* 1987;23(1):73-9.
28. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(4):603-62.
29. Kishore PV, Palaian S, Prabhu S, Prabhu M, Mishra M. Drug induced maculopapular rash with the commonly used first line antitubercular drug, Pyrazinamide. *The Internet Journal of Dermatology.* 2007; 5(1)
30. Garg R, Verma AK, Mahajan V, Prasad R. Exfoliative dermatitis secondary to Ethambutol and Pyrazinamide. *The Internet Journal of Pulmonary Medicine.* 2007;9(1):

## ภาคผนวก

**ภาคผนวก 1**  
**โครงบรรยายพิเศษ**  
**เรื่อง แนวทางการวินิจฉัยผื่นแพ้จากยาต้านวัณโรค**  
**ระหว่างวันที่ 20-21 มิถุนายน พ.ศ. 2554**  
**ณ.โรงแรมวีแอล อ.หาดใหญ่ จังหวัดสงขลา**

**ชื่อโครงการ**

โครงการประชุมเรื่อง การจัดทำแนวทางการวินิจฉัยผื่นแพ้จากยาต้านวัณโรค

**ผู้รับผิดชอบโครงการ**

ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์  
ศูนย์วัณโรคที่ 12 ยะลา  
หน่วยระบาดวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

**หลักการและเหตุผล**

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวัณโรคเกิดได้กับหลายระบบ เช่น อาการทางระบบผิวหนัง (ผื่นแพ้ยา) ระบบทางเดินอาหาร ระบบเลือด เป็นต้น โดยอาการเกิดผื่นแพ้จะพบมากที่สุดคือประมาณครึ่งหนึ่งของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทั้งหมด ผื่นแพ้ยาที่เกิดขึ้นมีหลายชนิด เช่น maculopapular rash, urticaria, angioedema, exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis เป็นต้น ในกรณีที่เกิดผื่นแพ้ระหว่างการใช้ยาหลายชนิด สิ่งที่จะต้องพิจารณาการวินิจฉัยผื่นแพ้ที่เกิดขึ้นเกิดจากยาตัวใด ซึ่งการวินิจฉัยผื่นแพ้ให้ได้อย่างถูกต้องมีหลักการที่สำคัญที่สุด คือ การซักประวัติอย่างละเอียด ได้แก่ ประวัติการแพ้ยาในอดีต ชนิดของยาที่รับประทาน และโรคประจำตัว ประกอบกับการตรวจร่างกาย โดยเฉพาะระบบผิวหนัง ดูลักษณะและการกระจายของผื่น ในบางรายที่ไม่สามารถวินิจฉัยได้แน่นอน อาจต้องส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ การทดสอบทางผิวหนัง การทดสอบโดยการให้ยาซ้ำ (rechallenge) การวินิจฉัยผื่นแพ้ยา บางครั้งทำได้ยาก โดยเฉพาะเมื่อมีการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน โดยเฉพาะการรักษาวัณโรคที่จำเป็นต้องใช้ยาหลายชนิดร่วมกันจึงจะมีประสิทธิภาพในการรักษา แต่ในปัจจุบันยังไม่มี standard guideline ที่ใช้ในการวินิจฉัยผื่นแพ้ยา

การที่จะวินิจฉัยผื่นแพ้ยาให้เป็นไปตามมาตรฐานเดียวกันนั้น จำเป็นต้องมีการร่วมกันกำหนดแนวทางร่วมกันของทีมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกัน แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านตจวิทยา ดังนั้นทางผู้ดำเนินโครงการจึงจัดการประชุมเชิงปฏิบัติการนี้ขึ้นเพื่อให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ แพทย์ เภสัชกร เจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรค ที่รับผิดชอบงานวัณโรคของโรงพยาบาล ร่วมกันจัดทำแนวทางในการวินิจฉัยผื่นแพ้ยา ผลที่ได้คือแนวทางการวินิจฉัยผื่นแพ้จากยาต้านวัณโรค เพื่อแต่ละโรงพยาบาลจะนำไปใช้เป็นมาตรฐานเดียวกัน

