



อุบัติการณ์และการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาต้านวัณโรค

**Incidence and Management of Antituberculosis Drug-Induced
Cutaneous Adverse Drug Reactions**

ชานิดา กาญจนประดิษฐ์

Chanida Kanjanapradit

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา

เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of

Master of Pharmacy in Clinical Pharmacy

Prince of Songkla University

2555

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ขอรับรองว่า ผลงานวิจัยนี้เป็นผลมาจากการศึกษาวิจัยของนักศึกษาเอง และขอขอบคุณผู้ที่มีส่วน
เกี่ยวข้องทุกท่านไว้ ณ ที่นี้

ลงชื่อ _____

ดร.วิลาวัณย์ ทองเรือง)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ลงชื่อ _____

(นางชานิดา กาญจนประดิษฐ์)

นักศึกษา

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า ผลงานวิจัยนี้ไม่เคยเป็นส่วนหนึ่งในการอนุมัติปริญญาในระดับใดมาก่อน และ
ไม่ได้ถูกใช้ในการยื่นขออนุมัติปริญญาในขณะนี้

ลงชื่อ _____

(นางชานิดา กาญจนประดิษฐ์)

นักศึกษา

ชื่อวิทยานิพนธ์ อุบัติการณ์และการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาต้านวัณโรค
ผู้เขียน นางชานิดา กาญจนประดิษฐ
สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิก
ปีการศึกษา 2554

บทคัดย่อ

การศึกษา นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาอุบัติการณ์ของการเกิดผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรค ลักษณะทางคลินิกของผื่นแพ้ยา วิธีการจัดการผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรค ผลการจัดการผื่นและผลการรักษาวัณโรค เมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้น ทำการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า ในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 ได้แก่ isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z) และ ethambutol (E) ของโรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ในเขตภาคใต้ 17 แห่ง ระหว่างเดือนมิถุนายน 2554 ถึงเดือนมีนาคม 2555 ผู้ป่วยที่คัดออกจากการศึกษาคือผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของผิวหนังก่อนเริ่มรักษาวัณโรค หลังเริ่มต้นรักษาผู้ป่วยจะถูกติดตามอาการผิดปกติทางผิวหนังอย่างใกล้ชิด โดยการโทรศัพท์ทุกวัน เป็นเวลา 2 สัปดาห์ หลังจากนี้ถูกติดตามทุกสัปดาห์จนสิ้นสุดการรักษาระยะเข้มข้นพบว่า ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจำนวน 58 ราย (ร้อยละ 21.6) รวมระยะเวลาที่ได้ติดตามผู้ป่วยทั้งหมด 539 เดือน คิดเป็นอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังเท่ากับ 10.8/100 person-months (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 8.2 ถึง 13.9) ลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่พบคือ คันโดยไม่มีผื่น จำนวน 47 ราย (ร้อยละ 17.5) คันร่วมกับผื่น จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 4.1) ชนิดของผื่นที่พบได้แก่ maculopapular rash จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 2.6) urticaria จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 1.1) และ Stevens-Johnson syndrome จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.4) ระยะเวลาเฉลี่ยหลังรับยาจนเกิดอาการ ไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังคือ 12.7 ± 15.8 วัน มัธยฐาน 8 วัน (พิสัย 0-88 วัน) ในจำนวนผู้ป่วย 58 รายที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค มีระดับความรุนแรงของอาการอยู่ในระดับไม่รุนแรง จำนวน 47 ราย (ร้อยละ 81.0) ระดับรุนแรงปานกลาง จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 17.3) และระดับรุนแรงมากจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.7) เมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ผู้ป่วยได้รับการจัดการคือไม่หยุดยาจำนวน 52 ราย (ร้อยละ 89.6) หยุดยาด้านวัณโรคบางตัวจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 5.2) และหยุดยาด้านวัณโรคทุกตัวจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 5.2) ในจำนวนผู้ป่วย 6 รายที่หยุดยาด้านวัณโรค มีผู้ป่วย 1 ราย (16.7%) ได้รับยา ofloxacin เพิ่มเติมจากยาต้านวัณโรคเดิม หลังได้รับการจัดการอาการทางผิวหนัง พบว่าผู้ป่วยจำนวน 43 ราย (ร้อยละ 74.1) มีอาการทางผิวหนังหายเป็น

ปกติ ระยะเวลาเฉลี่ยหลังเกิดอาการจนหายจากอาการคือ 15.3 ± 14.9 วัน มัชยฐาน 10 วัน (พิสัย 0-50 วัน) สำหรับผู้ป่วยจำนวน 6 รายที่หยุดยาต้านวัณโรค มีการให้ยาต้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 66.7) ผู้ป่วยทั้ง 4 รายได้ยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ที่ละตัว (sequential re-challenge) โดยให้ isoniazid เป็นยาอันดับแรกจำนวน 3 ราย และให้ ethambutol เป็นยาอันดับแรกจำนวน 1 ราย ผู้ป่วยวัณโรคจำนวน 225 ราย ที่ติดตามถึงสิ้นสุดการรักษาระยะเข้มข้น มีผลการรักษาที่สิ้นสุดระยะเข้มข้นคือ รักษาสำเร็จ (successful) จำนวน 195 ราย (ร้อยละ 86.7) และรักษาไม่สำเร็จ (unsuccessful) จำนวน 30 ราย (ร้อยละ 13.3)

Thesis Title	Incidence and management of antituberculosis drug-induced cutaneous adverse drug reactions
Author	Mrs. Chanida Kanjanapradit
Major Program	Clinical Pharmacy
Academic Year	2011

ABSTRACT

This prospective study aimed to determine incidence of antituberculosis drug-induced cutaneous adverse drug reactions (anti-TB CADR), clinical characteristics (type, severity and onset) of anti-TB CADR, types of anti-TB CADR management, result of anti-TB CADR management and patient treatment outcome at the end of intensive phase. This study included new cases of adult tuberculosis patients treated with first-line anti-TB drugs, including isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z) and ethambutol (E). It was conducted in 17 hospitals of southern Thailand. New cases of adult tuberculosis (TB) patients treated during June 2011 to March 2012 were included. Patients who had abnormal skin conditions before treatment indication were excluded. Anti-TB CADR was defined as a skin reaction such as rash and/or itching that occurred during the treatment without other causes. Patients were followed-up through telephone calls everyday within the first two weeks, then every week until the end of the intensive phase.

Of the 269 TB patients included, 58 (21.6%) experienced CADR. The total follow up time was 539 months. The incidence rate of anti-TB CADR was 10.8 per 100 person-months (95% CI 8.2-13.9). Forty-seven patients (17.5%) had itching without rash and 11 patients (4.1%) had both itching and rash. Types of rash were maculopapular rash (n=7, 2.6%), urticaria (n=3, 1.1%) and Stevens-Johnson syndrome (n=1, 0.4%). The mean duration of time since the patient started the treatment until CADR occurred was 12.7 ± 15.8 days (median = 8 days, range 1-88 days). Of 58 patients with anti-TB CADR, 47 (81.0%) were mild, 10 (17.3%) were moderate, and 1 (1.7%) were severe CADR.

Among 58 patients experienced anti-TB CADR, 52 (89.6%) continued the treatment regimens, 3 (5.2%) discontinued some anti-TB drugs and 3 (5.2%) ceased all anti-TB.

Of the 6 patients discontinued some or all anti-TB drugs, 1 (16.7%) had ofloxacin as the supplementary anti-TB drugs. Forty three patients (74.1%) resolved their CADR. The mean duration of anti-TB CADR was 15.3 ± 14.9 days (median = 10 days, range 0-50 days).

Anti-TB drugs were sequential re-challenge in 4 patients (66.7%) who ceased their treatment. Isoniazid and ethambutol were the first agents for reintroduction in 3 patients and 1 patient, respectively. The treatment outcomes at the end of intensive phase of 225 patients were successful 195 patients (86.7%) and unsuccessful 30 patients (13.3%).

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ.....	(5)
Abstract.....	(7)
กิตติกรรมประกาศ.....	(9)
สารบัญ.....	(10)
รายการตาราง.....	(14)
รายการรูปภาพ.....	(15)
สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ.....	(16)
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย.....	2
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	2
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม.....	3
2.1 การรักษาวัณโรค.....	3
2.2 อาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค.....	4
2.3 อุบัติการณ์ ความชุก และลักษณะทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ ทางผิวหนัง (ผื่นแพ้ยา) จากยาต้านวัณโรค.....	5
2.4 วิธีจัดการผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรค.....	6
2.4.1 แนวทาง (Guideline) ของสถาบันต่างๆ.....	7
2.4.2 จากรายงานผู้ป่วย (case report).....	9
2.5 ชนิดและกลไกการเกิดผื่นแพ้ยา.....	12
บทที่ 3 วิธีการวิจัย.....	17
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	17
3.2 สถานที่วิจัย.....	17
3.3 กลุ่มตัวอย่าง.....	17
3.3.1 การคัดเลือกโรงพยาบาล.....	17
3.3.2 การคัดเลือกผู้ป่วย.....	18

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
3.4 ขนาดตัวอย่าง.....	18
3.5 ตัวแปร.....	19
3.6 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย.....	20
3.6.1 ขั้นตอนเตรียมการ.....	20
3.6.2 ขั้นตอนดำเนินการ.....	20
3.7 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล.....	23
3.8 การบันทึกข้อมูลและการวิเคราะห์ข้อมูล.....	24
3.9 การพิจารณาจริยธรรมการวิจัย.....	24
3.10 การพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง.....	24
บทที่ 4 ผลการวิจัย	26
4.1 ลักษณะทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยวัณโรค.....	29
4.2 อุบัติการณ์และลักษณะทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่าง การใช้ยาต้านวัณโรค.....	31
4.3 วิธีการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการให้ยาต้าน วัณโรค.....	34
4.3.1 การจัดการเบื้องต้น.....	34
4.3.2 สูตรยาต้านวัณโรคที่ได้รับขณะรอผื่นหาย.....	34
4.3.3 การให้ยารักษาอาการผื่นปฏิกิริยาทางผิวหนัง.....	36
4.4 ผลการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง.....	37
4.5 วิธีการให้ยาต้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่และยาที่เป็นสาเหตุ ของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง.....	37
4.5.1 รายละเอียดการให้ยาต้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ใน ผู้ป่วยแต่ละราย.....	41
4.5.2 ยาที่เป็นสาเหตุของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง.....	46
4.6 การรักษาวัณโรคหลังสิ้นสุดการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง.....	48

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
4.7 ผลการรักษาวัณโรคหลังสิ้นสุดระยะเข้มข้น.....	50
4.8 รายละเอียดของผู้ป่วยวัณโรคจำนวน 11 รายที่เกิดผื่นผิวหนัง.....	52
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปและข้อเสนอแนะ.....	61
5.1 ผลการวิจัยที่สำคัญ.....	61
5.2 อภิปรายผล.....	63
5.2.1 อุบัติการณ์และลักษณะทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ ทางผิวหนังระหว่างการใช้ยาด้านวัณโรค.....	63
5.2.2 การจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการใช้ยาด้าน วัณโรค.....	67
5.2.3 การรักษาวัณโรคหลังสิ้นสุดการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทาง ผิวหนัง.....	73
5.3 ข้อดีของการวิจัย.....	74
5.4 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	74
5.5 ข้อเสนอแนะ.....	74
บรรณานุกรม.....	76
ภาคผนวก.....	84
ก ตารางที่ 1 อุบัติการณ์ ความชุกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง จากยาด้านวัณโรค (การศึกษาในประเทศไทย).....	85
ข ตารางที่ 2 อุบัติการณ์ ความชุกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง จากยาด้านวัณโรค (การศึกษาในต่างประเทศ).....	87
ค ตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาด้านวัณโรคและ วิธีการจัดการผื่น (จากรายงานผู้ป่วย).....	90
ง เปรียบเทียบแนวทางการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง จากยาด้านวัณโรค.....	92
จ หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยของโรงพยาบาล.....	99
ฉ ใบเชิญชวนเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	100
ช ใบสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	102

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
ซ แบบเก็บข้อมูลชุดที่ 1 (สำหรับผู้ป่วยวัณโรคทุกราย).....	103
ฅ แนวทางประเมินผื่นแพ้ยา.....	108
ญ แบบเก็บข้อมูลชุดที่ 2 (เฉพาะผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติทางผิวหนัง).....	113
ฎ แบบเก็บข้อมูลชุดที่ 3 (สำหรับผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดความผิดปกติทางผิวหนัง).....	116
ฏ แบบประเมินความสัมพันธ์ของยาหรือผลิตภัณฑ์กับอาการไม่พึงประสงค์ (WHO criteria).....	117
ประวัติผู้เขียน.....	118

รายการตาราง

ตารางที่		หน้า
3.1	ขั้นตอนสำหรับวันแรกของการรักษาวัณโรค.....	22
3.2	ขั้นตอนการรับบริการของผู้ป่วยหลังเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ทางผิวหนังจากยาต้านวัณโรค.....	23
4.1	โรงพยาบาลและจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่เข้าร่วมการศึกษา.....	28
4.2	ลักษณะทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยวัณโรค.....	30
4.3	ลักษณะทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่าง การใช้ยาต้านวัณโรค.....	33

รายการรูปภาพ

รูปที่		หน้า
3.1	รายละเอียดของแต่ละ phase ในการวิจัย.....	21
4.1	การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา.....	27
4.2	วิธีการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังและสูตรยาต้าน วันโรคที่ได้รับระหว่างรอผื่นหาย.....	35
4.3	ยาที่ใช้รักษาอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง.....	36
4.4	ผลการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง.....	38
4.5	วิธีการให้ยาต้านวันโรคลงกลับเข้าไปใหม่.....	40
4.6	การให้ยาต้านวันโรคลงกลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยรายที่ 1.....	43
4.7	การให้ยาต้านวันโรคลงกลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยรายที่ 2.....	44
4.8	การให้ยาต้านวันโรคลงกลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยรายที่ 3.....	45
4.9	การให้ยาต้านวันโรคลงกลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยรายที่ 4.....	46
4.10	การรักษาวันโรคหลังสิ้นสุดการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ ทางผิวหนัง.....	49
4.11	ผลการรักษาที่สิ้นสุดระยะเข้มข้น.....	51
4.12	ผื่นชนิด Stevens-Johnson syndrome ในผู้ป่วยรายที่ 8.....	58

สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ

ACE	=	Angiotensin-converting enzyme
AGEP	=	Acute Generalized Exanthematous Pustulosis
ASA	=	Acetylsalicylic acid
ATS	=	American Thoracic Society
BMI	=	Body mass index
CADR	=	Cutaneous Adverse Drug Reaction
CBC	=	Complete blood count
CD ₄	=	Cluster of differentiation 4
CDC	=	Center for Disease Control and prevention
CI	=	Confidence Interval
COX	=	Cyclooxygenase
CPM	=	Chlorpheniramine maleate
Cr	=	Creatinine
CS	=	Cycloserine
DIHS	=	Drug-induced hypersensitivity syndrome
DRESS	=	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
E	=	Ethambutol
EMM	=	Erythema multiforme majus
Et	=	Ethionamide
FDE	=	Fixed drug eruption
FasL	=	Fas ligand
H	=	Isoniazid
HIV	=	Human Immunodeficiency Virus
5-HT	=	5-Hydroxytryptamine
IL	=	Interleukin
LFT	=	Liver function test
MP	=	Maculopapular
NSAID	=	Non-steroidal anti-inflammatory drug

สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ (ต่อ)

O	=	Ofloxacin
OR	=	Odd Ratio
PAS	=	Para-aminosalicylic acid
Pt	=	Prothionamide
R	=	Rifampicin
RNA	=	Ribonucleic acid
R/O	=	Rule out
S	=	Streptomycin
SJS	=	Stevens-Johnson Syndrome
SLE	=	Systemic Lupus Erythematosus
TA	=	Triamcinolone acetonide
TB	=	Tuberculosis
TEN	=	Toxic Epidermal Necrolysis
TNF	=	Tumor necrotic factor
UA	=	Urinalysis
WHO	=	World Health Organization
Z	=	Pyrazinamide

บทที่ 1

บทนำ

รายละเอียดเกี่ยวกับบทนำประกอบด้วยหัวข้อต่าง ๆ ดังนี้

- 1.1 ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย
- 1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย
- 1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.1 ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย

