

อุบัติการณ์และความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยากับอาการไม่พึงประสงค์ของยาต้านวัณโรคชนิด First-line ในผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ในโรงพยาบาลทั่วไป จังหวัดนนทบุรี

Incidence and Association between Dose of First-Line Antituberculosis Drugs and Adverse Drug Reactions in New Pulmonary Tuberculosis Patient in General hospital, Nonthaburi Province

อัครากร เกษมสายสุวรรณ (Acharaporn Kasemsaisuwan)* ดร.มธุรส ทิพยมงคลกุล (Dr.Mathuros Tipayamongkhogul)** ดุสิต สุจิรัตน์ (Dusit Sujirarat)*** เจริญ ชูโชติถาวร (Charoen Chuchottawan)****

บทคัดย่อ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ Prospective Cohort Study เพื่อประมาณค่าอัตราอุบัติการณ์และค้นหาปัจจัยและขนาดของยาที่มีความสัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรคชนิด First-line drug ในผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ คลินิกวัณโรค สถาบันโรคทรวงอก นนทบุรี กลุ่มตัวอย่างจำนวน 146 ราย พบอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 16.4) ระยะเวลาที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์พบว่ครั้งหนึ่งของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จะเกิดในช่วง 1 สัปดาห์แรก (ร้อยละ 54.2) และอาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกพบมากที่สุดคือระบบประสาท (ร้อยละ 75) ส่วนใหญ่ความรุนแรงระดับปานกลาง (ร้อยละ 45.8) วิเคราะห์ผลการศึกษาโดยใช้สถิติเพียร์สัน ไควสแควร์และฟิชเชอร์ ผลการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยากับอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค แต่อย่างไรก็ตาม พบผู้ป่วยที่มีระดับ AST > 40 U/L เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทุกราย และผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์และได้รับยา First-line drug เกินขนาด ถึงร้อยละ 12.5 จึงควรมีการพิจารณาตรวจระดับ AST ในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ก่อนเริ่มการรักษา เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และบริหารจัดการยาที่เหมาะสม ให้ยาอย่างถูกต้องตามขนาดและน้ำหนักของผู้ป่วยอย่างรัดกุมต่อไปเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาและควรให้คำแนะนำเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากยาก่อนเริ่มกินยาเพื่อป้องกันความรุนแรงตั้งแต่ระยะเริ่มแรกที่มีอาการ

ABSTRACT

This prospective cohort study aimed to estimate incidence rates and explore an association between dose of first-line antituberculosis drugs and adverse drug reactions (ADRs) in new pulmonary tuberculosis (PTB) patient who attended general hospital in Nonthaburi province. Of 1 4 6 new PTB case, the incidence of ADRs were 2 4 case (1 6 . 4 %). Half of the ADRs case occurred during the first week (5 4 . 2 %) and 75% of ADRs cases expressed neurological symptoms. Majority of the severity were moderate level (45.8%). The study used Pearson chi-square and Fisher test. The results showed that dose of antituberculosis drugs was not significantly associated with the incidence of adverse drug reactions. However, 100.0% of patients who had AST >40 U/L expressed ADRs and 12.5% of ADRs patients were received overdose of First-line drugs. To avoid ADRs, AST screening among new PTB case before starting antituberculosis and optimal dose of antituberculosis should be rigidly calculated. All PTB patient must be advised regarding adverse drug reactions before taking medicine to prevent the severity of the symptoms early stage.

คำสำคัญ: อาการไม่พึงประสงค์ ยาต้านวัณโรคชนิด First-line drug ผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่

Key Words: Adverse drug reactions (ADRs), First-line antituberculosis drugs, New pulmonary tuberculosis patient

* นักศึกษา หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (สาธารณสุขศาสตร์) สาขาวิชาโรคติดเชื้อและวิทยาการระบาด คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

** ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาระบาดวิทยา คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