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ผู้เข้าร่วมประชุมได้มีความรู้เกี่ยวกับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดต่างๆ และทราบหลักการวินิจฉัยผื่นแพ้ยา
2. เพื่อให้ผู้เข้าร่วมประชุมได้มีความรู้เกี่ยวกับหลักการทดสอบการแพ้ยาโดยการให้ยาซ้ำ
3. เพื่อจัดทำแนวทางการวินิจฉัยผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรค

### เป้าหมาย/ผู้เข้าร่วมประชุม

1. แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการรักษาและป้องกันวัณโรค แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านตจวิทยา และอายุรแพทย์ ของโรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลทั่วไป โรงพยาบาลชุมชนขนาดใหญ่ ในภาคใต้ จำนวน 30 คน
2. เกสเซอร์โรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลทั่วไป โรงพยาบาลชุมชนขนาดใหญ่ ในเขตจังหวัดภาคใต้ และเกสเซอร์สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 12 สงขลา จำนวน 15 คน
3. เจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรค ของโรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลทั่วไป โรงพยาบาลชุมชนขนาดใหญ่ในเขตจังหวัดภาคใต้ และศูนย์วัณโรคที่ 12 ยะลา จำนวน 10 คน
4. อาจารย์ประจำภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ 1 คน
5. เจ้าหน้าที่ประสานงานการจัดการประชุม 1 คน

รวมทั้งสิ้น 57 คน

### วันเวลา

จัดประชุม 2 วัน ระหว่างวันที่ 20 – 21 มิถุนายน 2554

### สถานที่

โรงแรมวีแอล อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา

### วิทยากร

1. แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยาและโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล จำนวน 1 คน (พญ.ทิตา ฤกษ์พัฒนาพิพัฒน์)
2. แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จำนวน 1 คน (พญ.ดร.ภาสุรี แสงสุกวานิช)
3. แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านตจวิทยา โรงพยาบาลยะลา จำนวน 1 คน (พญ.ชินตา พุทธิยาสถาพร)

4. แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการควบคุมโรค ศูนย์โรคที่ 12 ยะลา สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 12 สงขลา กรมควบคุมโรค จำนวน 1 คน (พญ.ดร.เพชรวรรณ พึ่งรัมย์)

#### **ผลที่คาดว่าจะได้รับ**

แพทย์ เภสัชกร เจ้าหน้าที่คลินิกโรคของ โรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลทั่วไป และ โรงพยาบาลชุมชนขนาดใหญ่ ในภาคใต้ มีการวินิจฉัยและจัดการผื่นแพ้จากยาต้านวัณโรคที่เป็นมาตรฐานเดียวกัน และสามารถเป็นที่ปรึกษาให้กับโรงพยาบาลอื่นๆได้