วัณโรคเป็นโรคติดต่อเรื้อรังที่เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศต่างๆ ทั่วโลก จากรายงานขององค์การอนามัยโลกปี 2009 พบว่าทั่วโลกมีประชากรป่วยด้วยวัณโรคถึง 9.27 ล้านคน สำหรับประเทศไทยอยู่ลำดับที่ 18 ใน 22 ประเทศที่เป็น high burden country จากการคำนวณทางระบาดวิทยาในรายงานขององค์การอนามัยโลก (estimated incidence) คาดการณ์ว่าประเทศไทยน่าจะมีผู้ป่วยรายใหม่ทุกประเภทปีละ 142 คนต่อประชากรแสนคนต่อปี¹ วัณโรคเป็นโรคที่รักษาให้หายขาดได้ ถ้าผู้ป่วยได้รับยาที่เหมาะสม ดังนั้นองค์การอนามัยโลกจึงแนะนำให้ประเทศต่างๆ ทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย ใช้ระบบยามาตรฐานระยะสั้น (Standard Short Course Chemotherapy) ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค² ซึ่งระบบยานี้ประกอบด้วยยาหลายชนิด ได้แก่ isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z), ethambutol (E) และ streptomycin (S) สูตรยานี้มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษา แต่ยาเหล่านี้อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ โดยเฉพาะการได้รับยาหลายตัวร่วมกัน ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้อาจมีผลทำให้ผู้ป่วยใช้ยาต้านวัณโรคไม่ต่อเนื่อง เป็นผลให้การรักษาไม่สำเร็จ³⁻⁵ หรือทำให้เกิดเชื้อดื้อยาได้⁶⁻⁷

จากข้อมูลการศึกษาในประเทศไทย พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคร้อยละ 29-74^{3,8-13} โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ได้หลายชนิด ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ปวดข้อ ชาปลายมือปลายเท้า ตามัว วิงเวียน การทรงตัวผิดปกติ หูอื้อ ไม่ได้ยินเสียง ผื่นคัน ผื่นคัน ตับอักเสบ เป็นต้น อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ มีวิธีการรักษาและแก้ไขแตกต่างกันไปขึ้นกับชนิดและความรุนแรงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ การหยุดยา การลดขนาดยา และการเปลี่ยนวิธีการรับประทานยา การเปลี่ยนสูตรยาต้านวัณโรค และการรักษาเพื่อบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาต้านวัณโรค (ผื่นแพ้ยา) ในประเทศไทยพบ ร้อยละ 15-45 ซึ่งพบมากเป็นอันดับ 1 ของอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค^{3,8-13} ส่วนในต่างประเทศพบร้อยละ 1-43 ซึ่งพบเป็นอันดับ 1-4 ของอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค¹⁴⁻²⁴

อย่างไรก็ตาม ยังขาดข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะทางคลินิกของผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรค เช่น ลักษณะของผื่น ระยะเวลาหลังจากได้รับยาจนเกิดผื่น ส่วนการจัดการเมื่อเกิดผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรค พบว่ามีผู้เสนอแนวทางการจัดการผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรคไว้หลายแนวทาง ทั้งของไทย และของต่างประเทศ โดยมีรายละเอียดคำแนะนำที่แตกต่างกันซึ่งแนวทางเหล่านี้เป็นแนวทางที่มาจากคำแนะนำหรือประสบการณ์ของผู้เชี่ยวชาญ ซึ่งไม่ได้มาจากหลักฐานเชิงประจักษ์ นอกจากนี้ยังขาดข้อมูลเกี่ยวกับ วิธีการจัดการ ของแพทย์และประสิทธิภาพของวิธีการจัดการผื่นแพ้ยา ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีจุดประสงค์เพื่อหาอุบัติการณ์ ของการเกิดผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรค วิธีการจัดการผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรค ผลการจัดการผื่นและผลการรักษาวัณโรค เมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้น ซึ่งข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้จะเป็นข้อมูลพื้นฐานสำคัญของประเทศไทยและเป็นข้อมูลสำหรับการวิจัยอื่นต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อหาอุบัติการณ์ (cumulative incidence และ incidence density) ของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง (ผื่นแพ้ยา) จากยาต้านวัณโรค
2. เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกของผื่นแพ้ยา (ชนิดผื่น , ความรุนแรงของผื่น , ระยะเวลาหลังจากได้รับยาจนเกิดผื่น)
3. เพื่อศึกษาวิธีการจัดการของแพทย์ในผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยา ผลการจัดการผื่นแพ้ยาในแต่ละวิธี และผลการรักษาวัณโรค

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

การศึกษาจะทำให้ทราบอุบัติการณ์และลักษณะทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาต้านวัณโรค เช่น ชนิดผื่น ระยะเวลาหลังจากได้รับยาจนเกิดผื่น ความรุนแรงของผื่น ทราบวิธีการจัดการผื่นแพ้ยา ผลการจัดการผื่นแพ้ยาในแต่ละวิธีที่แพทย์เลือกใช้ และผลการรักษาวัณโรคหลังสิ้นสุดการรักษาในระยะเข้มข้น ผลการศึกษาในครั้งนี้จะเป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับการวิจัยเพื่อเลือกวิธีการจัดการที่เหมาะสมสำหรับผื่นแพ้ยาแต่ละชนิดต่อไป

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการศึกษานี้ประกอบด้วย 6 หัวข้อ ได้แก่

- 2.1 การรักษาวัณโรค
- 2.2 อาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค
- 2.3 อุบัติการณ์ ความชุก และลักษณะทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง (ผื่นแพ้ยา) จากยาต้านวัณโรค
- 2.4 วิธีจัดการผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรค
- 2.5 ชนิดและกลไกการเกิดผื่นแพ้ยา

2.1 การรักษาวัณโรค

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่มีชื่อว่า *Mycobacterium tuberculosis* สามารถทำให้เกิดโรคที่อวัยวะใดในร่างกายก็ได้ เช่น ปอด กระดูกและข้อต่อม่านน้ำเหลือง ผิวหนัง เยื่อหุ้มสมอง เป็นต้น เชื้อวัณโรคจะแพร่กระจายจากปอดของผู้ป่วยวัณโรค โดยการไอ จาม หรือบ้วนเสมหะ เชื้อที่ถูกหายใจเข้าไปในร่างกายระยะแรกจะอยู่ที่ปอดต่อมจะแพร่กระจายไปสู่อวัยวะอื่นๆทางกระแสเลือดหรือระบบน้ำเหลืองทำให้เกิดวัณโรคในอวัยวะต่างๆได้ วัณโรคจำแนกได้ 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ วัณโรคปอด (pulmonary tuberculosis) และวัณโรคนอกปอด (extrapulmonary tuberculosis) สำหรับวัณโรคปอด การแพร่เชื้อมักเกิดขึ้นในช่วงก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยาต้านวัณโรค ภายหลังกการรักษาไปแล้ว 2-3 สัปดาห์ อาการไอของผู้ป่วยและจำนวนเชื้อจะลดลง ทำให้การแพร่เชื้อของผู้ป่วยวัณโรคจะลดลงด้วย ซึ่งยารักษาวัณโรคที่ใช้ในปัจจุบันสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1. ยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 (First-line drugs) เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี และเลือกใช้เป็นอันดับแรกในการรักษา ได้แก่ยา isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z), ethambutol (E), streptomycin (S)
2. ยาต้านวัณโรคแนวที่ 2 (Second-line drugs) ได้แก่ยา cycloserine (Cs), ethionamide (Et), para-aminosalicylic acid (PAS), prothionamide (Pt) หรือยากลุ่ม fluoroquinolones,

aminoglycosides จะพิจารณาเลือกใช้ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 ได้ โดยเฉพาะกรณีเชื้อคือยา

การรักษาวัณโรคต้องใช้ยาหลายชนิดพร้อมกัน เพื่อลดอัตราการคือยา และเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษา แบ่งออกเป็น 2 ระยะ คือ ระยะเข้มข้น ประกอบด้วยยา 4-6 ชนิด และระยะต่อเนื่องประกอบด้วยยา 4-5 ชนิด รวมระยะเวลา 6-24 เดือน²⁵ เช่น กรณีผู้ป่วยใหม่วัณโรค ปอดเสมหะบวกหรืออาการรุนแรง หรือผู้ป่วยใหม่เสมหะลบแต่ภาพรังสีทรวงอกเข้าได้กับวัณโรค ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการให้ยาปฏิชีวนะ ยาที่ใช้คือ 2HRZE(S)/4HR ซึ่งหมายความว่าใน 2 เดือนแรก จะใช้ยา 4 ชนิดร่วมกันคือ H, R, Z, E (หรือใช้ S แทน E) ตามด้วยยา 2 ชนิดคือ H, R ใน 4 เดือนต่อมา กรณีผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ (relapse) ยาที่ใช้คือ 2HRZES/1HRZE/5HRE ซึ่งหมายความว่าใน 2 เดือนแรก จะใช้ยา 5 ชนิดร่วมกันคือ H, R, Z, E, S ต่อด้วยยา 4 ชนิดคือ H, R, Z, E ต่ออีก 1 เดือน หลังจากนั้นตามด้วยยา 3 ชนิดคือ H, R, E อีก 5 เดือน สำหรับผู้ป่วยวัณโรคเรื้อรัง และผู้ป่วยวัณโรคคือยาหลายชนิด จะใช้ยาต้านวัณโรคแนวที่ 2 อย่างน้อย 4 ชนิดขึ้นไป โดยที่ต้องมียาชนิด 1 ชนิด และระยะเวลาที่ฉีดยาไม่ควรน้อยกว่า 6 เดือน

2.2 อาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค

การรักษาวัณโรคนั้นผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน ซึ่งการใช้ยาร่วมกันหลายชนิดนั้นมีรายงานว่าทำให้มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้สูง²⁶⁻²⁸ อาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 (First-line drugs) แบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ 1) Minor Adverse Reactions และ 2) Major Adverse Reactions²⁵

2.2.1 Minor Adverse Reactions

เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง ทำให้ร่างกายมีความผิดปกติไม่มาก ไม่รบกวนชีวิตประจำวัน เช่น คันเล็กน้อยโดยไม่มีผื่น ซึ่งอาจแก้ไขโดยให้ยาต้านฮิสตามีนร่วมกับการให้ยาต้านวัณโรคสูตรเดิมต่อไป นอกจากนี้อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงอื่น ได้แก่ ปัสสาวะเป็นสีแดง เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ปวดข้อ ปวดประสาทอักเสบ เป็นต้น ซึ่งอาจแก้ไขโดยปรับแผนการรักษาเพียงเล็กน้อย แต่ไม่ต้องหยุดยาต้านวัณโรค

2.2.2 Major Adverse Reactions

เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่อันตรายต่อร่างกายอย่างรุนแรง อาจก่อให้เกิดความพิการหรือเสียชีวิต ดังนั้นจึงจำเป็นต้องหยุดยาต้านวัณโรคที่ได้รับทันที²⁵ อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ได้แก่การเกิดพิษต่อหู (ototoxicity) ความผิดปกติทางการมองเห็น (visual impairment) ความผิดปกติของตับ (liver and biliary system disorder) และความผิดปกติทางผิวหนังที่รุนแรง (severe skin reaction)

2.3 อุบัติการณ์ ความชุก และ ลักษณะทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง (ผื่นแพ้ยา) จากยาต้านวัณโรค

การรักษาวัณโรคจำเป็นต้องใช้อย่างน้อย 4 ชนิดร่วมกัน และยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 ทุกตัว ซึ่งได้แก่ isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z), ethambutol (E), streptomycin (S) ทำให้เกิดผื่นแพ้ยาได้ เมื่อเกิดผื่นแพ้ยาระหว่างการรักษาวัณโรคจึงยากที่จะระบุได้ว่าผื่นแพ้นั้นเกิดจากยาตัวใด นอกจากจะทำการทดสอบโดยให้ยาแต่ละตัว (re-challenge) ดังนั้นอุบัติการณ์ของผื่นแพ้ยาของยาต้านวัณโรคจึงเป็นอุบัติการณ์รวมของยาต้านวัณโรคทุกตัว ยกเว้นยาต้านวัณโรคบางตัว เช่น H, R ที่มีการใช้เดี่ยวๆ ในการป้องกันวัณโรค (treatment of latent tuberculosis infection)²⁹⁻³³ ทำให้สามารถระบุอุบัติการณ์จากยา 2 ตัวนั้นได้ ดังนั้นจึงขอสรุปอุบัติการณ์ของผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรคดังนี้

การใช้ isoniazid เดี่ยวๆ ทำให้เกิดผื่นแพ้ยาร้อยละ 0.6-5.6²⁹⁻³¹ และมีการรายงานว่าทำให้เกิดอาการคันโดยไม่มีผื่นร้อยละ 16.7³⁰

การใช้ rifampicin เดี่ยวๆ ทำให้เกิดผื่นแพ้ยาร้อยละ 2.1-6.0 และทำให้เกิดอาการคันโดยไม่มีผื่นร้อยละ 5.0³²⁻³³

อุบัติการณ์การเกิดผื่นแพ้ยาจากการใช้ยาต้านวัณโรคร่วมกันนั้นมีรายงานทั้งหมด 18 การศึกษาซึ่งเป็นการศึกษาในประเทศไทยจำนวน 7 การศึกษา และต่างประเทศจำนวน 11 การศึกษา โดยการศึกษาส่วนใหญ่มีวัตถุประสงค์เพื่อหาอุบัติการณ์ หรือความชุกของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคที่เกิดขึ้นกับทุกระบบของร่างกาย เช่น ผื่นผิวหนัง ตับอักเสบ คลื่นไส้ อาเจียน ชาปลายมือปลายเท้า เป็นต้น มีเพียง 3 การศึกษาเท่านั้นที่มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นทางผิวหนัง^{13-14,20} รายละเอียดการศึกษาทั้งหมด แสดงดังภาคผนวก ก (การศึกษาในประเทศไทย) และภาคผนวก ข (การศึกษาในต่างประเทศ) ซึ่งสามารถสรุปได้ว่าอุบัติการณ์ของผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรคมีค่าระหว่างร้อยละ 15-45^{3,8-13}

(ประเทศไทย) ซึ่งพบมากเป็นอันดับ 1 และร้อยละ 1-43¹⁴⁻²⁴ (ต่างประเทศ) โดยพบมากเป็นอันดับ 1-4 ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากมีความแตกต่างกันในรูปแบบการศึกษาและวิธีการเก็บข้อมูล คือ บางการศึกษาเป็นแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังจากบันทึกประวัติผู้ป่วย บางการศึกษาใช้การสอบถามและสัมภาษณ์ผู้ป่วย ความแตกต่างของวิธีการวินิจฉัยว่าผื่นที่เกิดขึ้นมีสาเหตุจากยาต้านวัณโรคหรือไม่ ซึ่งบางการศึกษาใช้วิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่หลังจากหยุดยา (challenge test) บางการศึกษาวินิจฉัยโดยหยุดยาต้านวัณโรคแล้วอาการดีขึ้น แต่การศึกษาส่วนใหญ่ไม่ได้ระบุวิธีการวินิจฉัยนี้ ความแตกต่างกันในส่วนการรายงานผลการศึกษา พบว่าการศึกษาส่วนใหญ่รายงานการผื่นแพ้ยาในภาพรวม มีบางการศึกษาระบุชนิดของการเกิดผื่นแพ้ยา ความแตกต่างในด้านกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย บางการศึกษาไม่มีการระบุโรคร่วม หรือยาอื่นที่ใช้ร่วม ไม่มีข้อมูลประวัติการแพ้ยาชนิดอื่นก่อนรักษาด้วยยาต้านวัณโรค ซึ่งข้อมูลดังกล่าวมีความสำคัญหรือเป็นปัจจัยที่มีผลต่อความชุกของการเกิดผื่นแพ้ยา

สำหรับลักษณะทางคลินิกของผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรค พบว่ามีลักษณะดังต่อไปนี้ เช่น คันโดยไม่มีผื่น คันและมีผื่นร่วมด้วย ผื่นที่พบได้แก่ rash, maculopapular rash, erythema multiforme, exfoliative dermatitis, morbilliform rash, urticaria, lichenoid eruption นอกจากนี้ยังมีลักษณะผื่นแพ้ยาจากรายงานผู้ป่วย (case report) โดยลักษณะผื่นที่มีรายงานได้แก่ exfoliative dermatitis, leukocytoclastic vasculitis เป็นต้น รายละเอียดแสดงดังภาคผนวก ก ส่วนระยะเวลาการเกิดผื่นแพ้ยาหลังได้รับยานั้นมีเพียง 2 การศึกษาเท่านั้นที่ระบุเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดผื่นแพ้ยา^{13,20} ซึ่งเกิดผื่นได้ตั้งแต่วันแรกของการได้รับยา โดยระยะเวลาเฉลี่ยคือ 21 วัน และส่วนใหญ่ เกิดภายใน 2 เดือนแรกของการรับยา ส่วนการศึกษาอื่นๆจะเป็นระยะเวลาของอาการไม่พึงประสงค์ทุกระบบของร่างกาย โดยส่วนใหญ่เกิดขึ้นใน 2 เดือนแรกของการรักษาเช่นกัน