*** รองศาสตราจารย์ ภาควิชาระบาดวิทยา คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

**** นายแพทย์ผู้ทรงคุณวุฒิ ด้านเวชกรรม สาขาอายุรกรรม สถาบันโรคทรวงอก

บทนำ

วัณโรคเป็นโรคติดเชื้อซึ่งเกิดจากเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* (World Health Organization [WHO], 2011) วัณโรคติดต่อจากการไอหรือจามโดยไม่ปิดปากและจมูกของผู้ป่วยวัณโรคระยะแพร่เชื้อทำให้ละอองเสมหะขนาดเล็ก (Droplet nuclei) ฟุ้งกระจายในอากาศ เมื่อสูดหายใจเอาละอองเสมหะที่มีเชื้อวัณโรคเข้าไป ทำให้เชื้อวัณโรคสามารถเข้าถึงถุงลมในปอดได้และก่อโรคได้(สำนักวัณโรคกรมควบคุมโรค, 2553) ในปี 1993 องค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) ประกาศให้วัณโรคเป็นโรคฉุกเฉินสากลและต้องการแก้ไขอย่างเร่งด่วน ในปี 2010 มีจำนวนผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ประมาณ 8.8 ล้านคน (ระหว่าง 8.5-9.2 ล้านคน) และเสียชีวิต 1.1 ล้านคน (ระหว่าง 0.9-1.2 ล้านคน) จำนวนผู้ป่วย multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) มีประมาณ 650,000 คนของผู้ป่วยวัณโรคทั่วโลก (WHO, 2011) ประเทศต่างๆ ทั่วโลกได้ดำเนินการควบคุมวัณโรคด้วยยุทธศาสตร์หยุดยั้งวัณโรค (The Stop TB Strategy) เป็นเป้าหมายสำคัญ เพื่อมุ่งไปสู่เป้าหมายแห่งการพัฒนาสหัสวรรษ (Millennium Development Goal : MDG) ในปี พ.ศ. 2558 (ค.ศ. 2015) ซึ่งมีเป้าหมายหลักเพื่อลดความชุก อัตราอุบัติการณ์และอัตราการตายลงครึ่งหนึ่งเมื่อเทียบกับสถานการณ์ในปี พ.ศ. 2533 (ค.ศ. 1990, an estimated 7.5 million incident cases of TB) และในปี พ.ศ. 2593 (ค.ศ. 2050) จะสามารถกำจัดวัณโรคให้หมดไปได้ (<1 case per million population) (WHO, 2006)

สถานการณ์วัณโรคในประเทศไทยปี 2010 พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยวัณโรคประมาณ 68,239 คนและเสียชีวิต 16/100,000 ประชากร จำนวนผู้ป่วย MDR-TB รายใหม่มีประมาณ 1.7/100,000 ประชากร (ระหว่าง 1.0-2.6/100,000 ประชากร)และจำนวนผู้ป่วย MDR-TB กลับเป็นซ้ำมีประมาณ 35/100,000 ประชากร(ระหว่าง 1.0-2.6/100,000 ประชากร) (WHO, 2011) เพื่อให้บรรลุเป้าหมายตามยุทธศาสตร์หยุดยั้งวัณโรค (The Stop TB Strategy) ตามที่ WHO ได้กำหนดไว้ กรมควบคุมโรค

กระทรวงสาธารณสุขจึงได้กำหนดเป้าหมายคือการส่งเสริมให้เข้าถึงการดูแลรักษาและควบคุมวัณโรคอย่างมีคุณภาพและการเสริมสร้างพลังชุมชนเพื่องานวัณโรคในประเทศไทย (สมศักดิ์, 2555)

คลินิกวัณโรค สถาบันโรคทรวงอก รับผิดชอบรักษาผู้ป่วยวัณโรคปอดอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปและรักษาต่อจากโรงพยาบาลต่างๆทั่วประเทศจากสถิติจำนวนผู้ป่วยวัณโรคปอด 3 ปีย้อนหลัง (ปี 2552-2554) เรียงตามลำดับดังนี้ 7578 , 8079 , 8705 (ราย/ปี) จำนวนผู้ป่วย MDR-TB 3 ปีย้อนหลัง (ปี 2552-2554) เรียงตามลำดับดังนี้ 1856 , 2103 , 1765 (ราย/ปี) (คลินิกวัณโรค, 2555) การรักษาด้วยยาวัณโรคต้องใช้ระยะเวลาในการรักษานาน 6-8 เดือน และต้องใช้ยาหลายตัวในเวลาเดียวกัน จึงเป็นเหตุที่จะชักนำให้ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงของยาได้ อาการไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse drug reactions: ADRs) อาจทำอันตรายต่อร่างกายอย่างรุนแรงและอาจก่อให้เกิดความพิการหรือเสียชีวิตได้จึงต้องหยุดยาทันที ทั้งนี้ต้องขึ้นอยู่กับ การควบคุมดูแลของแพทย์ (WHO, 2006) ผลของการเกิดอาการข้างเคียงของยานอกจากจะมีผลต่อร่างกายแล้วยังมีผลโดยตรงต่อการรักษาอีกด้วยเช่นผู้ป่วยอาจหยุดยาเองทำให้ขาดยา ได้รับยาไม่สม่ำเสมอ การรักษาไม่ต่อเนื่องและเกิดความล้มเหลวในการรักษาในที่สุด (Wongyou, 2005) การใช้สูตรยาหรือระบบยาที่ไม่เหมาะสมก็เป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้การรักษาวัณโรคล้มเหลวและเกิดเชื้อดื้อยาได้ (สำนักวัณโรคกรมควบคุมโรค, 2552) อาการข้างเคียงจากยาต้านวัณโรคนั้นเป็นความเสี่ยงที่สามารถเกิดกับผู้ป่วยทุกรายที่รักษาไม่ว่าจะใช้ยาต้านวัณโรคประเภทใดก็ตาม จากสถิติผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงจากยาต้านวัณโรค คลินิกวัณโรค สถาบันโรคทรวงอกมีจำนวนผู้ป่วย 3 ปีย้อนหลัง (ปี 2552-2554) ร้อยละ 5.4 , 6.2 , 10.8 ตามลำดับ (คลินิกวัณโรค, 2555) ซึ่งมีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ แต่ความรุนแรงของอาการข้างเคียงของผู้ป่วยแต่ละคนนั้นจะแตกต่างกันและอาจขึ้นกับอาการหรือปัจจัยอื่นที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วย ซึ่งอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นอาจมีผลต่อความสำเร็จของการรักษา (Xia et al., 2007)

จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า ผู้ป่วยเพศหญิง, ผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี, คนเชื้อชาติเอเชีย, ผู้ติดเชื้อ HIV (human immunodeficiency virus), รักษาด้วยยา first-line drug, มีค่า base-line aspartate aminotransferase (base AST) ≥ 80 U/L, เป็น MDR-TB, over-weight/obesity, anemia, smoking จะมีอาการข้างเคียงสูงกว่ากลุ่มอื่นๆ (Yee et al., 2003; Marra et al., 2007; Chung-Delgado et al., 2011) นอกจากนี้พบว่าการดื่ม alcohol ทำให้ผู้ป่วยมีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะ liver toxicity ได้รุนแรงขึ้น โดยเฉพาะเมื่อใช้ยา isoniazid (Ferna et al., 2003) เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงปริมาณเอนไซม์ที่สร้างขึ้น (Tostmann et al., 2007) รวมถึงมีการพิสูจน์แล้วว่า การติดเชื้อวัณโรคร่วมกับ hepatitis B หรือ C จะเพิ่มความเสียหายที่จะมีอาการข้างเคียงที่รุนแรงขึ้น (Ferna'ndez-Villar et al., 2003; Lee et al., 2005) แต่ยังไม่พบการศึกษาในอดีตที่ผ่านมาระบุถึงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยากับอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นและระยะเวลาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ชัดเจน ดังนั้นการระบุปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาจึงเป็นสิ่งที่ควรศึกษาเพื่อระบุปัจจัยเสี่ยงที่จะเป็นแนวทางป้องกันประชากรกลุ่มเสี่ยงจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อประมาณค่าอัตราอุบัติการณ์และค้นหาปัจจัยและขนาดของยาที่มีความสัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรคชนิด First-line drug

วิธีการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า (Prospective cohort study) กลุ่มประชากรที่ศึกษา คือ ผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ที่ยื่นทะเบียนรักษาวัณโรคปอดและได้รับยาต้านวัณโรคชนิด First line drug ณ โรงพยาบาลทั่วไปแห่งหนึ่งในจังหวัดนนทบุรี อายุ 18 ปีขึ้นไปและต้องมารับยา 2 เดือนตลอดการรักษาระยะเข้มข้น จำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด คำนวณจากการ

ประมาณสัดส่วนหนึ่งกลุ่มตัวอย่างแบบทราบนขนาดประชากร (Lemeshow et al., 1990) ที่ระดับอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ ร้อยละ 10.8 ที่ความคลาดเคลื่อนร้อยละ 5 และความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ได้ตัวอย่าง 140 คน เก็บข้อมูลตั้งแต่ตุลาคม 2556 ถึง กันยายน 2557 การวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เอกสารรับรองเลขที่ MUPH 2013-120 ลงวันที่ 24 กรกฎาคม 2556 ผู้ยินยอมตนจะได้รับการอธิบายชี้แจงวิธีการวิจัยในฐานะผู้ยินยอมตนให้ทำการวิจัยได้ทราบก่อนลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัย

ระเบียบวิธีการวิจัย

ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายจะถูกติดตามตั้งแต่เริ่มเข้าร่วมงานวิจัย ผู้ที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาจะสิ้นสุดการติดตามเมื่อรับประทานยาต้านวัณโรคครบระยะเข้มข้นและผู้ที่เกิดอาการข้างเคียงจากยาจะสิ้นสุดการติดตาม ณ วันที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เมื่อผู้ยินยอมตนลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้วิจัยจะดำเนินการสัมภาษณ์ในส่วนข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ผู้วิจัยจะเก็บตัวอย่างเลือดจากผู้เข้าร่วมวิจัย จำนวน 5 CC เพื่อวัดค่าการทำงานของตับโดยทำการตรวจวัดก่อนเริ่มยาต้านวัณโรค และตรวจวัดอีกครั้งเมื่อมีอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค โดยจะดำเนินการพร้อมกับการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจวัด Hb_{1c}Ag และ HIV ตามมาตรฐานการรักษาวัณโรคก่อนเริ่มยาต้านวัณโรค เก็บรวบรวมข้อมูลจากแบบบันทึกด้านการรักษาและการวินิจฉัยโรค ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลการตรวจเสมหะ จากเวชระเบียน การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค ผู้วิจัยจะให้สมุดบันทึกอาการผิดปกติพร้อมเบอร์โทรศัพท์ของผู้วิจัยแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกราย ถ้าผู้เข้าร่วมวิจัยมีอาการผิดปกติที่บ้านให้บันทึกอาการผิดปกติ วันที่ที่เกิดอาการ และโทรศัพท์ติดต่อผู้วิจัยทันที เมื่อมาพบแพทย์ให้นำสมุดบันทึกอาการผิดปกติมาส่งคืนผู้วิจัย เมื่อผู้เข้าร่วมวิจัยมีอาการผิดปกติ ได้แก่ ผื่นแดง คัน เวียนศีรษะ นอนไม่หลับ ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร

ปวดตามข้อ ข้ออักเสบ ตามัว ตาบอดสี ตัวเหลืองตาเหลือง ไข้ การได้ยินผิดปกติ ชัก ชาปลายมือปลายเท้า อาการทางผิวหนังที่รุนแรง (Stevens Johnson Syndrome, Exfoliative dermatitis) แล้วมาพบแพทย์ ผู้วิจัยจะดำเนินการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านไวรัสโรด คั้งนี้ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการเจาะเลือดวัดค่าการทำงานของตับอีกครั้งก่อนพบแพทย์ หลังจากผู้เข้าร่วมวิจัยพบแพทย์แล้ว ผู้วิจัยจะดำเนินการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยาโดยใช้แบบประเมินของ Naranjo's algorithm โดยเภสัชกร

การประเมินระดับความสัมพันธ์ของอาการไม่พึงประสงค์กับยาต้านไวรัสโรดที่สงสัยโดยนำข้อมูลของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา มาประเมินด้วยแบบของ Naranjo ซึ่งประกอบด้วยข้อคำถาม 10 ข้อ เมื่อตอบคำถามและให้คะแนนในแต่ละข้อแล้วจึงรวมผลคะแนนออกมาดังนี้

คะแนน ≤ 0 แปลผลว่ามีความสัมพันธ์ในระดับ “ไม่น่าใช่” (doubtful)

คะแนน 1-4 แปลผลว่ามีความสัมพันธ์ในระดับ “อาจจะใช่” (possible)

คะแนน 5-8 แปลผลว่ามีความสัมพันธ์ในระดับ “น่าจะใช่” (probable)

คะแนน ≥ 9 แปลผลว่ามีความสัมพันธ์ในระดับ “ใช่แน่” (definite)

ซึ่งผลการประเมินมีระดับตั้งแต่ “อาจจะใช่” หรือมีคะแนน ≥ 1 จะถือว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นั้นเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

แนวทางพิจารณาถึงระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ของ WHO (2003) toxicity grading scale for determining the severity of adverse events โดยจัดระดับความรุนแรงพร้อมทั้งแนวทางปฏิบัติออกเป็น 4 ระดับ ดังนี้

ระดับที่ 1 (Grade 1) หรือระดับเล็กน้อย (mild) หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นนั้นเพียงแค่ว่ารบกวนผู้ป่วยเล็กน้อย หรือรู้สึกไม่สะดวกสบายเพียงเล็กน้อยหรือเกิดขึ้นชั่วคราว (ไม่เกิน 48 ชม.) ไม่กระทบ

กับชีวิตประจำวัน ไม่จำเป็นจะต้องเปลี่ยนการรักษา เพียงแต่ให้มีการเฝ้าระวังเพื่อให้งั้นใจว่าไม่เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย หรือความผิดปกตินั้นไม่รุนแรงขึ้น

ระดับที่ 2 (Grade 2) หรือระดับปานกลาง (moderate) หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นนั้นส่งผลต่อการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยเล็กน้อยถึงปานกลาง อาจต้องการความช่วยเหลือ ไม่ต้องการการรักษาหรือต้องการเล็กน้อย เช่น อาจปรับเปลี่ยนการรักษาหรือได้รับการบำบัดอื่นเพิ่ม

ระดับที่ 3 (Grade 3) หรือระดับรุนแรง (severe) หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นนั้นส่งผลกระทบต่อทำให้ไม่สามารถปฏิบัติกิจวัตรประจำวัน มักต้องการความช่วยเหลือ ควรให้หยุดใช้ยา และให้การบำบัดรักษาผู้ป่วย

ระดับที่ 4 (Grade 4) หรือระดับร้ายแรงหรือรุนแรงมาก (serious) หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์ที่ก่อให้เกิดความพิการถาวร หรือต้องเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยนอนในโรงพยาบาล หรือเสี่ยงต่อการเสียชีวิต หรือเสียชีวิต

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ผลการศึกษาโดยใช้ ได้แก่ อุบัติการณ์ (Incidence) ค่าร้อยละ (percentage) ค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) Pearson Chi-squar test, Fisher's exact test โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ผลการวิจัย

กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ร้อยละ 61.0 ช่วงอายุที่พบมากที่สุดคือ 35-59 ปี (ร้อยละ 53.4) โดยมีอายุเฉลี่ย 45.16 ± 15.2 ปี กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มีสถานภาพสมรส (ร้อยละ 69.2) จบการศึกษาส่วนใหญ่ระดับประถมศึกษา (ร้อยละ 37.7) และรองลงมาคือจบการศึกษาระดับปริญญาตรี (23.3) อาชีพที่พบมากที่สุดคือรับจ้างทั่วไป (ร้อยละ 30.8) ส่วนใหญ่มีรายได้พอใช้ (ร้อยละ 30.7) รองลงมาคือรายได้ไม่พอใช้ (ร้อยละ 30.1) มีระดับ AST > 40 U/L (ร้อยละ 11.6) มีประวัติการแพ้ยา

อื่นๆ (ร้อยละ 6.8) มีภาวะน้ำหนักเกินระดับ BMI ≥ 23 kg/m² (ร้อยละ 18.5) มีภาวะทุพโภชนาการระดับ albumin < 3.5 g/dl (ร้อยละ 19.2) พบกลุ่มตัวอย่างเป็นโรคเบาหวาน (ร้อยละ 13.0) พบติดเชื้อ HIV (ร้อยละ 1.4) ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (ร้อยละ 1.4) สูบบุหรี่ (ร้อยละ 35.6) ดื่มสุรา (ร้อยละ 30.1) ยาที่ได้รับอื่นๆ (ร้อยละ 26.0) กลุ่มตัวอย่างได้รับยาต้านวัณโรค INH > 6 mg/kg/day (ร้อยละ 28.8) RIF > 12 mg/kg/mg (ร้อยละ 15.1) PZA > 30 mg/kg/day (ร้อยละ 15.1) EMB > 20 mg/kg/day (ร้อยละ 20.5) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละของกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามลักษณะส่วนบุคคล (n= 146)

ลักษณะส่วนบุคคล	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	89	61.0
หญิง	57	39.0
อายุ (ปี)		
<35	41	28.1
35-59	78	53.4
≥ 60	27	18.5
อายุเฉลี่ย = 45.16 ปี		
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 15.2 ปี		
อายุน้อยที่สุด = 18 ปี		
อายุมากที่สุด = 82 ปี		
สถานภาพสมรส		
โสด	35	24.0
สมรส	101	69.2
หย่าร้าง	7	4.8
หม้าย	3	2.1
ระดับการศึกษา		
ประถมศึกษา	55	37.7
มัธยมศึกษาตอนต้น	19	13.0
มัธยมศึกษาตอนปลาย/ปวช.	23	15.8
อนุปริญญา/ปวส.	10	6.8
ปริญญาตรี	34	23.3
สูงกว่าปริญญาตรี	5	3.4
อาชีพ		
ไม่ได้ประกอบอาชีพ	22	15.1
แม่บ้าน	6	4.1
เกษตรกร	7	4.8
รับจ้างทั่วไป	45	30.8
ทำงานบริษัทเอกชน/โรงงาน	12	8.2
ค้าขาย/ประกอบอาชีพส่วนตัว	19	13.0
ข้าราชการ/รัฐวิสาหกิจ	28	19.2
/ข้าราชการบำนาญ		
นักเรียนนักศึกษา	7	4.8
รายได้		
ไม่มีรายได้	36	24.7
มีรายได้	110	75.3
ระดับ AST(U/L)		
≤ 40	129	88.4
> 40	17	11.6
ประวัติการแพ้ยาอื่นๆ		
ไม่แพ้	136	93.2
เคยแพ้	10	6.8
ภาวะน้ำหนักเกิน(BMI(kg/m²))		
< 18.50	51	34.9
18.50 – 22.99	68	46.6
≥ 23	27	18.5

หมายเหตุ

คำย่อ: AST = Aspartate aminotransferase; BMI = body mass index

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละของกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามลักษณะส่วนบุคคล (n= 146) (ต่อ)

ลักษณะส่วนบุคคล	จำนวน	ร้อยละ
ภาวะทุพโภชนาการ(albumin(g/dl))		
<3.5	28	19.2
≥3.5	118	81.8
DM		
ไม่เป็น	127	87.0
เป็น	19	13.0
HIV		
Negative	144	98.6
Positive	2	1.4
Hepatitis		
Negative	144	98.6
Positive	2	1.4
สูบบุหรี่		
ไม่สูบบุหรี่	72	49.3
เคยสูบบุหรี่	22	15.1
สูบบุหรี่	52	35.6
ดื่มสุรา		
ไม่ดื่ม	102	69.9
เคยดื่ม	28	19.2
ดื่ม	44	30.1
ยาที่ได้รับอื่นๆ		
ไม่ได้รับ	108	74.0
ได้รับ	38	26.0
INH(mg/kg/day)		
4-6	104	71.2
>6	42	28.8
RIF(mg/kg/day)		
8-12	124	84.9
>12	22	15.1
PZA (mg/kg/day)		
20-30	124	84.9
>30	22	15.1
EMB (mg/kg/day)		
12-18	116	79.5
>18	30	20.5