#### **แนวทางการดำเนินงานประชุม**

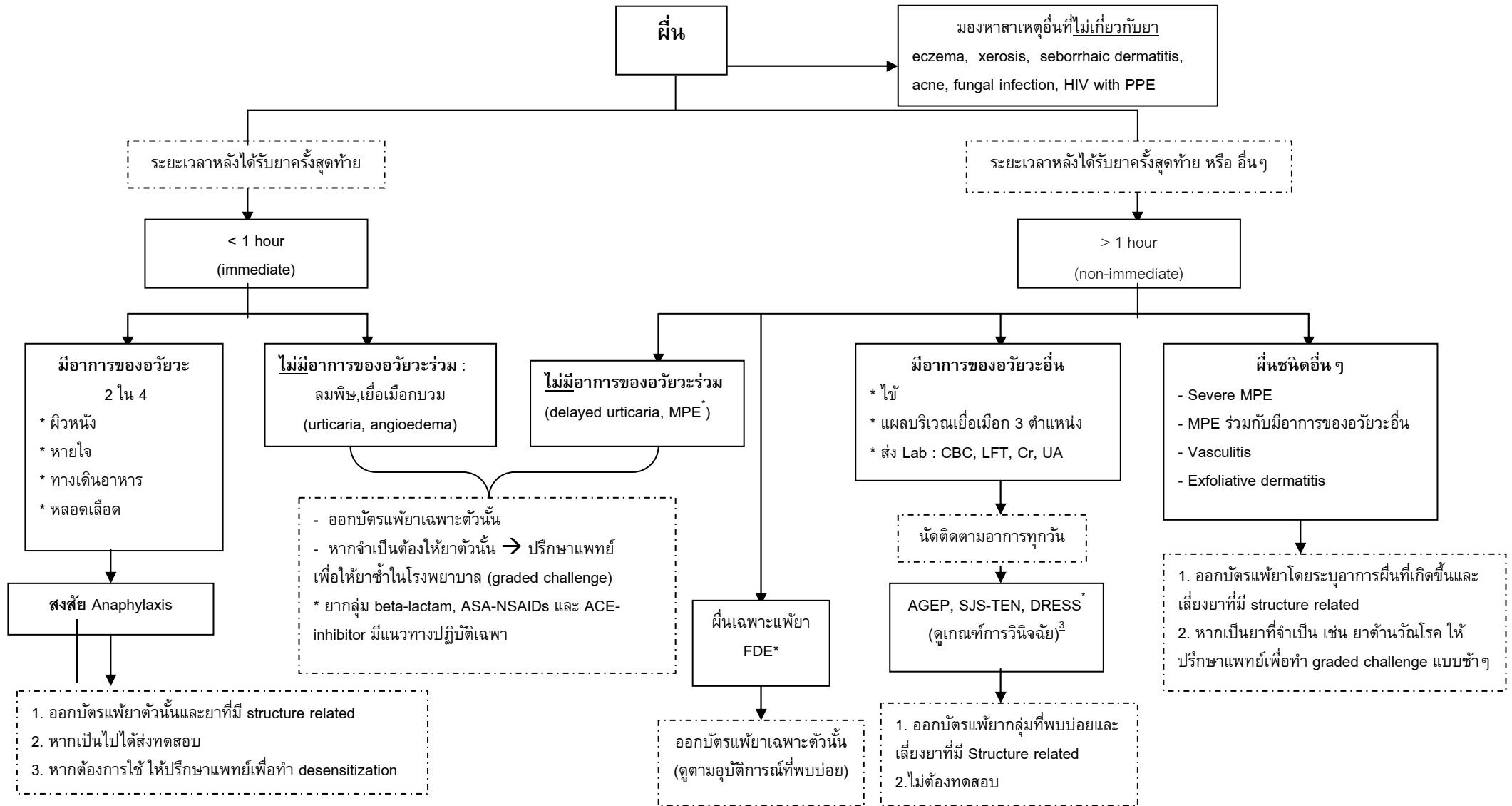
1. บรรยายโดยวิทยากร เกี่ยวกับการเกิดผื่นแพ้ยา หลักการวินิจฉัยผื่นแพ้ยา
2. ประชุมระดมความคิดเห็น เกี่ยวกับแนวทางการวินิจฉัยผื่นแพ้

**กำหนดการบรรยายพิเศษ เรื่อง แนวทางการวินิจฉัยผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรค**  
**วันที่ 20-21 มิถุนายน พ.ศ. 2554**  
**ณ โรงแรมวีแอล อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา**