2.4 วิธีจัดการผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรค

จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับวิธีการจัดการผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรค มีทั้งแนวทาง (Guideline) ของสถาบันต่างๆ ทั้งหมด 7 แนวทาง และจากรายงานผู้ป่วย (case report) ทั้งหมด 7 รายงาน ซึ่งกล่าวถึงการจัดการเบื้องต้นเมื่อผู้ป่วยเกิดผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรค การให้การรักษาทันที การให้การรักษาวัณโรคขณะหยุดยาเดิม และการให้ยาต้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

2.4.1 แนวทาง (Guideline) ของสถาบันต่างๆ^{2,25,41-48}

วิธีการจัดการผื่นแพ้ยาที่เกิดจากยาต้านวัณโรคของสถาบันต่างๆ ได้มีการนำเสนอในรูปแบบของแนวปฏิบัติ (practice guidelines) ของสถาบันต่างๆ ทั้งหมด 7 แนวทาง เป็นแนวทางของสถาบันในประเทศไทยจำนวน 1 แนวทาง²⁵ และแนวทางจากสถาบันในต่างประเทศจำนวน 6 แนวทาง^{2,41-45} ดังนี้

แนวทางที่ 1 แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2551²⁵

แนวทางที่ 2 Guidelines for the Management of Adverse Drug Effects of Antimycobacterial agents, Philadelphia Tuberculosis Control Program, 1998⁴¹

แนวทางที่ 3 Treatment of Tuberculosis, American Thoracic Society (ATS)/Centers for Disease Control (CDC) and Prevention/ Infectious Disease Society of America, 2003⁴²

แนวทางที่ 4 TB/HIV A clinical manual, 2nd edition, WHO, 2004⁴³

แนวทางที่ 5 Toman's Tuberculosis: Case detection, treatment, and monitoring-questions and answers, 2nd edition, WHO, Geneva, 2004⁴⁴

แนวทางที่ 6 Treatment of tuberculosis guidelines, 4th edition, World Health Organization; WHO), 2009²

แนวทางที่ 7 National Tuberculosis Management Guidelines, Republic of South African, 2009⁴⁵

ส่วนใหญ่แนวปฏิบัติดังกล่าวจะได้อาจมาจากประสบการณ์และความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ ซึ่งสามารถสรุปขั้นตอนและรายละเอียดที่สำคัญได้ 4 ขั้นตอน คือ การจัดการเบื้องต้น เมื่อผู้ป่วยเกิดผื่นแพ้ยา การให้การรักษาผื่น การรักษาวัณโรคระหว่างหยุดยาเดิมและ และการให้ยาต้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ (รายละเอียดดังภาคผนวก ง)

การจัดการเบื้องต้นหลังเกิดผื่นแพ้ยา

การจัดการเบื้องต้นหลังจากเกิดผื่นแพ้ยาจากยาต้านวัณโรคที่ได้รับคือ การหยุดยาด้านวัณโรคและการให้ยารักษาตามอาการ โดยการพิจารณาหยุดยาด้านวัณโรคขึ้นอยู่กับความรุนแรงของผื่นแพ้ยา ซึ่งพิจารณาจากลักษณะผื่น อาการคัน และอาการทางคลินิกอื่นที่เกี่ยวข้อง เช่น ไข้ โดยส่วนใหญ่แบ่งระดับความรุนแรงเป็น 2 ระดับ คือ ไม่รุนแรงและรุนแรง บางแนวทางอาจแบ่งออกเป็น 3 ระดับ คือ ไม่รุนแรง รุนแรงปานกลาง และรุนแรงมาก อย่างไรก็ตามการแบ่งความรุนแรงนี้ มีความแตกต่างกัน เช่น กรณีจัดเป็นอาการไม่รุนแรง พบว่าบางแนวทางจะหมายถึงมีอาการคันโดยไม่มีผื่น แต่บางแนวทางหมายถึง มีอาการคัน และ/หรืออาจมีผื่นร่วมด้วยก็ได้ โดย

ผื่นนั้นจะต้องเป็นผื่นเพียงเล็กน้อย ดังนั้นการจะเลือกวิธีการจัดการเบื้องต้น โดยการหยุดยาหรือไม่ จำเป็นต้องแบ่งระดับความรุนแรงของผื่นให้ชัดเจนก่อน

การให้การรักษาล้างเกิดผื่น หรือระหว่างหยุดยาเดิม

ยาที่ใช้รักษาผื่นตามที่แนวทางแนะนำส่วนใหญ่ให้การรักษาด้วยยา ซึ่งยาส่วนใหญ่ที่แนะนำคือ ยาด้านฮิสตามีนชนิดรับประทาน เช่น chlorpheniramine maleate (CPM), diphenhydramine และยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน เช่น prednisolone ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำ เช่น hydrocortisone ยาทาภายนอก เช่น triamcinolone acetonide (TA) แต่มีบางแนวทางไม่ได้ระบุชนิดของยาที่ใช้รักษาผื่น

การให้ยาด้านวัน โรคอื่นระหว่างรอให้ผื่นหาย

ผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาด้านวัน โรคหลังเกิดผื่น มี 3 แนวทางที่แนะนำให้ผู้ป่วยที่มีอาการของวัน โรคที่รุนแรง ควรได้รับการรักษาด้วยยาด้านวัน โรคอื่นระหว่างหยุดยาเดิม^{25,41,43} ซึ่งยาที่แนะนำให้ใช้ควรเป็นยาด้านวัน โรคที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับมาก่อนอย่างน้อย 2 ชนิด โดยส่วนใหญ่ไม่ระบุชนิดยา มีเพียง 1 แนวทางเท่านั้นที่ระบุยาด้านวัน โรคที่ใช้ระหว่างหยุดยาเดิม คือแนวทางของ ATS ปี 2003⁴² ที่แนะนำให้ใช้ยาด้านวัน โรคแนวที่ 2 อย่างน้อย 3 ชนิด เป็นชนิดฉีด 1 ตัว ที่แนะนำคือยาในกลุ่ม aminoglycoside และยารับประทาน 2 ตัว แต่ไม่ได้ระบุชื่อยา

การให้ยาด้านวัน โรคกลับเข้าไปใหม่หลังจากหยุดยา (Re-challenge)

ผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาด้านวัน โรคหลังจากเกิดผื่น เมื่อรักษาผื่นหายแล้ว จะพิจารณาให้ยาด้านวัน โรคกลับเข้าไปใหม่ โดยหลักการของการทำ re-challenge คือการให้ยากลับเข้าไปใหม่ทีละตัว ตามลำดับยาที่มีรายงานว่ามีโอกาสแพ้ยาน้อยที่สุด ซึ่งในแต่ละแนวทางมีความแตกต่างกัน ทั้งชนิดยาที่ควรให้กลับไปเป็นตัวแรก ลำดับของการให้ยา ขนาดยาที่ให้ และระยะห่างในการให้ยาแต่ละตัว โดยยาส่วนใหญ่ที่ให้เป็นลำดับแรกคือ H ยาตัวที่ 2 คือ R ตามด้วย Z และ E ตามลำดับ มี 1 แนวทาง คือ ATS ปี 2003 ที่แนะนำให้เริ่มด้วย R เป็นตัวแรก ยาตัวที่ 2 คือ H ตามด้วย E และ Z ตามลำดับ สำหรับแนวทางของประเทศไทยแนะนำให้เริ่มด้วย E เป็นตัวแรก ยาตัวที่ 2 คือ R ตามด้วย H และ Z ตามลำดับ โดยหากผู้ป่วยเกิดผื่นขึ้นหลังจากรับยาตัวใดเป็นตัวสุดท้าย ให้หยุดยาด่วนนั้น และหากให้ยาไปแล้ว 3 ตัวไม่เกิดผื่น ไม่ต้องให้ยาตัวที่ 4 ซึ่งขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ ส่วนใหญ่แนะนำให้เริ่มด้วยยาในขนาดต่ำแล้วค่อยๆเพิ่มขนาดยาโดยระยะห่างในการให้ยาแต่ละตัว ส่วนใหญ่แนะนำให้ห่างกัน 2 - 3 วัน รายละเอียดของวิธีการ re-challenge ของแต่ละแนวทางแสดงดังภาคผนวก ง

2.4.2 จากรายงานผู้ป่วย (case report)

จากการทบทวนวรรณกรรมรายงานผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้จากยาต้านวัณโรคมีทั้งหมด 7 รายงาน เป็นการศึกษาในประเทศไทยจำนวน 2 รายงาน ต่างประเทศจำนวน 5 รายงาน ซึ่งแต่ละรายงานระบุยาต้านวัณโรคที่ผู้ป่วยได้รับ ลักษณะผื่นที่เกิด ระยะเวลาตั้งแต่รับยาจนเกิดผื่น การจัดการเบื้องต้น และการ re-challenge เพื่อหาสาเหตุและเพื่อให้ได้สูตรยาที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยรายนั้นๆ รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 3

รายงานการศึกษาในประเทศไทย

ชานิดา กาญจนประดิษฐ (2551)⁴⁹ รายงานผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ได้รับยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 ประกอบด้วยยา isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol และได้รับ streptomycin นิด เพิ่มในสัปดาห์ที่ 3 หลังจากนั้นประมาณ 1 เดือนผู้ป่วยมีอาการผื่นแดงคันลอกเป็นขุยชนิด exfoliative dermatitis ได้รับการจัดการโดยหยุดยารักษาวัณโรคทุกตัวและให้ยานิด คือ dexamethasone และยารับประทานคือ chlorpheniramine maleate ร่วมกับ prednisolone 30 มิลลิกรัมต่อวัน รอนผื่นหายซึ่งใช้เวลา 17 วัน จึงให้ยาต้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ที่ละตัว (ไม่ให้ streptomycin) ผู้ป่วยรายนี้รักษาแบบผู้ป่วยนอก การให้ยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่เริ่มจาก rifampicin 600 มิลลิกรัมต่อวัน ตามด้วย isoniazid 300 มิลลิกรัม โดยให้ห่างกันทุก 3 วัน หลังจากนั้นได้รับ ethambutol 1,200 มิลลิกรัม ผู้ป่วยมีอาการผื่นแดงขึ้นมาอีกครั้ง จึงให้หยุด ethambutol และให้ยารักษาอาการผื่นคือ hydroxyzine 30 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยาทา betamethasone cream หลังจากนั้นจึงเพิ่ม pyrazinamide ตามด้วย ofloxacin โดยให้ห่างกันทุก 3 วัน ผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้ ดังนั้นสูตรยาต้านวัณโรคที่ผู้ป่วยรายนี้ได้รับคือ rifampicin, isoniazid, pyrazinamide และ ofloxacin ซึ่งหลังจากหยุด ethambutol 1 เดือนอาการผื่นหายเป็นปกติ

นิสา หวังเรืองสถิต (2553)⁵⁰ รายงานผู้ป่วยวัณโรคต่อมน้ำเหลือง ได้รับยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 ประกอบด้วย isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol หลังจากรับประทานยา 1 วัน ผู้ป่วยเกิดอาการผื่นคันชนิด maculopapular rash ได้รับยาต้านฮีสตามีน คือ chlorpheniramine maleate 4 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 3 ครั้ง ควบคู่ไปกับยาต้านวัณโรค พบว่าผื่นหายและอาการคันลดลง แต่มีอาการคันอีกครั้งหลังจากหยุดยาด้านฮีสตามีน จึงได้รับยาต้านฮีสตามีนตัวใหม่ คือ hydroxyzine 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 3 ครั้ง ควบคู่กับยาต้านวัณโรค พบว่าผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้ต่อไป โดยมีติดตามอาการอย่างใกล้ชิด

รายงานการศึกษาในต่างประเทศ

Kishore และคณะ (2007)⁵¹ รายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 57 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอด ได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 ประกอบด้วย isoniazid, rifampicin,

pyrazinamide และ ethambutol ภายใต้การกำกับการกินยา หลังจากได้รับยาไป 11 วัน ผู้ป่วยมีอาการ ผื่นคันทั่วร่างกาย ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดผื่นจากยาต้านวัณโรค จึงให้หยุดยาต้านวัณโรค และได้รับการรักษาอาการด้วยยาต้านฮีสตามีนชนิดรับประทาน โดยผู้ป่วยต้องรับการรักษาในโรงพยาบาล เพื่อติดตามอาการ หลังจากผื่นดีขึ้น เริ่มการให้ยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ตามแนวทางของ องค์การอนามัยโลกปี 2003 ซึ่งแนะนำให้เริ่มด้วยยาที่มีรายงานการเกิดผื่นแพ้ยาน้อยที่สุดก่อน และ เริ่มให้ในขนาดต่ำแล้วจึงค่อยๆเพิ่มขนาดยาให้ได้ขนาดที่ต้องการในเวลา 3 วัน หลังจากนั้นตามด้วย ยาตัวถัดไป (ไม่ได้ระบุชนิดยา) โดยทำเช่นเดียวกันกับยาตัวแรก ในผู้ป่วยรายนี้หลังจากให้ยากลับ เข้าไปใหม่โดยเริ่มจาก isoniazid, rifampicin และ ethambutol ตามลำดับ ผู้ป่วยสามารถทนได้ แต่ หลังให้ pyrazinamide ผู้ป่วยมีอาการผื่นคันกลับขึ้นมาใหม่ หยุด pyrazinamide และให้ยา ofloxacin แทน ผู้ป่วยสามารถใช้ได้

Garg และคณะ (2007)⁵² รายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 18 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอด ได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 ประกอบด้วย isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol หลังได้รับยาไป 2 เดือน ผู้ป่วยกลับมาโรงพยาบาลด้วยอาการผื่น exfoliative dermatitis ที่รุนแรง แพทย์ให้หยุดยาต้านวัณโรคทุกตัว และให้ยาสเตียรอยด์ร่วมกับยาต้านฮีสตามีนเพื่อรักษาอาการผื่น หลังได้รับยาแก้แพ้ไป 7 วัน อาการผื่นดีขึ้น หลังจากนั้นจึงเริ่มยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลกปี 2003 ซึ่งแนะนำการให้ยากลับ เข้าไปใหม่เริ่มด้วยยาที่มีรายงานการเกิดผื่นแพ้ยาน้อยที่สุด ในขนาดต่ำ และเพิ่มขนาดจนได้ขนาด ยาตามที่ต้องการในเวลา 3 วัน จึงเพิ่มยาตัวถัดไป ซึ่งใช้วิธีการเดียวกับยาตัวแรก หลังการให้ยากลับ เข้าไปใหม่ ผู้ป่วยรายนี้สามารถทนต่อยา isoniazid และ rifampicin โดยไม่มีอาการแพ้ใดๆ ในวันที่ 7 ของขั้นตอนการให้ยากลับเข้าไปใหม่ ผู้ป่วยได้รับ ethambutol หลังได้รับยา 6 ชั่วโมง ผู้ป่วยเริ่มมีอาการผื่นแดงคันทั่วตัว และ หน้าบวมใน จึงหยุดให้ยา ethambutol และไม่มีกรให้ ethambutol กลับเข้าไปอีก เช่นเดียวกันเมื่อให้ pyrazinamide กลับเข้าไปใหม่ ผู้ป่วยเกิดอาการผื่นขึ้นมาอีกครั้ง ดังนั้นจึงสรุปว่าผู้ป่วยเกิดผื่น exfoliative dermatitis จากยา ethambutol และ pyrazinamide เมื่อ อาการผื่นผู้ป่วยดีขึ้นหลังจากการให้การรักษามาอาการ 15 วัน ผู้ป่วยได้รับการรักษาวัณโรคปอด ด้วยยา isoniazid และ rifampicin จนครบ 1 ปี ผลการรักษาวัณโรค พบว่าผู้ป่วยหายจากวัณโรคปอด