หมายเหตุ

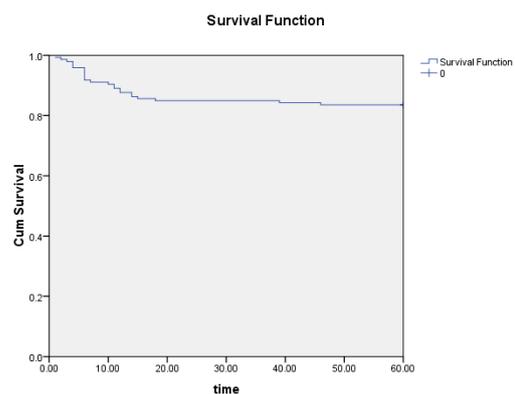
คำ ำ ย่อ : DM = Diabetes mellitus; HIV = human immunodeficiency virus; INH = Isoniazid; EMB = Ethambutol; RIF = Rifampicin; PZA = Pyrazinamide

จากกลุ่มตัวอย่างจำนวน 146 ราย เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรคจำนวน 24 ราย (ร้อยละ 16.4) ซึ่งจำแนกตามระยะเวลาที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์พบว่า ครึ่งหนึ่งของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จะเกิดในช่วง 1 สัปดาห์แรก (ร้อยละ 54.2) และ 1 ใน 4 ของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จะเกิดในช่วง 2 สัปดาห์ (ร้อยละ 29.2) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 จำนวนและร้อยละของกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามระยะเวลาที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค (n=24)

ช่วงระยะเวลาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์	จำนวน	ร้อยละ
1 สัปดาห์	13	54.2
2 สัปดาห์	7	29.2
3-4 สัปดาห์	2	8.3
5-8 สัปดาห์	2	8.3

แนวโน้มการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรคตามระยะเวลา ตั้งแต่เริ่มกินยาจนเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา พบว่า ส่วนใหญ่จะพบในช่วง 2 สัปดาห์แรกและหลังจากนั้นจะเริ่มลดลงจนไม่เกิดอาการจนสิ้นสุดระยะเข้มข้น 60 วัน



รูปที่ 1 เส้นโค้งการรอดชีพโดยรวมของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค

จากกลุ่มตัวอย่างที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 24 ราย เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกจำแนกตามระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ตามระบบพบว่า อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เกิดที่ระบบประสาท อาการที่พบได้แก่ สับสนมีนงงอ่อนเพลีย ตาพร่ามัว นอนไม่หลับ ความรุนแรงระดับปานกลาง (ร้อยละ 45.8) รองลงมาเกิดที่ระบบผิวหนัง อาการที่พบได้แก่ มีผื่นคัน บวมแดงหรือมีตุ่มน้ำใสขึ้นทั่วร่างกาย ความรุนแรงระดับปานกลาง (ร้อยละ 45.8) ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 จำนวนและร้อยละของกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ตามระบบ (N=24)

ระบบ	ความรุนแรง			
	Grade1 (ร้อยละ)	Grade2 (ร้อยละ)	Grade3 (ร้อยละ)	Grade4(ร้อยละ)
ระบบผิวหนัง	2(8.3)	11(45.8)	2(8.3)	-
ระบบหัวใจ	-	2(8.3)	3(12.5)	-
ระบบทางเดินหายใจ	1(4.2)	-	-	-
ระบบทางเดินอาหาร	1(4.2)	2(8.3)	8(33.3)	1(4.2)
ระบบประสาท	5(20.8)	11(45.8)	2(8.3)	-
ระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	-	7(29.2)	1(4.2)	-
ระบบทางคลินิกอื่นๆ	8(33.3)	4(16.7)	-	-

หมายเหตุ

Grade1 = ระดับเล็กน้อย (mild); Grade2 = ระดับปานกลาง (moderate); Grade3 = ระดับรุนแรง (severe); Grade4 = ระดับร้ายแรงหรือรุนแรงมาก

ผลการศึกษาพบว่า ไม่พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรคได้แก่ เพศ, อายุ, ระดับ AST(U/L), ประวัติการแพ้ยาอื่น, ภาวะน้ำหนักเกิน (BMI kg/m²), ภาวะทุพโภชนาการ(albumin g/dl), DM, HIV, Hepatitis, สูบบุหรี่, ดื่มสุรา, ยาที่ได้รับอื่น ๆ , INH (mg/kg/day), RIF (mg/kg/day), PZA (mg/kg/day), EMB (mg/kg/day) แต่อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีระดับ AST > 40 U/L ทุกรายเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะส่วนบุคคลกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค (n=146)