| เวลา                                | หัวข้อ                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>วันที่ 20 มิถุนายน 2554</b>      |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 08.30 น. – 10.30 น.                 | ลงทะเบียน                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 10.30 น. – 11.00 น.                 | พิธีเปิด ซึ่งแจ้งวัตถุประสงค์ของโครงการและแนวทางการประชุม<br>(รับประทานอาหารว่างในห้องประชุม)                                                                                                                                                                                   |
| 11.00 น. – 12.00 น.                 | บรรยายเรื่องสถานการณ์วัณโรคในประเทศไทยและภาคใต้ตอนล่าง<br>โดย ดร.พญ.เพชรวรรณ ฟุ้งรัมย์<br>ศูนย์วัณโรคที่ 12 ยะลา                                                                                                                                                                |
| 12.00 น.-13.30 น.                   | พักรับประทานอาหารกลางวัน                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 13.30 น.-15.00 น.                   | บรรยายเรื่องหลักการ approach ผื่นแพ้ยา<br>โดย พญ.ทิตา ฤกษ์พัฒนาพิพัฒน์<br>โรงพยาบาลรามาริบัติ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล                                                                                                                                                    |
| 15.00 น. -15.15 น.                  | พักรับประทานอาหารว่าง                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 15.15 น. -16.15 น.                  | บรรยายเรื่อง หลักการทดสอบการแพ้ยาโดยการทดสอบให้ยาซ้ำ<br>โดย พญ.ทิตา ฤกษ์พัฒนาพิพัฒน์<br>โรงพยาบาลรามาริบัติ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล                                                                                                                                      |
| <b>วันที่ 21 มิถุนายน พ.ศ. 2554</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 08.30 น. – 10.00 น.                 | บรรยายเรื่อง ประสบการณ์การดูแลรักษากรณีผู้ป่วยวัณโรคแพ้ยา<br>โดย พญ.ทิตา ฤกษ์พัฒนาพิพัฒน์<br>โรงพยาบาลรามาริบัติ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล                                                                                                                                 |
| 10.00 น. – 10.15 น.                 | พักรับประทานอาหารว่าง                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 10.15 น. – 12.15 น.                 | วิทยากรและผู้เข้าประชุมร่วมจัดทำแนวทางการวินิจฉัยผื่นแพ้ยาจาก<br>ยาต้านวัณโรค<br>โดย พญ.ทิตา ฤกษ์พัฒนาพิพัฒน์ มหาวิทยาลัยมหิดล<br>พญ.ดร.ภาสกรี้ แสงสุภาวนิช มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์<br>พญ.ชินตา พุทธิยาสาธิต โรงพยาบาลยะลา<br>พญ.ดร. เพชรวรรณ ฟุ้งรัมย์ ศูนย์วัณโรคที่ 12 ยะลา |
| 12.15 น. - 13.30 น.                 | รับประทานอาหารกลางวัน                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 13.30 น. - 15.00 น.                 | วิทยากรและผู้เข้าประชุมร่วมจัดทำแนวทางการวินิจฉัยผื่นแพ้ยาจาก<br>ยาต้านวัณโรค (ต่อ)                                                                                                                                                                                             |

15.00 น. - 16.00 น. อภิปรายทั่วไป  
16.00 น. – 16.30 น. ปิดประชุม

## ภาคผนวก 2 แนวทางประเมินผื่นแพ้ยา



## ภาคผนวก 3

## แบบเก็บข้อมูลชุดที่ 1 (สำหรับผู้ป่วยวัณโรคทุกราย)

## A. ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลการรักษาวัณโรค

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                         |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| A1  | Patient ID [ ][ ][ ][ ][ ][ ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]                   |
| A2  | อายุ.....ปี                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | [ ][ ]                                  |
| A3  | น้ำหนัก.....กก.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | [ ][ ]                                  |
| A4  | เพศ <input type="radio"/> 1. ชาย <input type="radio"/> 2. หญิง                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | [ ]                                     |
| A5  | วัน/เดือน/ปี ที่เริ่มการรักษาวัณโรค ...../...../.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ] |
| A6  | ตำแหน่งวัณโรค <input type="radio"/> 1. ปอด <input type="radio"/> 2. นอกปอด <input type="radio"/> 3. ปอดและนอกปอด                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | [ ]                                     |
| A7  | กรณีเป็นวัณโรคปอด <input type="radio"/> 1. เสมหะขาว <input type="radio"/> 2. เสมหะลบบ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | [ ]                                     |
| A8  | กรณีเป็นวัณโรคนอกปอด เป็นวัณโรคชนิด<br><input type="radio"/> 1. วัณโรคต่อมน้ำเหลือง<br><input type="radio"/> 2. วัณโรคที่เยื่อหุ้มปอด<br><input type="radio"/> 3. วัณโรคช่องท้อง<br><input type="radio"/> 4. วัณโรคระบบทางเดินปัสสาวะ<br><input type="radio"/> 5. วัณโรคผิวหนัง<br><input type="radio"/> 6. วัณโรคกระดูกและข้อ<br><input type="radio"/> 7. วัณโรคเยื่อหุ้มสมอง<br><input type="radio"/> 8. วัณโรคระบบอื่นๆ ระบุ ..... | [ ]                                     |
| A9  | ยาวัณโรคที่ได้รับเมื่อเริ่มต้นการรักษา<br><input type="radio"/> 1. สูตรยาเม็ดรวมหลายขนาน ระบุชื่อการค้า.....จำนวน.....เม็ดต่อวัน<br><input type="radio"/> 2. สูตรยาแยกเม็ด<br><input type="radio"/> 2.1 H ขนาดยา.....mg/วัน<br><input type="radio"/> 2.2 R ขนาดยา.....mg/วัน<br><input type="radio"/> 2.3 Z ขนาดยา.....mg/วัน<br><input type="radio"/> 2.4 E ขนาดยา.....mg/วัน                                                        | [ ]<br>[ ]                              |
| A10 | มีโรคประจำตัวหรือโรคที่เป็นร่วมด้วยหรือไม่ <input type="radio"/> 1. มีโรคประจำตัว <input type="radio"/> 2. ไม่มีโรคประจำตัว                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | [ ]                                     |
| A11 | กรณีมีโรคประจำตัว โรคประจำตัวที่มี คือ<br><input type="radio"/> 1. HIV<br><input type="radio"/> 2. DM<br><input type="radio"/> 3. Hypertension<br><input type="radio"/> 4. Allergic rhinitis (น้ำมูกไหลเนื่องจากภูมิแพ้)<br><input type="radio"/> 5. Dermatitis (eczema) (ผิวหนังอักเสบ)                                                                                                                                              | [ ]<br>[ ]<br>[ ]<br>[ ]<br>[ ]         |