Kim และคณะ (2010)⁵³ รายงานผู้ป่วยอายุ 38 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอดและรักษาด้วยยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 ประกอบด้วย isoniazid rifampicin pyrazinamide และ ethambutol หลังได้รับยา 1 เดือนครึ่ง ผู้ป่วยมีผื่นทั่วตัว ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นผื่นชนิด leukocytoclastic vasculitis และให้หยุดยาต้านวัณโรคทุกตัว รักษาผื่นโดยให้ prednisolone 20 มิลลิกรัม รับประทานเป็นเวลา 3 วัน ส่วนยาต้านวัณโรคที่ผู้ป่วยได้รับขณะนอนโรงพยาบาล คือ

levofloxacin 500 มิลลิกรัม เริ่มให้ต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่หลังจากหยุดยาไป 10 วัน โดยเริ่มจากยา ethambutol 400 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ในวันแรก ตามด้วย 800 มิลลิกรัมวันละครั้งในวันถัดมา วันที่ 3 เพิ่ม isoniazid เข้าไปโดยให้ 100 มิลลิกรัมวันละ 3 ครั้ง วันที่ 4 isoniazid 300 มิลลิกรัมวันละครั้ง ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ใดๆ วันที่ 6 เพิ่ม rifampicin 150 มิลลิกรัมวันละครั้ง ไม่พบอาการผิดปกติใดๆ แต่เมื่อเพิ่ม rifampicin เป็น 300 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งในวันถัดมา ผู้ป่วยเกิดผื่นขึ้นมาใหม่ จึงหยุดยาและให้รับประทาน prednisolone 20 มิลลิกรัม เป็นเวลา 3 วัน และหลังจากหยุดยา rifampicin ไป 4 วัน อาการผื่นหายจึงเริ่มให้ pyrazinamide กลับเข้าไปใหม่ในขนาด 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน หลังได้รับยา pyrazinamide ไป 3 วันผู้ป่วยมีอาการผื่นอีกครั้ง ดังนั้นผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการรักษาวัณโรคด้วย isoniazid ethambutol levofloxacin และ kanamycin โดยไม่เกิดอาการแพ้ใดๆ

Dua และคณะ (2010)⁵⁴ รายงานผู้ป่วยวัณโรคปอด ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 ประกอบด้วย isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol หลังจากรักษาไป 8 สัปดาห์ ผู้ป่วยเกิดผื่นแดงคันทั่วร่างกาย ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นผื่นชนิด exfoliative dermatitis จึงหยุดยาด้านวัณโรคและให้การรักษาตามอาการด้วยยา corticosteroids ขนาดยาเริ่มต้นคือ 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หลังจากอาการผื่นดีขึ้น มีการให้ยาด้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลกปี 2004 (Toman's tuberculosis)⁴⁴ ซึ่งแนะนำให้เริ่มด้วย isoniazid ในขนาดต่ำ และค่อยๆเพิ่มขนาดในเวลา 2-3 วัน หลังจากนั้นตามด้วย rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol ตามลำดับ ผู้ป่วยรายนี้หลังจากให้ isoniazid 50 มิลลิกรัม พบว่าผู้ป่วยเกิดผื่น จึงหยุดยา isoniazid หลังจากผื่นดีขึ้นจึงเริ่มให้ rifampicin 150 มิลลิกรัมกลับเข้าไปใหม่ ผู้ป่วยเริ่มมีผื่นอีกครั้งจึงหยุด rifampicin ผู้ป่วยเกิดอาการเช่นเดียวกันหลังการให้ ethambutol และ pyrazinamide แต่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยา streptomycin และ ofloxacin โดยไม่เกิดผื่น ดังนั้นผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับ streptomycin และ ofloxacin ในการรักษาวัณโรคปอด

การทบทวนวรรณกรรมจากรายงานผู้ป่วย พบว่าชนิดผื่นที่มีรายงานว่าเกิดจากยาด้านวัณโรคได้แก่ exfoliative dermatitis, maculopapular rash, leukocytoclastic vasculitis สำหรับการจัดการเบื้องต้นส่วนใหญ่ให้หยุดยาด้านวัณโรคทุกตัว และให้การรักษาตามอาการ ซึ่งยารักษาอาการผื่นส่วนใหญ่คือ ยาด้านฮิสตามีน ชนิดรับประทานและชนิดฉีด เช่น chlorpheniramine maleate และ hydroxyzine สำหรับยา corticosteroid ชนิดรับประทาน เช่น prednisolone ชนิดฉีด เช่น dexamethasone หลังจากหยุดยาด้านวัณโรคและให้การรักษาอาการทางผิวหนังหายแล้ว จึงเริ่มให้ยาด้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ โดยรายงานส่วนใหญ่การให้ยาด้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ทำตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก ปี 2003 ซึ่งแนะนำวิธีการให้ยาด้านวัณโรคกลับเข้า

ไปใหม่ โดยเริ่มจากยาที่มีรายงานการทำให้เกิดผื่นน้อยที่สุดเป็นลำดับแรก และเริ่มในขนาดต่ำ ค่อยๆเพิ่มขนาดยาใน 3 วันจนได้ขนาดที่ต้องการในการรักษา หลังจากนั้นจึงให้ยาต้านวัณโรคตัว ถัดไปโดยอาศัยหลักการเดียวกันกับยาตัวแรก ระหว่างที่ผู้ป่วยหยุดยาต้านวัณโรคเดิม ไม่มีรายงาน ผู้ป่วยรายใดได้รับยาต้านวัณโรคขณะรักษาอาการทางผิวหนัง มี 1 รายงานในประเทศไทยที่ไม่ต้อง หยุดยาต้านวัณโรคหลังจากเกิดผื่นเนื่องจากเป็นผื่นชนิด maculopapular rash ที่ไม่รุนแรง ซึ่งผู้ป่วย รายนี้ได้รับยารักษาอาการผื่น คือ ยาต้านฮีสตามีนชนิดรับประทาน ควบคู่ไปกับยาต้านวัณโรค พบว่าผู้ป่วยสามารถใช้ยาต้านวัณโรคต่อไปได้

2.5 ชนิดและกลไกการเกิดผื่นแพ้ยา

ผื่นแพ้ยาเป็นความผิดปกติของผิวหนังที่เกิดจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่มีต่อยา ซึ่งลักษณะผื่นแพ้ยาที่เกิดขึ้นมีได้หลายรูปแบบ เช่น maculopapular rash , pruritus, urticaria, exfoliative dermatitis, erythema multiforme, Stevens–Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) เป็นต้น⁵⁵⁻⁶⁶

การแบ่งการเกิดผื่นแพ้ยาสามารถแบ่งได้หลายวิธีดังนี้

1. แบ่งตามระยะเวลาการเกิดผื่นแพ้ยา โดยพิจารณาจากระยะเวลาหลังรับยามื้อสุดท้ายตามแนวทางของ European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) สามารถแบ่งได้ ดังนี้⁶⁷⁻⁶⁸

Immediate reaction

เป็นปฏิกิริยาการแพ้ยาที่เกิดขึ้นในระยะเวลาน้อยกว่า 1 ชั่วโมงหลังจากรับยารั้งสุดท้าย ซึ่งกลไกการแพ้ยาลักษณะนี้ส่วนใหญ่เกิดผ่าน IgE-mediated ลักษณะทางคลินิกที่เกิดการแพ้ผ่านปฏิกิริยานี้ ได้แก่ generalized urticaria, angioedema, rhinitis, conjunctivitis, bronchospasm และ anaphylaxis หรือ anaphylaxis shock

Nonimmediate reaction

เป็นปฏิกิริยาการแพ้ยาที่เกิดขึ้นในระยะเวลามากกว่า 1 ชั่วโมง ถึงมากกว่า 1 วัน หลังจากรับยารั้งสุดท้าย ซึ่งกลไกการแพ้ยาลักษณะนี้ส่วนใหญ่เกิดผ่าน T-cell mediated ลักษณะทางคลินิกที่เกิดการแพ้ผ่านปฏิกิริยานี้ ได้แก่ delayed urticaria, maculopapular eruptions, fixed drug eruptions, vasculitis, toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome และ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

2. แบ่งตามกลไกการกระตุ้นผ่านระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายตาม Gell and Coombs classification สามารถแบ่งได้ 4 ประเภทคือ⁶⁹⁻⁷⁰

Type I reaction (IgE mediated) กระตุ้นผ่าน IgE ทำให้ mast cell หลั่ง mediators เช่น histamine และ inflammatory mediators ทำให้เกิดอาการต่างๆ ได้แก่ urticaria, angioedema, bronchospasm, pruritus, vomiting, diarrhea และ anaphylaxis เป็นต้น อาการดังกล่าวเกิดขึ้นในเวลาเป็นนาที หรือภายใน 1 ชั่วโมงหลังรับยา

Type II reaction (cytotoxic) กระตุ้นผ่าน IgG หรือ IgM antibodies ทำให้เกิดอาการต่างๆ ได้แก่ hemolytic anemia, neutropenia และ thrombocytopenia เป็นต้น ระยะเวลาในการเกิดอาการไม่แน่นอน

Type III reaction (immune complex) เกิดจากยาจับกับ antibody ในร่างกายกลายเป็น drug-antibody complexes ไปจับกับ tissue ต่างในร่างกาย ทำให้เกิดอาการต่างๆ เช่น serum sickness, fever, rash, arthralgias, lymphadenopathy, urticaria, glomerulonephritis, erythema multiforme และ vasculitis เป็นต้น ระยะเวลาในการเกิดอาการ เกิดขึ้น 1-3 สัปดาห์หลังรับยา

Type IV reaction (delayed, cell-mediated) เป็นปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับ T-lymphocytes ทำให้เกิดอาการต่างๆ ได้แก่ allergic contact dermatitis, fixed drug eruption และ maculopapular rash เป็นต้น ระยะเวลาในการเกิดอาการ เกิดขึ้น 2-7 วันหลังรับยา

รายละเอียดการเกิดผื่นแพ้ยาแต่ละรูปแบบมีลักษณะดังต่อไปนี้

*Maculopapular rash (MP rash)*⁵⁸

MP rash เป็นผื่นแพ้ยาที่พบได้บ่อยประมาณร้อยละ 40 ของการแพ้ยาทั้งหมด ผื่นชนิดนี้จะเกิดขึ้นภายใน 1 วัน ถึง 3 สัปดาห์หลังจากการรับยาครั้งแรก ซึ่งระยะเวลาในการเกิดผื่นนั้นจะขึ้นอยู่กับ การกระตุ้นการแพ้ก่อนหน้า (previous sensitization) MP rash ประกอบด้วยผื่น 2 ชนิด คือ macule (ผื่นราบ) และ papule (ตุ่มนูน) ซึ่งมีลักษณะคล้ายผื่นที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส โดยผื่นจะเริ่มเกิดบริเวณหน้าอก หรือบริเวณที่ถูกกดทับ หลังจากนั้นผื่นจะกระจายไปยังแขนและขา ซึ่งจะมีการกระจายในลักษณะสมมาตร อาการอื่นที่อาจมีร่วมกับผื่นชนิดนี้ คือ อาการคัน และมีไข้ ผื่นจะเป็นอยู่ประมาณ 1 ถึง 2 สัปดาห์ และจะหายเป็นปกติเมื่อหยุดยาที่เป็นสาเหตุ

กลไกการเกิดผื่นชนิดนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าเกิดจาก cytotoxic T-cell-mediation reactions ผลจากปฏิกิริยาดังกล่าวทำให้มีการบวมของหลอดเลือดในชั้นผิวหนัง (papillary dermis) และอาจทำให้เกิดหลอดเลือดขยายตัว ทำให้สารกระตุ้นการอักเสบ (inflammatory cell) ได้แก่ lymphocytes, macrophages, mast cells, eosinophils เป็นต้น ซึ่งสาร

กระตุ้นการอักเสบเหล่านี้จะแทรกซึมผ่านและอยู่รอบๆ หลอดเลือด ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังเป็นผื่นแดงที่เรียกว่า maculopapular rash

*Pruritus หรือ itching*⁵⁹

Pruritus (อาการคัน) หมายถึงความรู้สึกระคายเคืองซึ่งจะทำให้เกิดการเกา กลไกการเกิดอาการคันนั้นยังไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่ชัด แต่สามารถแบ่งอาการคันได้เป็น 4 แบบ คือ cutaneous itching, neuropathic itching, neurogenic itching และ psychogenic itching โดย cutaneous itching เกิดขึ้นเนื่องจากการอักเสบของผิวหนัง สารสื่อกลางที่กระตุ้นให้เกิดอาการคันจะกระตุ้นผ่าน itch-mediated C fiber ซึ่ง fiber นี้จะนำผ่านกระแสประสาทในสมองให้สมองสั่งการให้เกิดอาการคัน

สารสื่อกลางที่ก่อให้เกิดอาการคัน เช่น ฮิสตามีน, serotonin (5-HT), acetylcholine, prostaglandins เป็นต้น

Urticaria/ Angioedema^{58,60-62}

ลมพิษ เป็นปฏิกิริยาตอบสนองของหลอดเลือดในชั้นหนังแท้ ต่อสิ่งกระตุ้นจากภายนอกและภายในร่างกาย เช่น อาหาร ยา เชื้อโรค หรือสิ่งกระตุ้นทางกายภาพ เช่น ความร้อน ความเย็น แสงแดด แรงกดทับ เป็นต้น เมื่อร่างกายได้รับสิ่งที่ตัวเองแพ้โดยการรับประทาน สัมผัส หรือโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เข้าใต้ผิวหนังหรือเข้าหลอดเลือด จะกระตุ้นให้เซลล์ชนิด mast cells สร้างสารก่อการแพ้ซึ่งสารเคมีที่พบมากที่สุดในการเกิดลมพิษคือ ฮิสตามีน (histamine) ส่งผลให้หลอดเลือดใต้ผิวหนังขยายตัว ทำให้สารน้ำในหลอดเลือดซึมออกนอกหลอดเลือด ส่งผลให้เกิดอาการแดง บวม ร้อน คัน บางครั้งอาจมีอาการเจ็บร่วมด้วยได้ ถ้าเกิดในหนังแท้ส่วนบนๆ (dermis) เรียกลมพิษ (Urticaria) ถ้าการขยายตัวของหลอดเลือดเกิดในส่วนลึกของหนังแท้ อาการแดงมักเห็นไม่ชัดเจน แต่จะพบอาการบวมมากกว่าเรียก ลมพิษชนิดยักษ์ (Angioedema)

*Exfoliative dermatitis*⁶³

ผื่นผิวหนังที่มีลักษณะเป็นผื่นแดงทั่วร่างกาย (erythroderma) ร่วมกับมีสะเก็ดลอกเป็นแผ่น ๆ บริเวณกว้างมากกว่าร้อยละ 90 ของพื้นที่ผิวหนัง ผื่นที่ฝ่ามือฝ่าเท้าหลุดลอก เล็บเสียหรือหลุด อาจพบผมร่วงร่วมด้วยมีสะเก็ดที่หนังศีรษะไม่พบผื่นในบริเวณเข่า ในรายที่เป็นผื่นมานานที่ตาอาจพบ ectropion เนื่องจากผิวหนังดึงรั้งเปลือกตา เชื่อว่าสาเหตุอาจเกิดจาก ยาโรคผิวหนังที่เป็นอยู่เดิม หรือโรคภายในร่างกาย โดยเฉพาะมะเร็ง แต่บางรายไม่ทราบสาเหตุ การลอกของผิวหนังเกิดจากเซลล์ของผิวหนังมีการแบ่งตัวมากขึ้น และผลัดเปลี่ยนเซลล์เร็วขึ้น

Erythema Multiforme ⁶⁴

ลักษณะของผื่น EM ระยะแรกเป็นรอยแดงๆ ต่อมากลายเป็นคุ่มนูนแดงคล้าย maculopapular rash หลังจากนั้น บริเวณตรงกลางของผื่นจะพอง หรือเป็นสีดำน้าเนื่องจากตายของผิวหนัง ทำให้มีรูปร่างลักษณะคล้ายเป้าธนู (target lesion หรือ iris lesion) หรือตาวัว (bull's eye) ซึ่งถือเป็นลักษณะเฉพาะของ Erythema multiforme นั่นคือ เราจะมองเห็นผื่นมีรูปร่างกลมเป็นวงเรียงซ้อนกันประมาณ 3 ชั้น ชั้นในสุดจะมีสีแดงเข้มจัดหรือเป็นคุ่มน้ำพองๆ ชั้นถัดมาจะมีสีซีดจาง และชั้นนอกสุดจะมีสีแดงจางๆ ขนาดของผื่นประมาณ 1-2 เซนติเมตร สาเหตุของ EM นอกจากยาแล้ว สาเหตุของ EM อาจเกิดจากการติดเชื้อวัณโรค, *Mycoplasma pneumoniae* หรือเชื้อไวรัส เช่น herpes virus

กลไกการเกิดผื่น EM ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าเกิดจากปฏิกิริยาของ cell mediated immune reaction ต่อสารก่อการแพ้ ซึ่งเซลล์ที่เกี่ยวข้องที่สำคัญคือ lymphocyte และเนื้อเยื่อเป้าหมายคือ เส้นเลือดฝอย

Stevens - Johnson syndrome (SJS) และ Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) ^{55, 65-67}