ลักษณะส่วนบุคคล	การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค				p-value
	โรค				
	มี		ไม่มี		
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
เพศ					0.773
ชาย	14	15.7	75	84.3	
หญิง	10	17.5	47	82.5	
กลุ่มอายุ (ปี)					0.262
<35	10	24.4	31	75.6	
35-59	10	12.8	68	87.2	
≥60	4	14.8	23	85.2	
ระดับ AST (U/L)					0.076 ^a
≤40	24	18.6	105	81.4	
>40	0	0.0	17	100.0	
ประวัติการแพ้ยาอื่น					0.669 ^a
ไม่เคยแพ้	22	16.2	114	83.8	
เคยแพ้	2	20.0	8	80.0	
ภาวะน้ำหนักเกิน (BMI kg/m²)					0.276
<18.50	5	9.8	46	90.2	
18.50 – 22.99	14	20.6	54	79.4	
≥23	5	18.5	22	81.5	
ภาวะทุพโภชนาการ (albumin (g/dl))					0.782 ^a
<3.5	5	17.9	23	82.1	
≥3.5	19	16.1	99	83.9	
DM					0.740 ^a
ไม่เป็น	22	17.3	105	82.7	
เป็น	2	10.5	17	89.5	
HIV					1.000 ^a
Negative	24	16.7	120	83.3	
Positive	0	0.0	2	100.0	
Hepatitis					1.000 ^a
Negative	24	16.7	120	82.0	
Positive	0	0.0	2	100.0	
สูบบุหรี่					0.610 ^a
ไม่สูบบุหรี่	12	16.2	60	83.3	
เคยสูบบุหรี่	2	9.1	20	90.9	
สูบบุหรี่	10	19.2	42	80.8	
ดื่มสุรา					0.227 ^a
ไม่ดื่ม	12	16.2	62	83.8	
เคยดื่ม	2	7.1	26	92.9	
ดื่ม	10	22.7	34	77.3	
ยาที่ได้รับอื่นๆ					0.701
ไม่ได้รับ	17	15.7	91	84.3	
ได้รับ	7	18.4	31	81.6	

หมายเหตุ

คำย่อ: AST = Asparate aminotransferase; DM = Diabetes mellitus; BMI = body mass index; HIV = human immunodeficiency virus

p-value < 0.05 by chi-square test; a=Fisher's exact test

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะส่วนบุคคลกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค (n=146) (ต่อ)

ลักษณะส่วนบุคคล	การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค				p-value
	โรค				
	มี		ไม่มี		
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
INH(mg/kg/day)					0.589
4-6	16	15.4	88	84.6	
>6	8	19.0	34	81.0	
RIF(mg/kg/day)					0.364 ^a
8-12	19	15.3	105	84.7	
>12	5	22.7	17	77.3	
PZA(mg/kg/day)					1.000 ^a
20-30	21	16.9	103	83.1	
>30	3	13.6	19	86.4	
EMB(mg/kg/day)					0.584 ^a
12-20	18	15.5	98	84.5	
>20	6	20.0	24	80.0	

หมายเหตุ

คำย่อ: INH = Isoniazid; EMB = Ethambutol; RIF = Rifampicin; PZA = Pyrazinamide

p-value < 0.05 by chi-square test; a=Fisher's exact test

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

ในการศึกษานี้อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรคชนิด First-line drug ของผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ ในโรงพยาบาลที่เป็นพื้นที่ศึกษา (ร้อยละ 16.4) ซึ่งมากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ Kishore et al. (2008) ระบุว่าพบอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค ร้อยละ 12.3 ระยะเวลาที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์พบว่า ครึ่งหนึ่งของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จะเกิดในช่วง 1 สัปดาห์แรก ร้อยละ 54.2 และ 1 ใน 4 ของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จะเกิดในช่วง 2 สัปดาห์ ร้อยละ 29.2 ซึ่งส่วนใหญ่จะพบในช่วง 2 สัปดาห์แรกและหลังจากนั้นจะเริ่มลดลงจนไม่เกิดอาการจนถึงสิ้นสุดระยะเข้มข้น เนื่องจากการรักษาวัณโรคในระยะเข้มข้นต้องใช้ยาหลายชนิดเพื่อทำปฏิกริยากับเชื้อวัณโรคในรูปแบบเฉพาะของยาแต่ละชนิดจึงทำให้เกิดปฏิกริยาต่อร่างกายสูง และมีผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ ซึ่งระยะเวลาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาของแต่ละคนจะแตกต่างกัน อาจเกิด