|      |                                                                                                                                                                                                                     |                                 |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|      | <input type="radio"/> 6. asthma<br><input type="radio"/> 7. SLE<br><input type="radio"/> 8. Rheumatoid arthritis (RA)<br><input type="radio"/> 9. Autoimmune disease<br><input type="radio"/> 10. อื่นๆ (ระบุ.....) | [ ]<br>[ ]<br>[ ]<br>[ ]<br>[ ] |
| A12  | ประวัติการสัมผัสสารเคมี (สอบถามเกี่ยวกับอาชีพ หรือลักษณะงาน)<br><input type="radio"/> 1. มีประวัติการสัมผัสสารเคมี (ระบุ).....<br><input type="radio"/> 2. ปฏิเสธการสัมผัสสารเคมี                                   | [ ]                             |
| A13  | ประวัติการแพ้ยา<br><input type="radio"/> 1. เคยแพ้ยา ระบุยาที่แพ้<br>1. ....อาการแพ้คือ.....<br>2. ....อาการแพ้คือ.....<br><input type="radio"/> 2. ปฏิเสธแพ้ยา                                                     | [ ]                             |
| A 14 | ผู้ป่วยเกิดความผิดปกติของผิวหนัง (เช่น ผื่น หรือ คัน) ระหว่างการให้ยาต้านวัณโรคหรือไม่<br><input type="radio"/> 1. เกิด (ต่อแบบเก็บข้อมูลชุดที่ 2) <input type="radio"/> 2. ไม่เกิด                                 | [ ]                             |

**B. ข้อมูลผลการติดตามและผลรักษาวัณโรค (เมื่อสิ้นสุดการติดตาม หรือเมื่อสิ้นสุดการรักษา)**

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                         |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| B1 | วันสุดท้ายที่ผู้ป่วยมาโรงพยาบาล ...../...../.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] |
| B2 | วัน/เดือน/ปี ที่รักษาครบระยะเข้มข้น...../...../.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] |
| B3 | ผลการรักษาวัณโรค <u>หลังสิ้นสุดระยะเข้มข้น</u><br><input type="radio"/> 1. sputum convert<br><input type="radio"/> 2. sputum not convert<br><input type="radio"/> 3. sputum not examined<br><input type="radio"/> 4. died<br><input type="radio"/> 5. default<br><input type="radio"/> 6. transfer out (ระบุชื่อรพ.ที่รับโอนผู้ป่วย.....)<br><input type="radio"/> 7. others | [ ]                                     |
| B4 | ผลการรักษาวัณโรค <u>หลังสิ้นสุดการรักษา</u><br><input type="radio"/> 1. รักษาหาย<br><input type="radio"/> 2. รักษาครบ<br><input type="radio"/> 3. ล้มเหลว<br><input type="radio"/> 4. ตาย<br><input type="radio"/> 5. ขาดยา > 2 เดือนติดต่อกัน<br><input type="radio"/> 6. โอนออก (ระบุชื่อรพ.ที่รับโอนผู้ป่วย.....)                                                         | [ ]                                     |