ลักษณะผื่น Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis จะมีลักษณะที่คล้ายกันคือ จะมีผื่นนูนแดงที่ผิวหนัง ร่วมกับมีผื่นที่บริเวณเยื่อ mucosa เช่น เยื่อในปาก ช่องคลอด ท่อปัสสาวะ ตา และมีการหลุดลอกของผิวหนัง โดย Stevens-Johnson syndrome ผิวหนังจะหลุดล่อนน้อยกว่าร้อยละ 10 ส่วน toxic epidermal necrolysis จะมีผิวหลุดลอกมากกว่าร้อยละ 30

กลไกการเกิด Stevens - Johnson syndrome และ Toxic Epidermal Necrolysis ไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าเป็นปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ตอบสนองให้เกิดการอักเสบแล้วแต่ระดับการรุนแรงซึ่งตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่เข้ามาสู่ร่างกาย สาเหตุอาจเกิดจากภูมิแพ้ต่อสารภูมิแพ้ เช่น การติดเชื้อ ตัวอย่างเช่น *Mycoplasma pneumoniae*, herpes simplex virus ชนิดที่ 1 หรือ 2 , Streptococcus species, *Histoplasma capsulatum*, influenza virus และ adenovirus, การฉีดวัคซีนโรคบางชนิด เช่น systemic lupus อาหารและยา ที่พบได้บ่อยได้แก่ ยาปฏิชีวนะ (sulfa, penicillin), NSAIDs, Allopurinol, ยากันชัก (phenytoin, carbamazepine, barbiturates) เป็นต้น Sullivan และ Shear อธิบายว่า คนที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดผื่น SJS มีการขาดเอนไซม์ epoxide hydrolase เนื่องจากยาที่เข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนสภาพเป็น arean oxide เมื่อขาดเอนไซม์ดังกล่าวจึงทำให้เกิดการคั่งของ arean oxide สารนี้ไปเกาะกับ messenger RNA ทำให้เกิดการสร้างโปรตีนของเซลล์อีกทฤษฎีพบว่ามี autoantibodies ต่อ deamoplakin I and II ในผู้ป่วย SJS autoantibodies จะไปรวมกับ deamosome ที่ผนังเซลล์ ทำให้เกิดการแยกตัวของเซลล์

สำหรับ TEN ปัจจุบันมีหลักฐานพบว่า Intermediate metabolite ของยาที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้และก่อให้เกิดการหลั่งสารต่างๆจาก T-cell เช่น Interleukin (IL-6) Tumor necrotic factor (TNF- α) และ Fas ligand (FasL) สาร TNF และ FasL จะไปเกาะกับ death receptor บนผนังเซลล์โดยเฉพาะเมื่อ FasL จับกับ Fas receptor จะเกิดขบวนการต่อเนื่องและทำให้เซลล์เหล่านั้นตายนอกจากนั้นยังพบว่ามียาลักษณะทางพันธุกรรมที่เสี่ยงต่อการเกิดผื่นโดยอุบัติการณ์สูงขึ้นในคนที่มี HLA-B12

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

หัวข้อที่กล่าวถึงในระเบียบวิธีวิจัยประกอบด้วย

- 3.1 รูปแบบการวิจัย
- 3.2 สถานที่วิจัย
- 3.3 กลุ่มตัวอย่าง
- 3.4 ขนาดตัวอย่าง
- 3.5 ตัวแปร
- 3.6 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย
- 3.7 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล
- 3.8 การบันทึกข้อมูลและการวิเคราะห์ข้อมูล
- 3.9 การพิจารณาจริยธรรมการวิจัย
- 3.10 การพิทักษ์สิทธิ์ของกลุ่มตัวอย่าง

3.1 รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบ observational prospective study

3.2 สถานที่วิจัย

โรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ในภาคใต้ (ได้แก่ จังหวัด สงขลา พัทลุง ตรัง ยะลา สตูล และนครศรีธรรมราช) และศูนย์วันโรคที่ 12 จังหวัดยะลา รวมทั้งสิ้น 17 แห่ง

3.3 กลุ่มตัวอย่าง

3.3.1. การคัดเลือกโรงพยาบาล

เกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria)

1. มีผู้ป่วยวัณโรคทุกประเภทอย่างน้อย 20 รายต่อปี
2. มีเภสัชกรทำหน้าที่แนะนำการใช้ยาแก่ผู้ป่วยวัณโรคทุกรายตั้งแต่วันแรก
ที่ผู้ป่วยได้รับยา

เกณฑ์คัดออก (exclusion criteria)

1. ปฏิเสธเข้าร่วมโครงการวิจัย

3.3.2. การคัดเลือกผู้ป่วย

เกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรครายใหม่ทุกประเภท
2. ได้รับยาต้านวัณโรคแนวที่ 1
3. อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
4. สามารถสื่อสารได้เข้าใจ

เกณฑ์คัดออก (exclusion criteria)

1. ปฏิเสธเข้าร่วมโครงการวิจัย
2. มีอาการผิดปกติทางผิวหนังก่อนเริ่มรักษาวัณโรค
3. สตรีมีครรภ์หรือให้นมบุตร

3.4 ขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ใช้สูตรการคำนวณตัวอย่างสำหรับการประมาณค่า (sample size for estimate) โดยจากการศึกษาของวิลาวัณย์และคณะ (unpublished data)¹³ พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบผิวหนัง (P) เท่ากับร้อยละ 18 (P = 0.18)

$$\text{สูตรที่ใช้ในการคำนวณ } n = \frac{Z^2 \alpha/2 P (1-P)}{d^2}$$

โดยกำหนดให้ n = ขนาดของตัวอย่าง, α = 0.05, ค่าความคลาดเคลื่อน (d) = 0.05

$$\text{แทนค่าในสูตร } n = \frac{(1.96) (1.96) (0.18) (1 - 0.18)}{(0.05)(0.05)}$$

$$= 227 \text{ คน}$$

ดังนั้นต้องใช้จำนวนผู้ป่วยวัณโรครายใหม่อย่างน้อย 227 คน

3.5 ตัวแปร

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย เช่น อายุ น้ำหนัก เพศ วันที่เริ่มรักษาวันโรค ชนิดของวันโรค ตำแหน่งวันโรค สูตรยารักษาวันโรคที่ได้รับ โรคประจำตัว ประวัติการสัมผัสสารเคมี ประวัติการแพ้ยา ประวัติการแพ้ยาของบุคคลในครอบครัว ลักษณะผิวหนังก่อนได้รับยารักษาวันโรค

ข้อมูลเกี่ยวกับผื่นแพ้ยา เช่น ลักษณะผื่น ระดับความรุนแรงของผื่น ระยะเวลาหลังจากได้รับยาจนเกิดผื่น เป็นต้น

การแบ่งระดับความรุนแรงของผื่นแพ้ยา แบ่งเป็น 3 ระดับ ดังนี้

1. ระดับไม่รุนแรง คือ คัน โดยไม่มีผื่น
2. ระดับรุนแรงปานกลาง คือ ผื่นที่ไม่มีอาการของอวัยวะอื่นร่วมด้วย ได้แก่ maculopapular rash, urticaria ที่ไม่มีอาการของอวัยวะอื่น เป็นต้น
3. ระดับรุนแรงมาก คือ อาการทางผิวหนังที่มีอาการของอวัยวะอื่นร่วมด้วย ได้แก่ maculopapular rash, urticaria, angioedema ที่มีอาการของอวัยวะอื่นร่วมด้วย, exfoliative dermatitis, erythema multiforme, Stevens-johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) เป็นต้น

ข้อมูลวิธีการจัดการผื่นแพ้ยา เช่น การหยุดยาด้านวันโรค การรักษาอาการทางผิวหนังที่เกิดขึ้น ชนิดยาและขนาดของยาที่ใช้รักษาอาการทางผิวหนัง ยาด้านวันโรคอื่นที่ได้รับ ขณะรอให้หายจากอาการทางผิวหนัง การให้ยาด้านวันโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่

ข้อมูลผลการจัดการผื่นแพ้ยา เช่น การหายของผื่น ระยะเวลาตั้งแต่เกิดผื่นจนผื่นหาย

ข้อมูลผลการรักษาวันโรค เช่น ผลการรักษาหลังสิ้นสุดระยะเข้มข้น ซึ่งแบ่งเป็นประเภทต่างๆ ดังนี้

1. *sputum convert* หมายถึง ผู้ป่วยวันโรคปอดที่มีผลเสมหะเป็นบวกก่อนการรักษา และผลเสมหะเปลี่ยนเป็นลบเมื่อสิ้นสุดการรักษาระยะเข้มข้น
2. *sputum not convert* หมายถึง ผู้ป่วยวันโรคปอดที่มีผลเสมหะเป็นบวกก่อนการรักษา และผลเสมหะยังคงเป็นบวกเมื่อสิ้นสุดการรักษาระยะเข้มข้น
3. *sputum not examine* หมายถึง ผู้ป่วยวันโรคปอดที่มีผลเสมหะเป็นบวกก่อนการรักษา และไม่ได้ตรวจเสมหะเมื่อสิ้นสุดการรักษาระยะเข้มข้น

4. *complete* หมายถึง ผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะลบ หรือผู้ป่วยวัณโรคปอดนอกปอด ที่ได้รับยาต้านวัณโรคจนครบระยะเข้มข้น
5. *failure* หมายถึง ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่มีผลเสมหะเป็นลบก่อนการรักษา และผลเสมหะกลับเป็นบวกเมื่อสิ้นสุดการรักษาระยะเข้มข้น
6. *successful* หมายถึง 1) ผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะบวก ที่มีผลเสมหะเปลี่ยนเป็นลบเมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้น หรือไม่ได้ตรวจเสมหะ 2) ผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะลบและผู้ป่วยวัณโรคปอดนอกปอด ที่รักษาครบระยะเข้มข้น
7. *unsuccessful* หมายถึง 1) ผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะบวก ที่มีผลเสมหะยังคงเป็นบวกเมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้น 2) ผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะลบที่ผลเสมหะกลับเป็นบวกเมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้น

3.6 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัยมี 2 ขั้นตอนดังนี้

3.6.1 ขั้นเตรียมการ

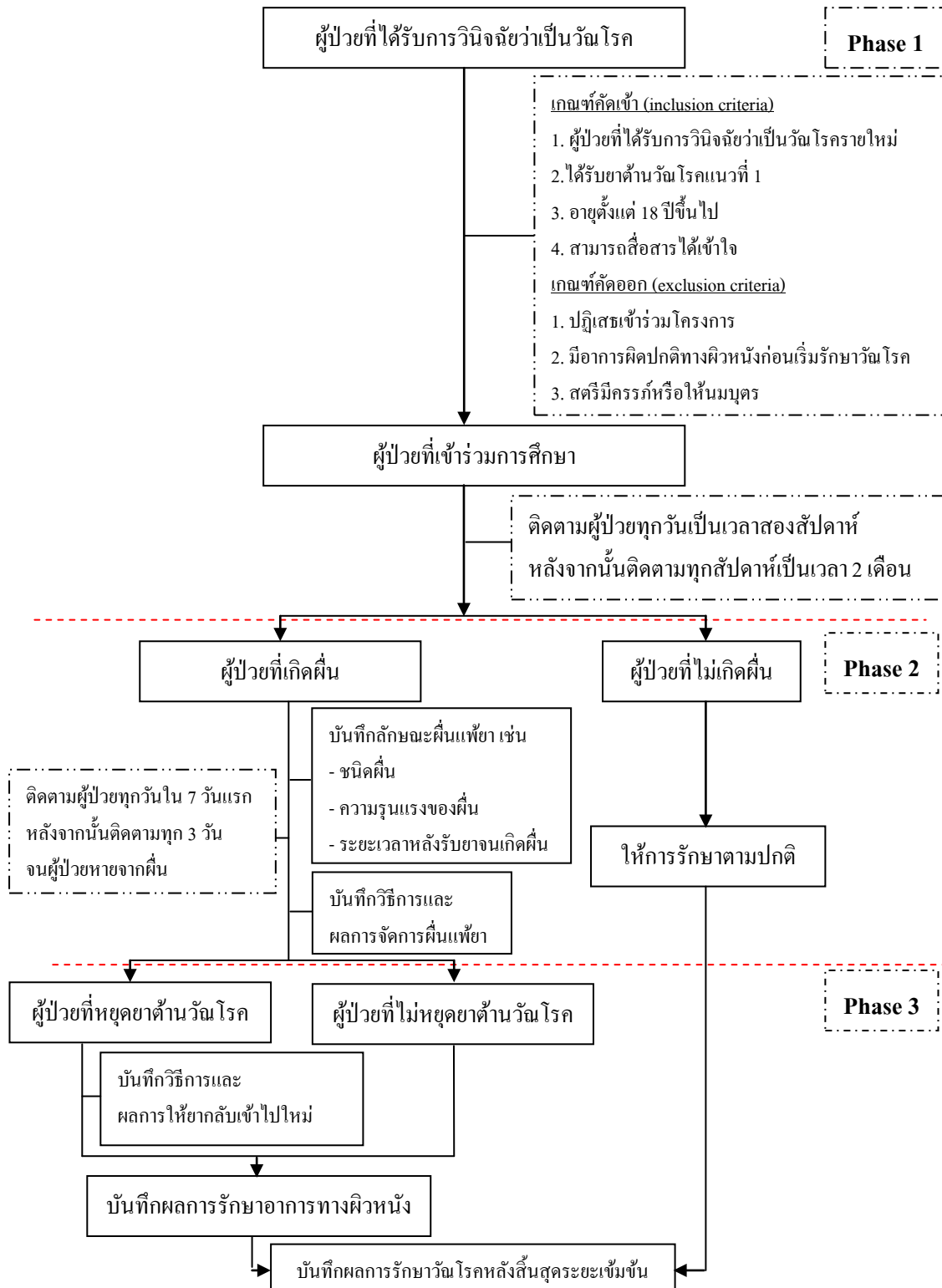
1. ยื่นโครงร่างวิจัยต่อคณะกรรมการจริยธรรมในการวิจัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
2. คัดเลือกโรงพยาบาลตามเกณฑ์คัดเข้า, คัดออก สำหรับโรงพยาบาล
3. ขออนุญาตผู้อำนวยการโรงพยาบาลในการเข้าถึงรวบรวมข้อมูล (ภาคผนวก จ)
4. ติดต่อเจ้าหน้าที่ ได้แก่ เภสัชกรและ/หรือเจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรคเพื่อเป็นผู้ช่วยเก็บรวบรวมข้อมูล
5. จัดการอบรมให้แก่ แพทย์ เภสัชกร และเจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรคของโรงพยาบาลที่เข้าร่วมโครงการ เพื่อจัดทำแนวทางการวินิจฉัยพื้นเพยาจากยาต้านวัณโรค โดยมีวิทยากรคือ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคภูมิแพ้ หน่วยโรคภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยาและโรคข้อ โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล
6. เดินทางไปยังโรงพยาบาลต่างๆ ที่เข้าร่วมการวิจัย เพื่อชี้แจงรายละเอียดในการเก็บรวบรวมข้อมูล

3.6.2 ขั้นดำเนินการ

การเก็บรวบรวมข้อมูลทำโดยการสัมภาษณ์และการสังเกตผู้ป่วย โดยผู้รวบรวมข้อมูล คือ เภสัชกรและหรือเจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรคของโรงพยาบาลต่างๆ ที่เข้าร่วมการศึกษา ซึ่ง

ขั้นตอนการดำเนินการแบ่งเป็น 3 phase แสดงดังรูปที่ 3.1 โดยมีรายละเอียดในแต่ละขั้นตอนและ ผู้รับผิดชอบแสดงดังตารางที่ 3.1 และ 3.2

รูปที่ 3.1 รายละเอียดของแต่ละ phase ในการวิจัย



ตารางที่ 3.1 ขั้นตอนสำหรับวันแรกของการรักษาวัณโรค

ขั้นที่	รายละเอียด	ผู้รับผิดชอบ
1	คัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออก	เภสัชกร/ เจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรค
2	แจ้งรายละเอียดโครงการวิจัยแก่ผู้ป่วย ตามใบเชิญชวน เข้าร่วม โครงการวิจัย (ภาคผนวก ฉ)	เภสัชกร/ เจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรค
3	ขอใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัยจากผู้ป่วย (ภาคผนวก ช)	เภสัชกร/ เจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรค
4	บันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ภาคผนวก ซ : แบบเก็บข้อมูลชุดที่ 1)	เภสัชกร/ เจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรค
5	แนะนำการกินยาและการสังเกตอาการที่ผิดปกติที่ เกี่ยวข้องกับยา โดยเฉพาะการเกิดผื่นแพ้ยา	เภสัชกร/ เจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรค
6	อธิบายขั้นตอนการเข้ารับการรักษาเมื่อผู้ป่วยเกิดอาการ ผิดปกติที่คาดว่าเกี่ยวข้องกับการใช้ยา	เภสัชกร/ เจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรค
7	ติดตามอาการผิดปกติทางผิวหนังที่อาจเกี่ยวเนื่องจาก ยา (วิธีการติดตามเช่นการโทรศัพท์ การเยี่ยมบ้าน การบันทึกอาการผิดปกติโดยผู้ป่วยเอง หรือติดตามบน หอผู้ป่วยกรณีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล) โดยจะติดตามทุกวัน ใน 2 สัปดาห์แรกหลังจากเริ่มใช้ ยาต้านวัณโรค หลังจากนั้นจะติดตามโทรศัพท์ทุก 1 สัปดาห์จนถึงสิ้นสุดระยะเข้มข้น (2 เดือน) (intensive phase)	เภสัชกร/ เจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรค

ตารางที่ 3.2 ขั้นตอนการรับบริการของผู้ป่วยหลังเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาต้านไวรัส

ขั้นที่	รายละเอียด	ผู้รับผิดชอบ
1	ผู้ป่วยแจ้งเจ้าหน้าที่ กรณีเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาต้านไวรัส	เจ้าหน้าที่คลินิกไวรัสโรค (ในเวลาราชการ) หรือ เจ้าหน้าที่แผนฉุกเฉิน (นอกเวลาราชการ)
2	จัดเตรียมเพิ่มประวัติผู้ป่วย แจ้งแพทย์เพื่อวินิจฉัยผื่นแพ้ยา (ภาคผนวก ฉ: แนวทางประเมินผื่นแพ้ยา) แจ้งเภสัชกรเพื่อบันทึกข้อมูลผู้ป่วย	เจ้าหน้าที่คลินิกไวรัสโรค (ในเวลาราชการ) หรือ เจ้าหน้าที่แผนฉุกเฉิน (นอกเวลาราชการ)
3	เภสัชกรบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดผื่นแพ้ยา (ภาคผนวก ฉ: แบบเก็บข้อมูลชุดที่ 2)	เภสัชกร
4	เภสัชกรบันทึกข้อมูลการจัดการ ผลการรักษาผื่นแพ้ยา (ภาคผนวก ฉ: แบบเก็บข้อมูลชุดที่ 3) และประเมินการแพ้ยาโดยใช้ WHO criteria (ภาคผนวก ฉ)	เภสัชกร
5	เภสัชกรติดตามผลการรักษาผื่นทุกวันใน 7 วันแรก หลังจากนั้นทุก 3 วัน จนผู้ป่วยหายจากผื่นแพ้ยา	เภสัชกร

3.7 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ประกอบด้วยแบบเก็บข้อมูล 3 ชุด ที่ผู้วิจัยได้สร้างขึ้นโดยอาศัยข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์ ความชุกของการเกิดผื่นแพ้ยา และการจัดการอาการอาการไม่พึงประสงค์ ประกอบด้วย

แบบเก็บข้อมูลชุดที่ 1 (ภาคผนวก ซ) ใช้บันทึกข้อมูลผู้ป่วยไวรัสโรคทุกรายที่เข้าร่วมการศึกษา ประกอบด้วยข้อมูลทั่วไป ข้อมูลการเจ็บป่วย วิธีการรักษาไวรัสโรค และผลการรักษาไวรัสโรคหลังสิ้นสุดระยะเข้มข้น

แบบเก็บข้อมูลชุดที่ 2 (ภาคผนวก ญ) ใช้บันทึกข้อมูลเฉพาะผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติทางผิวหนังระหว่างการรักษาวัดโรค ประกอบด้วยข้อมูลเกี่ยวกับรายละเอียดของผื่นแพ้ยา และอาการอื่นๆที่อาจเกิดร่วมด้วย

แบบเก็บข้อมูลชุดที่ 3 (ภาคผนวก ก) ใช้บันทึกข้อมูลเฉพาะผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติทางผิวหนังระหว่างการรักษาวัดโรค ประกอบด้วยข้อมูลการจัดการผื่นแพ้ยา และผลการรักษาผื่นแพ้ยา

3.8 การบันทึกข้อมูลและการวิเคราะห์ข้อมูล

การบันทึกข้อมูลจะใช้โปรแกรม Epidata version 3.1 และการวิเคราะห์ข้อมูลจะใช้โปรแกรม R-program version 2.0 โดยสถิติที่ใช้คือ descriptive statistics [ตัวแปรเชิงปริมาณใช้ค่าเฉลี่ย (mean) หรือค่ามัธยฐาน (median) ส่วนตัวแปรเชิงคุณภาพใช้ สัดส่วนหรือร้อยละ]

3.9 การพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาและได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมในการวิจัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

3.10 การพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง

ผู้วิจัยดำเนินการวิจัยโดยยึดหลักการพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง โดยขออนุญาตและเก็บรวบรวมข้อมูลตามขั้นตอนดังนี้

1. งานวิจัยได้รับการพิจารณา และอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมในการวิจัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
2. ผู้วิจัยได้ให้ข้อมูลต่างๆแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัย โดยชี้แจงรายละเอียดโครงการวิจัยให้แก่กลุ่มตัวอย่างทราบว่าผู้วิจัยกำลังศึกษาอะไร ทำอย่างไร และนำผลการศึกษาที่ได้ไปใช้ประโยชน์อย่างไร มีแบบอธิบายและแบบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ซึ่งผู้วิจัยให้สิทธิ์แก่ผู้ป่วยที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้

3. ผู้ทำการวิจัยจะเก็บข้อมูลที่ได้ไว้เป็นความลับ จะไม่ระบุชื่อบุคคล หรือหน่วยงานที่เข้าร่วมการวิจัย และหากมีการนำเสนอผลการวิจัยจะนำเสนอในลักษณะภาพรวมของการศึกษาเท่านั้น
4. หลังจากเสร็จสิ้นการดำเนินโครงการจะทำลายเอกสารแบบเก็บข้อมูลภายในระยะเวลา 6 เดือน

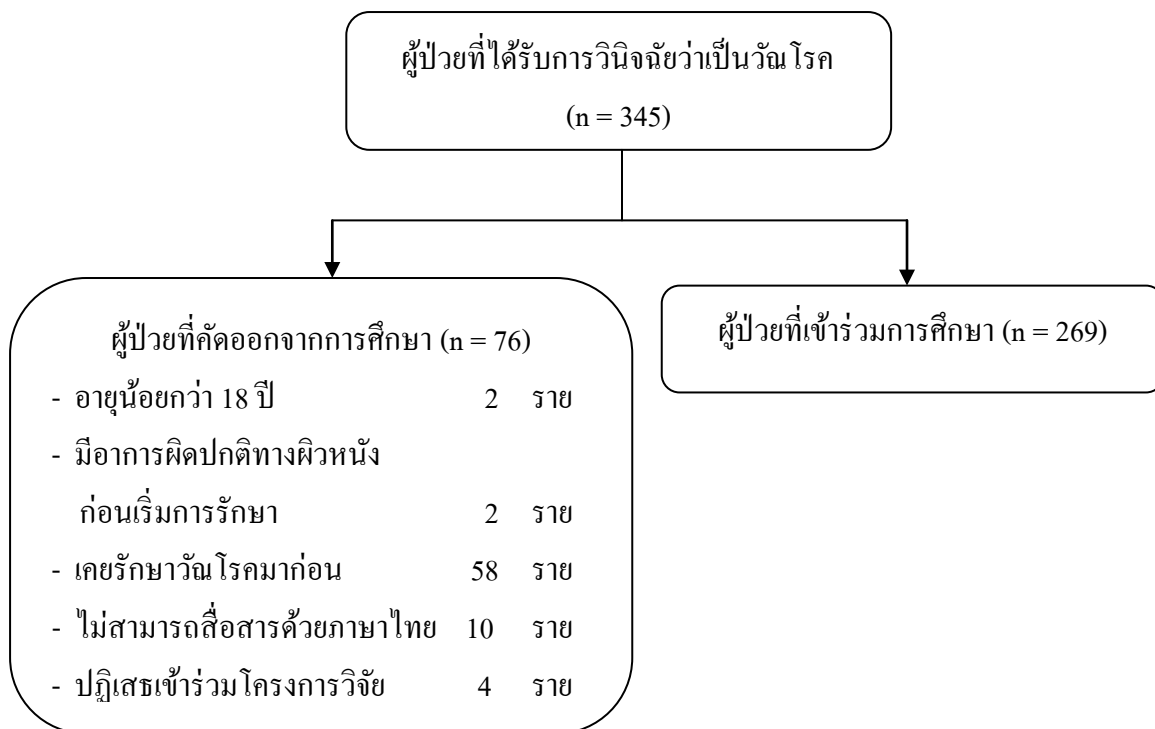
บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผลการศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์และการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง ระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค โดยเก็บข้อมูลในผู้ป่วยวัณโรคที่เริ่มรักษาด้วยยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 ได้แก่ isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z) และ ethambutol (E) ในโรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ของเขตภาคใต้ (ได้แก่ จังหวัดสงขลา พัทลุง ตรัง ยะลา สตูล และนครศรีธรรมราช) และศูนย์วัณโรคที่ 12 จังหวัดยะลา รวมทั้งสิ้นจำนวน 17 แห่ง มีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรค ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษาระหว่างเดือนมิถุนายน 2554 ถึงเดือนมีนาคม 2555 จำนวน 345 ราย เป็นผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี 2 ราย มีอาการผื่นปกตทางผิวหนังก่อนเริ่มการรักษา 2 ราย เคยรักษาด้วยยาต้านวัณโรคมาก่อน 58 ราย ไม่สามารถสื่อสารด้วยภาษาไทยได้ 10 ราย และปฏิเสธเข้าร่วมโครงการวิจัย 4 ราย (รูปที่ 4.1) ดังนั้นจึงเหลือผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 269 ราย โดยรายละเอียดจำนวนผู้ป่วยวัณโรคในโรงพยาบาลแต่ละแห่ง แสดงดังตารางที่ 4.1 ผลการศึกษาที่ได้แบ่งออกเป็น 4 ส่วน ดังนี้

1. ลักษณะทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยวัณโรค
2. ลักษณะทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค
3. วิธีการจัดการและผลการจัดการ อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง ระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค
4. ผลการรักษาวัณโรคหลังสิ้นสุดระยะเข้มข้น

รูปที่ 4.1 การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา



ตารางที่ 4.1 โรงพยาบาลและจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่เข้าร่วมการศึกษา

ลำดับที่	โรงพยาบาล	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรค ^a	จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา
1	โรงพยาบาลเชียรใหญ่	73	56
2	โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชยะหา	7	7
3	โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชินีนาถ ณ อำเภอนาทวี	31	25
4	โรงพยาบาลรามัน	17	17
5	โรงพยาบาลจะนะ	18	13
6	โรงพยาบาลเทพา	9	6
7	โรงพยาบาลสะเดา	11	5
8	โรงพยาบาลสติงพระ	15	13
9	โรงพยาบาลศูนย์ตรัง	25	16
10	โรงพยาบาลควนขนุน	8	6
11	โรงพยาบาลนาโยง	18	11
12	โรงพยาบาลห้วยยอด	10	10
13	โรงพยาบาลละงู	20	15
14	ศูนย์วัณโรคที่ 12 ยะลา	2	2
15	โรงพยาบาลระโนด	5	5
16	โรงพยาบาลพัทลุง	54	40
17	โรงพยาบาลกันตัง	22	22
	รวม	345	269

^a ระหว่างเดือนมิถุนายน 2554 ถึง เดือนมีนาคม 2555

4.1 ลักษณะทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยวัณโรค

ผู้ป่วยวัณโรคจำนวน 269 ราย ที่เข้าร่วมการศึกษา มีลักษณะต่าง ๆ ดังแสดงในตารางที่ 4.2 คือ เพศชายจำนวน 185 ราย (ร้อยละ 68.8) ผู้ป่วยมีชนิดของวัณโรคดังนี้ วัณโรคปอดจำนวน 238 ราย (ร้อยละ 88.5) วัณโรคนอกปอดจำนวน 28 ราย (ร้อยละ 10.4) วัณโรคปอดร่วมกับวัณโรคนอกปอดจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 1.1) โดยผลเสมหะของผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคปอด (จำนวน 241 ราย) มีผลเสมหะเป็นบวกก่อนเริ่มรักษาจำนวน 173 ราย (ร้อยละ 64.3) ชนิดของวัณโรคนอกปอดที่พบ ได้แก่ วัณโรคต่อมไทรอยด์จำนวน 16 ราย (ร้อยละ 6.0) วัณโรคเยื่อหุ้มปอดจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 3.0) วัณโรคกระดูกและข้อ จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 1.1) วัณโรคเยื่อหุ้มสมองจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 0.7) และวัณโรคไตจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 0.7) ผู้ป่วยวัณโรคที่มีโรคอื่นร่วมด้วยมีจำนวนทั้งสิ้น 94 ราย (ร้อยละ 34.9) โดยโรคร่วมได้แก่ HIV จำนวน 34 ราย (ร้อยละ 12.6) ความดันโลหิตสูงจำนวน 23 ราย (ร้อยละ 8.6) เบาหวานจำนวน 20 ราย (ร้อยละ 7.4) ปอดอุดกั้นเรื้อรังจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 3.0) ไ้ไขมันในเลือดสูงจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 2.2) หอบหืดจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 1.5) ภูมิแพ้จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 1.1) ต่อมลูกหมากโตจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 1.1) โรคหัวใจจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 1.1) Systemic lupus erythematosus จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 0.7) โรคหลอดเลือดสมองจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.4) สำหรับประวัติการสัมผัสสารเคมี พบว่ามีประวัติสัมผัสสารเคมีจำนวน 15 ราย (ร้อยละ 5.6) นอกจากนี้มีผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาอื่นมาก่อนจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 4.4) โดยยาที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ได้แก่ ยาต้านจุลชีพกลุ่มเพนนิซิลิน ซัลฟา และกลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ สำหรับสูตรยารักษาวัณโรคที่ผู้ป่วยได้รับ เป็นยาเม็ดรวมสี่ขนานจำนวน 145 ราย (ร้อยละ 53.9) และยาเม็ดแยกขนานจำนวน 124 ราย (ร้อยละ 46.1)

ตารางที่ 4.2 ลักษณะทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยวัณโรค

ลักษณะผู้ป่วย	จำนวน (n=269)	ร้อยละ
เพศชาย	185	68.8
ชนิดของวัณโรค		
ปอด	238	88.5
นอกปอด	28	10.4
ปอดและนอกปอด	3	1.1
ผลเสมหะก่อนเริ่มรักษา (กรณีวัณโรคปอด)		
เสมหะบวก	173	64.3
เสมหะลบ	68	25.3
ชนิดของวัณโรคนอกปอด		
วัณโรคต่อมน้ำเหลือง	16	6.0
วัณโรคเชื้อหุ้มปอด	8	3.0
วัณโรคกระดูกและข้อ	3	1.1
วัณโรคเชื้อหุ้มสมอง	2	0.7
วัณโรคลำไส้	2	0.7
โรคที่เป็นร่วม		
ไม่มีโรคที่เป็นร่วม	175	65.1
มีโรคที่เป็นร่วม ^a	94	34.9
HIV ^b	34	12.6
ความดันโลหิตสูง	23	8.6
เบาหวาน	20	7.4
ปอดอุดกั้นเรื้อรัง	8	3.0
ไขมันในเลือดสูง	6	2.2
หอบหืด	4	1.5
ภูมิแพ้	3	1.1
ต่อมลูกหมากโต	3	1.1
หัวใจ	3	1.1
Systemic lupus erythematosus (SLE)	2	0.7
โรคหลอดเลือดสมอง	1	0.4

ตารางที่ 4.2 ลักษณะทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยผู้ป่วยวัณโรค (ต่อ)

ลักษณะผู้ป่วย	จำนวน (n=269)	ร้อยละ
มีประวัติการสัมผัสสารเคมี	15	5.6
มีประวัติแพ้ยา	12	4.4
ผู้ป่วยคิดเอง	6	2.2
วินิจฉัยโดยพยาบาลหรือเจ้าหน้าที่สาธารณสุข	3	1.1
วินิจฉัยโดยแพทย์หรือเภสัชกร	3	1.1
มีประวัติบุคคลในครอบครัวแพ้ยา	4	1.4
แม่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา	2	0.7
ลูกผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา	2	0.7
สูตรยาต้านวัณโรคที่ได้รับ		
ยาเม็ดรวมสี่ขนาน	145	53.9
ยาเม็ดแยกขนาน	124	46.1