หลังการให้ยาเพียงครั้งเดียว หรือเมื่อให้เป็นเวลานานหรือเมื่อให้พร้อมกับยาอื่น และทั้งนี้ขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เกิดที่ระบบประสาท ร้อยละ 75 อาการที่พบได้แก่ สับสนมีนงอ่อนเพลีย ตาพร่ามัว นอนไม่หลับ ส่วนใหญ่ความรุนแรงระดับปานกลาง ร้อยละ 45.8 ซึ่งอาการเหล่านี้จะเป็นผลข้างเคียงที่เกิดจากยา Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol รองลงมาเกิดที่ระบบผิวหนัง ร้อยละ 62.5 อาการที่พบได้แก่ มีผื่นคัน บวมแดงหรือมีตุ่มน้ำใสขึ้นทั่วร่างกาย ส่วนใหญ่ความรุนแรงระดับปานกลาง ร้อยละ 45.8 ซึ่งอาการเหล่านี้จะเป็นผลข้างเคียงที่เกิดจากยา Isoniazid, Rifampicin (Chhetri et al., 2008)

การศึกษาขนาดของยาและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรคชนิด First-line drug พบว่า ไม่พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่มีระดับ AST > 40 U/L ทุกรายเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และพบร้อยละ 12.5 ของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้รับยา First-line drug เกินขนาด ดังนั้นการตรวจ AST ก่อนการเริ่มยาจึงอาจเป็นแนวทางเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และควรมีการพิจารณาบริหารจัดการยาที่เหมาะสม(Wada M, 1998) ให้ยาอย่างถูกต้องตามขนาดและน้ำหนักของผู้ป่วยอย่างรัดกุมต่อไปเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาและควรมีการให้คำแนะนำเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากยาก่อนเริ่มกินยาเพื่อป้องกันความรุนแรงตั้งแต่ระยะเริ่มแรกที่มีอาการ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณงานป้องกันและควบคุมการติดเชื้อ กลุ่มงานวิชาการ กลุ่มภารกิจบริการวิชาการ สถาบันโรคทรวงอก กรมการแพทย์ เจ้าหน้าที่ของคลินิกวัณโรค สถาบันโรคทรวงอก นนทบุรี ที่ท่านได้ให้ความร่วมมือในการลงเก็บข้อมูล และขอขอบ พระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.มธุรส ทิพยมงคลกุล ที่ปรึกษาการวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

- คลินิกวัณโรค สถาบันโรคทรวงอก. สรุปยอดประจำปีงบประมาณ. นนทบุรี: สถาบันโรคทรวงอก; 2555.
- สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางแห่งชาติสำหรับการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB). นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; 2552.
- สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. คู่มืออบรมแนวทางมาตรฐานการดำเนินงานควบคุมวัณโรคสำหรับคลินิกวัณโรค = Training Module for Management of Tuberculosis. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; 2553.
- สมศักดิ์ อรรถศิลป์, บรรณาธิการ. สถานการณ์วัณโรคและนโยบายการควบคุมโรค. การประชุมวิชาการกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 18 มิถุนายน 2555; โรงแรมนารายณ์. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2555.
- Chetri AK, et al. A 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. JPMA 2008; 58(10): 531-6.
- Chung-Delgado K, Revilla-Montag A, Guillen-Bravo S, Velez-Segovia E, Soria-Montoya A, Nun ez-Garbin A, et al. Factors Associated with Anti-Tuberculosis Medication Adverse Effects: A Case-Control Study in Lima, Peru. PLoS One 2011; 6(11): 1-5.
- Ferna A, Sopena B, zquez RV, Ulloa F, Fluiters E, Mosteiro M, et al. Isoniazid Hepatotoxicity among Drug Users:The Role of Hepatitis C. Clin Infect Dis 2003; 36(3): 293-8.
- Kishore, et al. 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.
- Lee BH, Koh W-J, Choi MS, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. Inactive Hepatitis B Surface Antigen Carrier State and Hepatotoxicity During Antituberculosis Chemotherapy. CHEST 2005; 127(4): 1304-11.
- Lemeshow S, Hosmer Jr DW, Klar J, Lwanga SK. Adequacy of Sample Size in Health Studies. England: John Wiley & Sons; 1990; 41-4.
- 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.
- Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, Lange WCMd, Ven AJAMvd, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. J Gastroenterol Hepatol 2007; 23(2): 192-202.
- Wada M. The adverse reactions of anti-tuberculosis drugs and its management. Nihon Rinsho Journal 1998; 56(12): 3091-5.
- Wongyou S. Factors related to medication adherence among tuberculosis patients. [M.N.S. Thesis in Community health nursing]. Nakhonpathom: Faculty of Graduate Studies. Mahidol University; 2005. [in Thai].
- World Health Organization. Global Tuberculosis Control: WHO report 2011. Geneva: WHO; 2011.

- World Health Organization. The Stop TB Strategy: building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2006.
- World Health Organization. Toxicity grading scale for determining the severity of adverse events [online] 2003 [cited 2003 Mar 14]. Available from: http://www.icssc.org/Documents/Resources/AEManual2003AppendicesFebruary_06_2003%20final.pdf
- Xia YY, Zhan SY. Systematic review of anti-tuberculosis drug induced adverse reactions in China. *Zhonghua Jic Hc Hc Hu Xi Za Zhi* 2007; 30(6): 419-23.
- 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.