## แบบเก็บข้อมูลชุดที่ 2 (เฉพาะผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติทางผิวหนัง)

### C. ลักษณะความผิดปกติทางผิวหนังที่พบระหว่างการให้ยาต้านวัณโรค

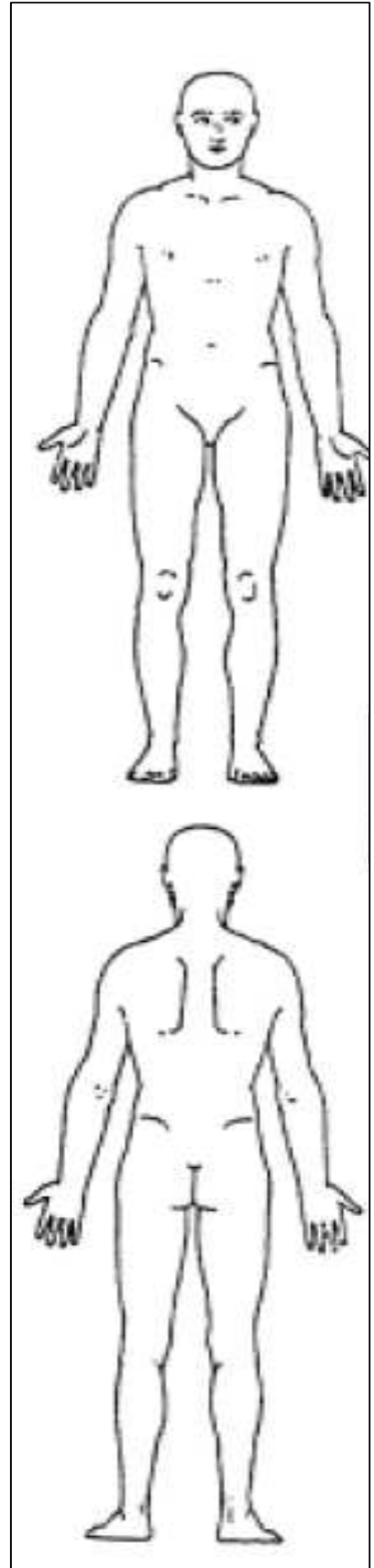
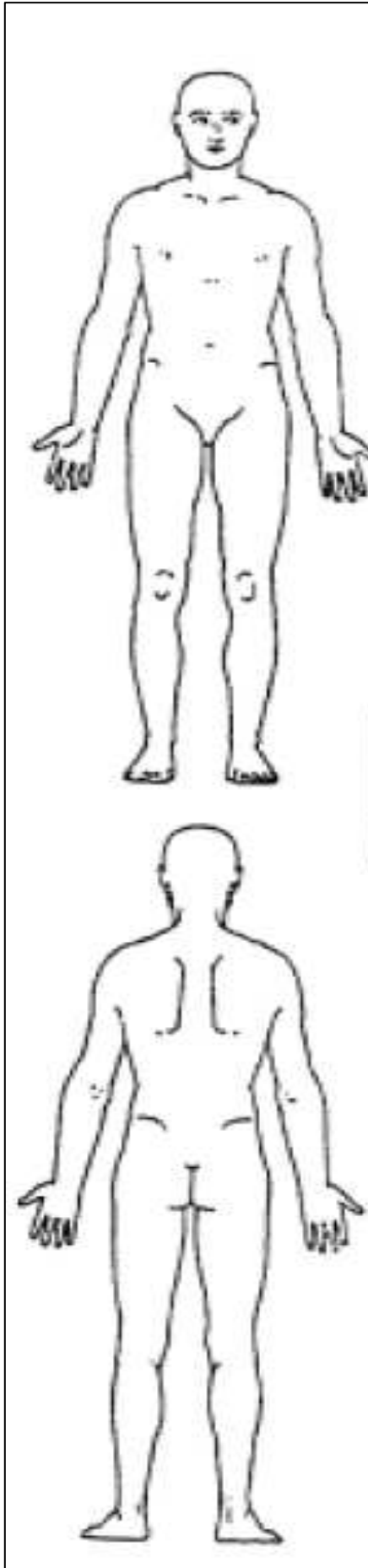
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| C1 | ลักษณะความผิดปกติทางผิวหนัง (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)<br><input type="radio"/> 1. คัน (วัน/เดือน/ปี ที่ตรวจพบ...../...../.....)<br><input type="radio"/> 2. ผื่น (วัน/เดือน/ปี ที่ตรวจพบ...../...../.....)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| C2 | เฉพาะกรณีมีอาการคัน, บริเวณที่เกิดอาการคันคือ<br><input type="radio"/> 1. ทั่วร่างกาย<br><input type="radio"/> 2. เฉพาะที่ (ระบุตำแหน่งที่คันลงในภาพ หน้า 3)<br><input type="radio"/> บริเวณใบหน้า <input type="radio"/> บริเวณลำตัว <input type="radio"/> บริเวณแขนขา <input type="radio"/> อื่นๆ ระบุ.....                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
| C3 | เฉพาะกรณีมีผื่น, บริเวณที่เกิดผื่นคือ<br><input type="radio"/> 1. ทั่วร่างกาย<br><input type="radio"/> 2. เฉพาะที่ (ระบุตำแหน่งที่เกิดผื่นลงในภาพ หน้า 3 และ ถ่ายภาพผื่นของผู้ป่วยตามเทคนิค หน้า 4)<br><input type="radio"/> บริเวณใบหน้า <input type="radio"/> บริเวณลำตัว <input type="radio"/> บริเวณแขนขา <input type="radio"/> อื่นๆ ระบุ.....                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| C4 | เฉพาะกรณีมีผื่น, ชนิดผื่นที่เกิดคือ (ระยะเวลาหลังกินยามื้อสุดท้ายจนเกิดผื่น)<br><input type="radio"/> immediate (เกิดผื่นหลังจากกินยามื้อสุดท้าย < 1 ชั่วโมง)<br><input type="radio"/> non-immediate (เกิดผื่นหลังจากกินยามื้อสุดท้าย > 1 ชั่วโมง)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
| C5 | เฉพาะกรณีมีผื่นแบบ immediate type ลักษณะผื่นเป็นแบบ .....<br><input type="radio"/> ไม่เกิด anaphylaxis<br><input type="radio"/> เกิด anaphylaxis โดยมีผลการตรวจร่างกายอื่นๆร่วมด้วยคือ<br><input type="radio"/> 1. หายใจขัด/แน่นหน้าอก/จุก/ลิ้นบวม/Oxygen sat.drop<br><input type="radio"/> 2 . คลื่นไส้/อาเจียน/ปวดท้อง/ท้องเดิน<br><input type="radio"/> 3. ความดันโลหิต.....mmHg                                                                                                                                                                                                      |  |