^a ผู้ป่วยรายเดียวกันอาจมีโรคร่วมมากกว่า 1 โรค

^b HIV = Human Immunodeficiency Virus

4.2 อุบัติการณ์และลักษณะทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค

จากการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังในผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาต้านวัณโรคจำนวน 269 ราย โดยวางแผนติดตามจนถึงสิ้นสุดการรักษาระยะเข้มข้น พบผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจำนวน 58 ราย (ร้อยละ 21.6) โดยมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาตั้งแต่รับยาจนเกิดอาการคือ 12.7 ± 15.8 วัน ค่ามัธยฐานคือ 8 วัน (พิสัย 0-88 วัน) อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการติดตามจนครบระยะเข้มข้นจำนวน 44 ราย (ร้อยละ 16.4) โดยมีสาเหตุดังนี้ ผู้ป่วยสิ้นสุดการศึกษาก่อนถึงระยะเข้มข้นจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 4.5), ผู้ป่วยขาดการติดต่อ (loss follow up) 8 ราย (ร้อยละ 3.0) ส่งตัวไปรักษาโรงพยาบาลอื่นจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 3.0) เสียชีวิตก่อนสิ้นสุดการรักษาระยะเข้มข้นจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 2.2) เกิดดับอีกเสบระหว่างการรักษาจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 2.2) เปลี่ยนสูตรยาระหว่างการรักษาจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 1.1) และเปลี่ยนผลการวินิจฉัยจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.4) คิดเป็นระยะเวลาที่ได้ติดตามผู้ป่วยทั้งหมด 539 เดือน ดังนั้นอุบัติการณ์

ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังทั้งหมดเท่ากับ 10.8/100 person-months (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 8.2 ถึง 13.9) เมื่อคิดอุบัติการณ์เฉพาะการเกิดผื่นพบว่าเท่ากับ 2.0/100 person-months (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.0 ถึง 3.7)

สำหรับลักษณะทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังของผู้ป่วยจำนวน 58 ราย ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ พบว่าผู้ป่วยมีอาการคันโดยไม่มีผื่นจำนวน 47 ราย (ร้อยละ 17.5) คันร่วมกับผื่นจำนวน 11 ราย (ร้อยละ 4.1) ผื่นที่พบมี 3 ชนิด คือ maculopapular rash จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 2.6) urticaria จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 1.1) และ Stevens-Johnson syndrome จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.4)

สำหรับผู้ป่วยที่เกิดอาการคันพบว่า ระยะเวลาตั้งแต่รับยาจนเกิดอาการคัน มีค่าเฉลี่ยคือ 12.7 ± 15.8 วัน มัชยฐาน 8 วัน (พิสัย 0-88 วัน) สำหรับผู้ป่วยที่เกิดผื่นจำนวน 11 ราย พบว่าระยะเวลาหลังรับยาจนเกิดผื่นมีค่าเฉลี่ยคือ 15.8 ± 18.8 วัน มัชยฐาน 10 วัน (พิสัย 1-61 วัน)

เมื่อแบ่งระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่เกิดขึ้นพบว่า เป็นระดับไม่รุนแรงจำนวน 47 ราย (ร้อยละ 81.0) ได้แก่ อาการคันโดยไม่มีผื่น ระดับรุนแรงปานกลางจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 17.3) ได้แก่ ผื่นชนิด maculopapular rash และ urticaria ที่ไม่มีอาการของอวัยวะอื่นร่วมด้วย และระดับรุนแรงมากจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.7) ได้แก่ ผื่นชนิด Stevens-Johnson syndrome รายละเอียดของลักษณะทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังแสดงดังตารางที่ 4.3

ตารางที่ 4.3 ลักษณะทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการใช้ยาต้านไวรัสโรค

ลักษณะทางคลินิก	จำนวน (n = 269)	ร้อยละ
อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง		
ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง	211	78.4
เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง	58	21.6
คัน โดยไม่มีผื่น	47	17.5
บริเวณที่คัน ^a		
แขน/ขา	30	11.2
ลำตัว	21	7.8
ทั่วร่างกาย	19	7.1
ใบหน้า	2	0.7
ระยะเวลาหลังรับยาจนเกิดอาการคัน (วัน), mean (SD), [median]	12.7 (15.8), [8]	
คันร่วมกับผื่น	11	4.1
บริเวณที่เกิดผื่น ^a		
แขน/ขา	6	2.2
ลำตัว	4	1.5
ทั่วร่างกาย	3	1.1
ชนิดของผื่น		
Maculopapular rash	7	2.6
Urticaria	3	1.1
Stevens-Johnson syndrome (SJS)	1	0.4
ระยะเวลาหลังรับยาจนเกิดผื่น (วัน), mean (SD), [median]	15.8 (18.8), [10]	
ระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง (n = 58)		
ไม่รุนแรง	47	81.0
รุนแรงปานกลาง	10	17.3
รุนแรงมาก	1	1.7

^a ผู้ป่วยรายเดียวกันอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังได้มากกว่า 1 บริเวณ

4.3 วิธีการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค

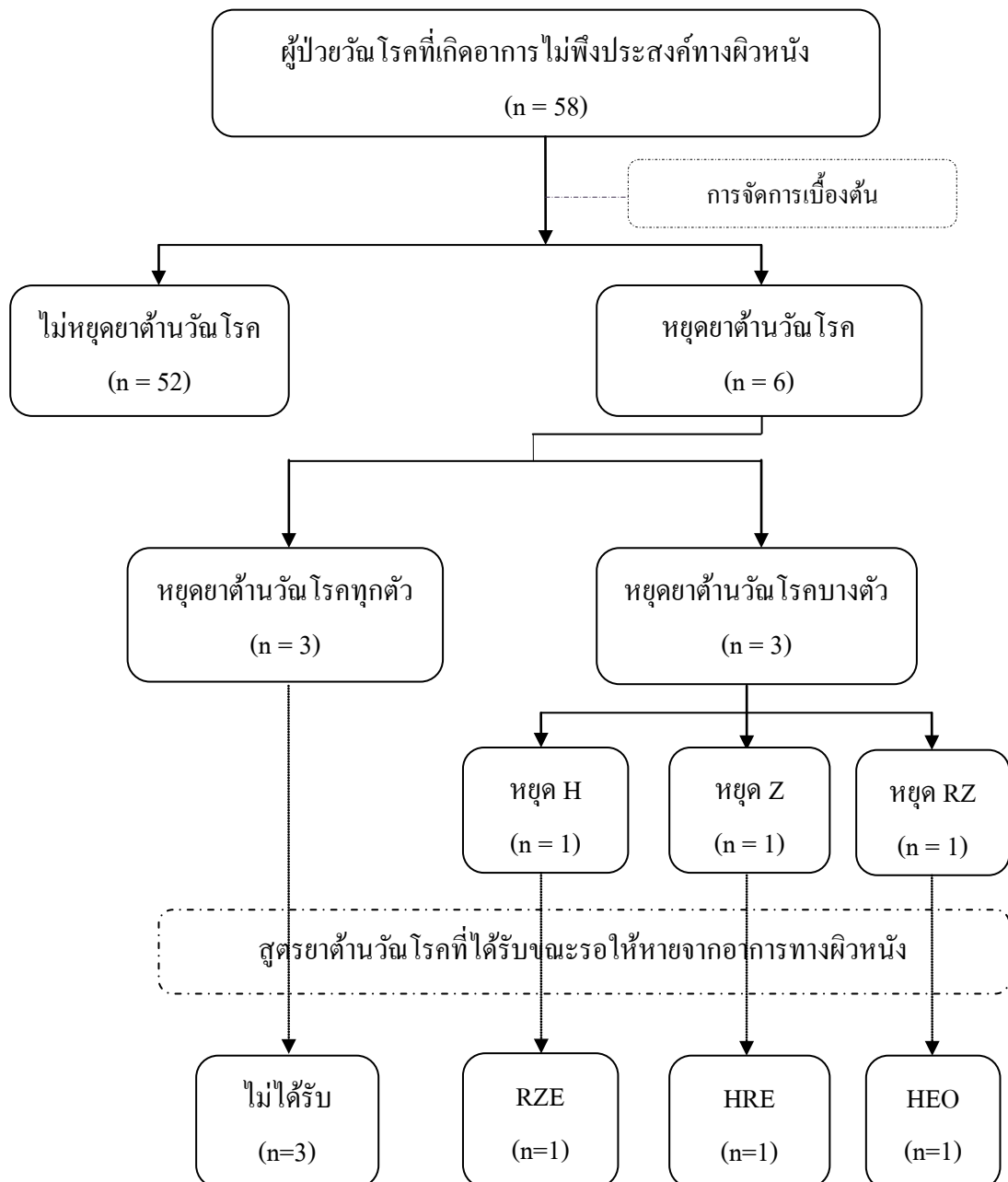
4.3.1 การจัดการเบื้องต้น

การจัดการเบื้องต้นในผู้ป่วยจำนวน 58 ราย ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง แสดงดังรูปที่ 4.2 คือไม่หยุดยาจำนวน 52 ราย (ร้อยละ 89.6) ชนิดของอาการทางผิวหนังที่ไม่หยุดยาคือ คันโดยไม่มีผื่นจำนวน 44 ราย (ร้อยละ 75.9) คันร่วมกับมีผื่นจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 13.8) ชนิดของผื่นที่ไม่หยุดยาคือ maculopapular rash จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 10.4) urticaria จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 3.4) สำหรับผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังและหยุดยาด้านวัณโรคมีจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 10.4) ในกลุ่มผู้ป่วยที่หยุดยาพบว่าหยุดยาด้านวัณโรคทุกตัวจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 5.2) ซึ่งชนิดของอาการทางผิวหนังในกลุ่มผู้ป่วยที่หยุดยาด้านวัณโรคทุกตัว คือ คันโดยไม่มีผื่นจำนวน 1 ราย ผื่นชนิด maculopapular rash จำนวน 1 ราย และ ผื่นชนิด SJS จำนวน 1 ราย และผู้ป่วยที่หยุดยาด้านวัณโรคบางตัวมีจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 5.2) ซึ่งชนิดของอาการทางผิวหนังในกลุ่มผู้ป่วยที่หยุดยาด้านวัณโรคบางตัว คือ คันโดยไม่มีผื่นจำนวน 2 ราย (หยุด H จำนวน 1 ราย, หยุด Z จำนวน 1 ราย) และ ผื่นชนิด urticaria จำนวน 1 ราย (หยุด RZ)

4.3.2 สูตรยาด้านวัณโรคที่ได้รับขณะรอผื่นหาย

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการเบื้องต้น โดยการหยุดยาด้านวัณโรค พบว่า ผู้ป่วยที่หยุดยาด้านวัณโรคทุกตัวจำนวน 3 ราย ไม่ได้รับยาด้านวัณโรคใดๆขณะรอให้หายจากอาการทางผิวหนัง ส่วนผู้ป่วยที่หยุดยาด้านวัณโรคบางตัวมีรายละเอียดดังนี้ ยาด้านวัณโรคที่ได้รับคือ RZE สำหรับผู้ป่วยที่หยุด H ยาด้านวัณโรคที่ได้รับคือ HRE สำหรับผู้ป่วยที่หยุด Z และยาด้านวัณโรคที่ได้รับคือ HEO สำหรับผู้ป่วยที่หยุด RZ สรุปคือ ในผู้ป่วย 6 ราย ที่หยุดยาด้านวัณโรคบางตัวหรือทุกตัว 5 ราย (ร้อยละ 83.3) ไม่ได้รับยาด้านวัณโรคใดๆเพิ่มเติมนอกเหนือจากยาด้านวัณโรคเดิมที่ได้รับ และมีผู้ป่วย 1 รายได้รับยา 1 ชนิด คือ ofloxacin เพิ่มเข้าไปใหม่ นอกเหนือจากสูตรยาด้านวัณโรคเดิม ในขณะรอผื่นหาย (รูปที่ 4.2)

รูปที่ 4.2 วิธีการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังและสูตรยาต้านวัณโรคที่ได้รับระหว่างรอพื้นหาย

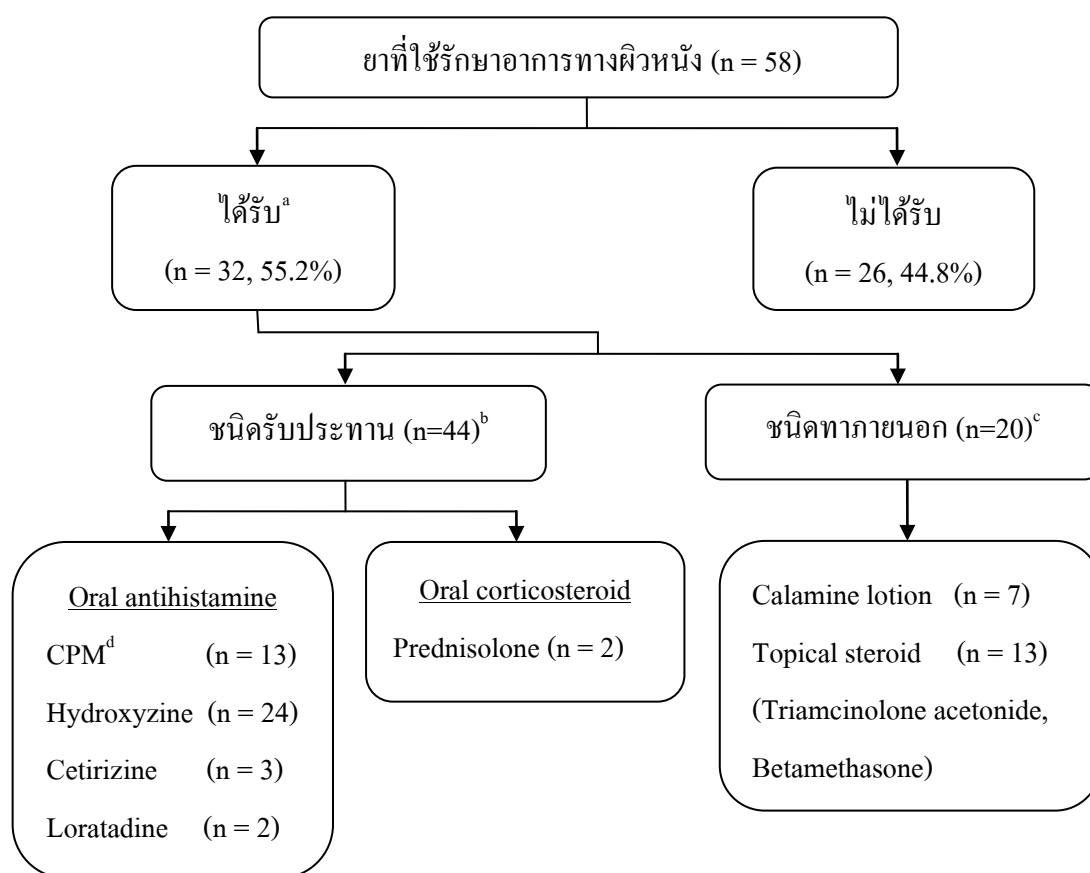


หมายเหตุ: H = isoniazid, R = rifampicin, Z = pyrazinamide, E = ethambutol, O = ofloxacin

4.3.3 การให้ยารักษาอาการผื่นปฏิกิริยาทางผิวหนัง

ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจำนวน 58 ราย ได้รับยารักษาอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจำนวน 32 ราย (ร้อยละ 55.2) ไม่ได้รับยารักษาอาการจำนวน 26 ราย (ร้อยละ 44.8) ซึ่งยาส่วนใหญ่ที่ใช้รักษาอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง ได้แก่ ยาต้านฮีสตามีน ชนิดรับประทาน ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน และ ชนิดทาภายนอก รายละเอียดแสดงดังรูปที่ 4.3

รูปที่ 4.3 ยาที่ใช้รักษาอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง



^aผู้ป่วย 1 ราย อาจได้รับยารักษาอาการทางผิวหนังมากกว่า 1 ชนิดร่วมกัน

^bผู้ป่วย 1 ราย อาจได้รับยารับประทานมากกว่า 1 ชนิดร่วมกัน

^cผู้ป่วย 1 ราย อาจได้รับยาทาภายนอกมากกว่า 1 ชนิดร่วมกัน

^dChlorpheniramine maleate

4.4 ผลการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง

ผู้ป่วยจำนวน 58 ราย ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง พบว่าผู้ป่วย 43 ราย (ร้อยละ 74.1) มีอาการทางผิวหนังหายเป็นปกติ ผู้ป่วย 15 ราย (ร้อยละ 25.9) ยังมีอาการทางผิวหนังอยู่ เป็นผู้ป่วยที่มีอาการทางผิวหนังดีขึ้นแต่ไม่หายจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 20.7) ผู้ป่วยที่มีอาการทางผิวหนังเท่าเดิม จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 3.4) และผู้ป่วยที่มีอาการทางผิวหนังเป็นมากขึ้น จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.7) รายละเอียดแสดงดังรูปที่ 4.4