| C6 | เฉพาะกรณีมีผื่นแบบ non-immediate type, ผลการตรวจร่างกายอื่นๆพบว่า<br>1. ไข้ <input type="checkbox"/> 1. ไม่มี <input type="checkbox"/> 2. มี (อุณหภูมิ.... °C, วัน/เดือน/ปี ที่เริ่มมีไข้ ...../...../.....)<br>2. แผลบริเวณเยื่อเมือก <input type="checkbox"/> 1. ไม่มี <input type="checkbox"/> 2. มี (วัน/เดือน/ปี ที่ตรวจพบ...../...../.....)<br><input type="radio"/> เยื่อบุตา <input type="radio"/> ช่องปาก <input type="radio"/> อวัยวะเพศ                                                                                                                                       |  |
| C7 | เฉพาะกรณีมีผื่นแบบ non-immediate type, ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ<br>1. CBC<br>- WBC = .....(ค่าปกติ 5-10 x 10 <sup>3</sup> /uL) <input type="radio"/> 1. ปกติ <input type="radio"/> 2. ผิดปกติ<br>- Lymphocytes = .....(ค่าปกติ 20-50%) <input type="radio"/> 1. ปกติ <input type="radio"/> 2. ผิดปกติ<br>- Eosinophil = .....(ค่าปกติ 1-3%) <input type="radio"/> 1. ปกติ <input type="radio"/> 2. ผิดปกติ<br>- Platelet count =..... (ค่าปกติ 1.5-4 x 10 <sup>5</sup> cell/mm <sup>3</sup> ) <input type="radio"/> 1. ปกติ <input type="radio"/> 2. ผิดปกติ<br>2. Liver function test |  |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|    | <p>- AST (AST = .....;ค่าปกติ 0-40 U/L) <input type="radio"/> 1. ปกติ <input type="radio"/> 2. ผิดปกติ</p> <p>- ALT (ALT = .....;ค่าปกติ 0-35 U/L) <input type="radio"/> 1. ปกติ <input type="radio"/> 2. ผิดปกติ</p> <p>- ALP (ALP = .....;ค่าปกติ 35-110 U/L) <input type="radio"/> 1. ปกติ <input type="radio"/> 2. ผิดปกติ</p> <p>- Total bilirubin (Tot.bili = .....ค่าปกติ 0.1 - 1.0 mg%) <input type="radio"/> 1. ปกติ <input type="radio"/> 2. ผิดปกติ</p> <p>- Direct Bilirubin (Tot.bili = .....;ค่าปกติ 0.1 – 0.3 mg%) <input type="radio"/> 1. ปกติ <input type="radio"/> 2. ผิดปกติ</p> <p>3. ความผิดปกติของไต</p> <p>- BUN (BUN = .....;ค่าปกติ 12-20 mg/dl) <input type="radio"/> 1. ปกติ <input type="radio"/> 2. ผิดปกติ</p> <p>- Cr (Cr = .....;ค่าปกติ 0.6-1.4 mg/dl) <input type="radio"/> 1. ปกติ <input type="radio"/> 2. ผิดปกติ</p> <p>- Urine analysis <input type="radio"/> 1. ปกติ <input type="radio"/> 2. ผิดปกติ ระบุ.....</p> <p>4. ความผิดปกติอื่นๆ</p> <p>- Skin biopsy <input type="radio"/> 1. ไม่ได้ตรวจ <input type="radio"/> 2. ได้ตรวจ ระบุผล.....</p> <p>- อื่นๆ ระบุ.....</p> |  |
| C8 | <p>ชนิดผื่นที่ได้รับการวินิจฉัย คือ</p> <p><input type="radio"/> 1. Urticaria <input type="radio"/> 2. angioedema <input type="radio"/> 3. Maculopapular rash</p> <p><input type="radio"/> 4. Eczematous rash <input type="radio"/> 5. Fixed Drug Eruption <input type="radio"/> 6. Vasculitis</p> <p><input type="radio"/> 7. Erythema multiforme <input type="radio"/> 8. Exfoliative dermatitis <input type="radio"/> 9. Pethichial rash</p> <p><input type="radio"/> 10. Exfoliative dermatitis <input type="radio"/> 11. Bullous drug eruption</p> <p><input type="radio"/> 12. Photosensitivity drug eruption</p> <p><input type="radio"/> 13. Stevens-Johnson Syndrome <input type="radio"/> 14. Toxic Epidermal Necrolysis</p> <p><input type="radio"/> 15. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)</p> <p><input type="radio"/> 16. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic symptoms (DRESS) syndrome</p> <p><input type="radio"/> 17. อื่นๆ.....</p>                                                                                                                                          |  |

แผนภาพตำแหน่งความผิดปกติบนผิวหนัง ชุด 2: ระหว่างการรักษาวัณโรค

ระบุตำแหน่งกรณีมีอาการคัน

ระบุตำแหน่งกรณีมีผื่น



**แบบเก็บข้อมูลชุดที่ 3 (สำหรับผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดความผิดปกติทางผิวหนัง)**

#### D. ข้อมูลการจัดการ CADR (cutaneous ADRs)

[illegible]

**Output** จากโครงการวิจัยที่ได้รับทุนจาก สกว.

การศึกษาวิจัยนี้ยังไม่มีผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ หรือการนำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์ ขณะนี้อยู่ระหว่างการเขียน manuscript เพื่อส่งตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