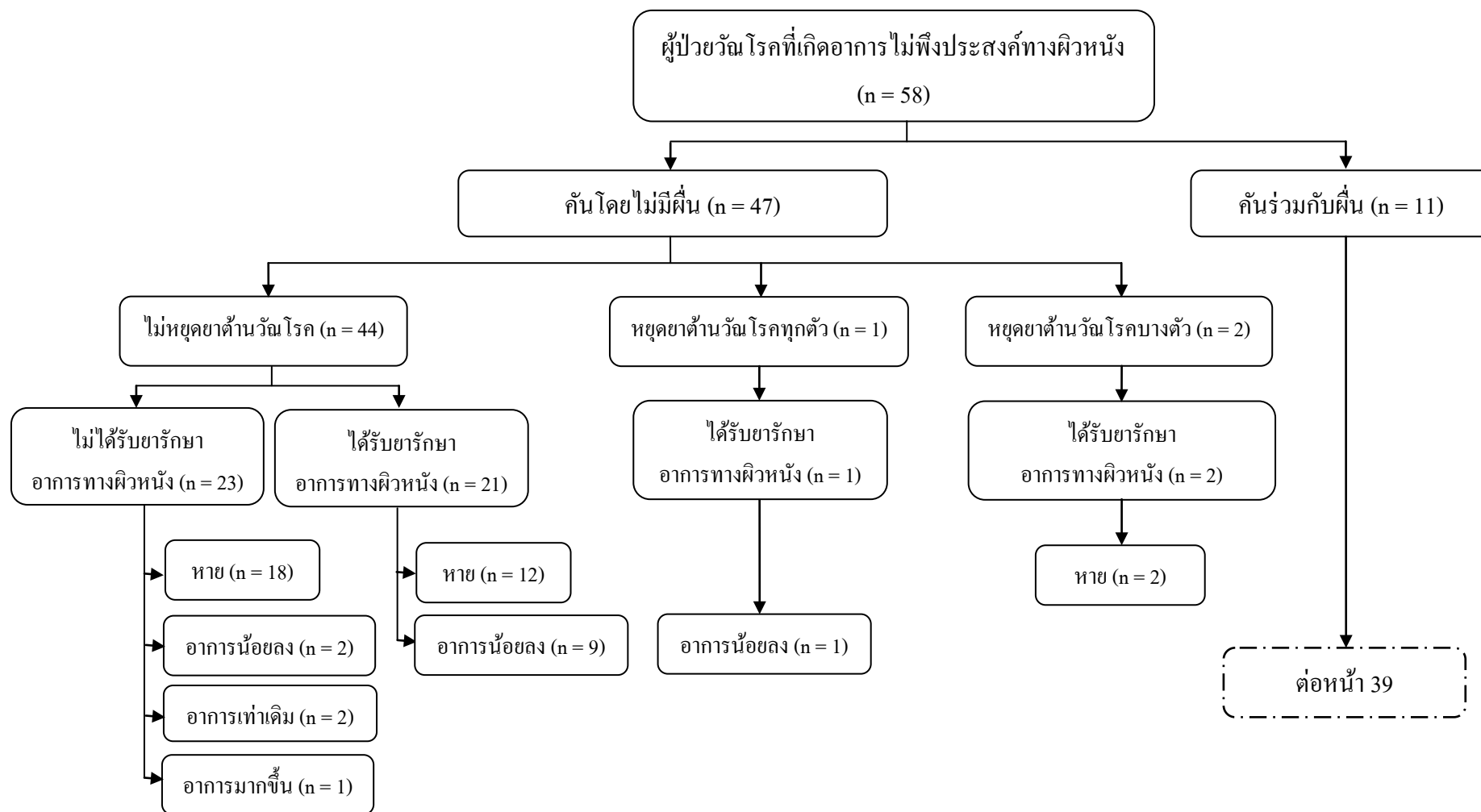
เมื่อพิจารณาเฉพาะอาการคัน ในจำนวนผู้ป่วย 58 รายที่เกิดอาการคัน (คันโดยไม่มีผื่นและคันร่วมกับผื่น) มีผู้ป่วยหายจากอาการคันจำนวน 43 ราย (ร้อยละ 74.1) และยังมีอาการคันอยู่ร้อยละ 15 ราย (ร้อยละ 25.9) รายละเอียดแสดงดังรูปที่ 4.4 ซึ่งค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เกิดอาการคันจนหายคันคือ 15.3 ± 14.9 วัน มัธยฐาน 10 วัน (พิสัย 0-50 วัน)

เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่เกิดผื่นจำนวนผู้ป่วย 11 ราย พบว่าผู้ป่วยหายจากผื่นทุกราย ซึ่งค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เกิดผื่นจนหายจากผื่นคือ 16.4 ± 13.2 วัน มัธยฐาน 14 วัน (พิสัย 0-37 วัน)

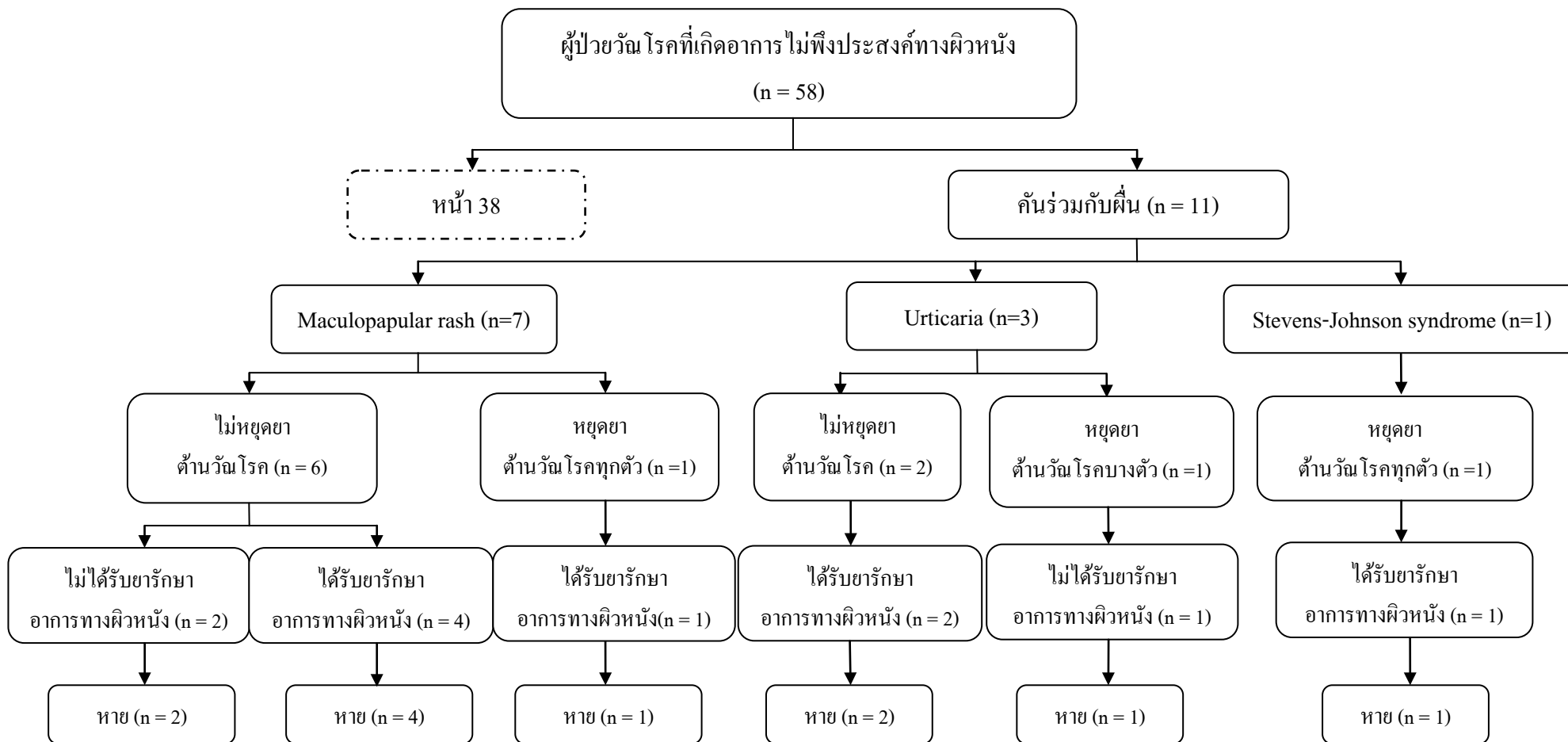
4.5 วิธีการให้ยาด้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่และยาที่เป็นสาเหตุของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง

ในจำนวนผู้ป่วย 6 ราย ที่หยุดยาด้านวัณโรค มีการให้ยาด้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ (re-challenge) จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 66.7) โดยชนิดของการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่มีการให้ยาด้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ คือ คันโดยไม่มีผื่นจำนวน 2 ราย ผื่นชนิด maculopapular rash จำนวน 1 ราย ผื่นชนิด SJS จำนวน 1 ราย โดยรูปแบบการให้ยากลับเข้าไปใหม่หลังหยุดยาเป็นการให้ยากลับเข้าไปใหม่ที่ละตัว (sequential re-challenge) มีผู้ป่วยจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 33.3) ที่ไม่มีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ เป็นผู้ป่วยที่มีอาการคันโดยไม่มีผื่นจำนวน 1 ราย ผื่นชนิด urticaria จำนวน 1 ราย รายละเอียดการให้ยากลับเข้าไปใหม่แสดงดังรูปที่ 4.5

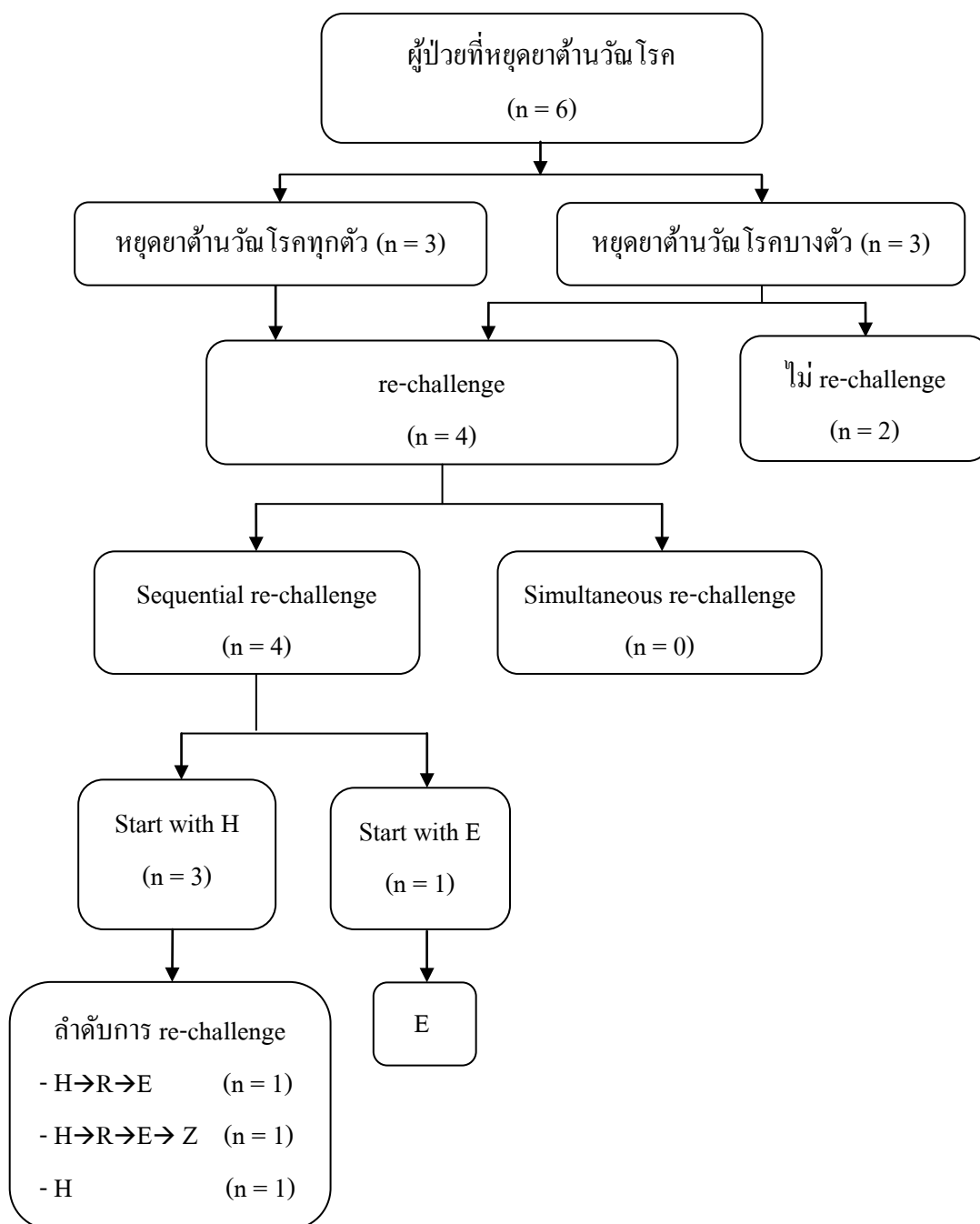
รูปที่ 4.4 ผลการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง



รูปที่ 4.4 ผลการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง (ต่อ)



รูปที่ 4.5 วิธีการให้ยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่



4.5.1 รายละเอียดการให้ยาต้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยแต่ละราย

รายละเอียดการให้ยาต้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยแต่ละรายเป็นดังนี้

ผู้ป่วยรายที่ 1

หลังจากรับประทานยาต้านวัณโรคไป 10 วัน ผู้ป่วยเกิดผื่น maculopapular rash ทั่วร่างกาย ได้รับการจัดการเบื้องต้นโดยหยุดยาต้านวัณโรคเดิมทุกตัว หลังจากนั้น 1 วัน ผู้ป่วยหายจากผื่น จึงเริ่มให้ยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ โดยเริ่มด้วย H เป็นยาตัวแรก ในขนาดต่ำและเพิ่มขนาดยาทุก 2 วัน จนได้ขนาดที่ต้องการ ตามด้วยการให้ R กลับเข้าไปใหม่เป็นยาตัวที่ 2 ซึ่งหลังจากให้ R ไป 1 วัน พบว่าผู้ป่วยเกิดผื่นขึ้นใหม่อีกครั้ง จึงหยุดเฉพาะ R และให้ยารักษาผื่น ซึ่งยาที่ให้รักษาผื่นคือ oral antihistamine และ topical steroid หลังจากหยุด R และให้ยารักษาผื่นร่วมด้วย อาการผื่นหายไป จึงเพิ่ม E กลับเข้าไปใหม่ พบว่าผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติทางผิวหนังขึ้นใหม่อีก โดยที่ไม่มีให้ Z กลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยรายนี้ สูตรยารักษาวัณโรคที่ได้รับหลังการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง คือ 2HEOS/16HE โดยรายละเอียดการให้ยากลับเข้าไปใหม่แสดงดังรูปที่ 4.6

ผู้ป่วยรายที่ 2

หลังจากรับประทานยาต้านวัณโรคไป 38 วัน ผู้ป่วยเริ่มมีอาการคันร่วมกับผื่นทั่วร่างกาย ได้รับการรักษาโดยให้ oral antihistamine แต่ไม่หยุดยาต้านวัณโรค หลังจากนั้น 4 วัน ผื่นเป็นมากขึ้นและมีตุ่มน้ำ มีอาการของระบบอวัยวะอื่น คือ เจ็บตา เจ็บปาก ร่วมด้วย จึงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Stevens-Johnson syndrome การจัดการเบื้องต้นโดยหยุดยาต้านวัณโรคเดิมทุกตัวเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ร่วมกับให้ยารักษาอาการทางผิวหนังคือ oral antihistamine และ oral corticosteroid ร่วมกับ topical steroid ผู้ป่วยหายจากผื่นแต่ยังมีอาการคันอยู่แต่คั้นน้อยลง ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่เฉพาะ E โดยเริ่มให้ในขนาดต่ำและค่อยๆเพิ่มขนาดยาทุก 2 วัน จนได้ขนาดในการรักษา ระหว่างการให้ยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ ผู้ป่วยได้รับยารักษาอาการทางผิวหนังร่วมด้วย คือ oral antihistamine, oral corticosteroid และ topical steroid หลังสิ้นสุดการ re-challenge พบว่าผู้ป่วยไม่มีอาการทางผิวหนังอีก สูตรยารักษาวัณโรคที่ได้รับหลังการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังคือ 2SEO/16EO รายละเอียดการให้ยากลับเข้าไปใหม่แสดงดังรูปที่ 4.7

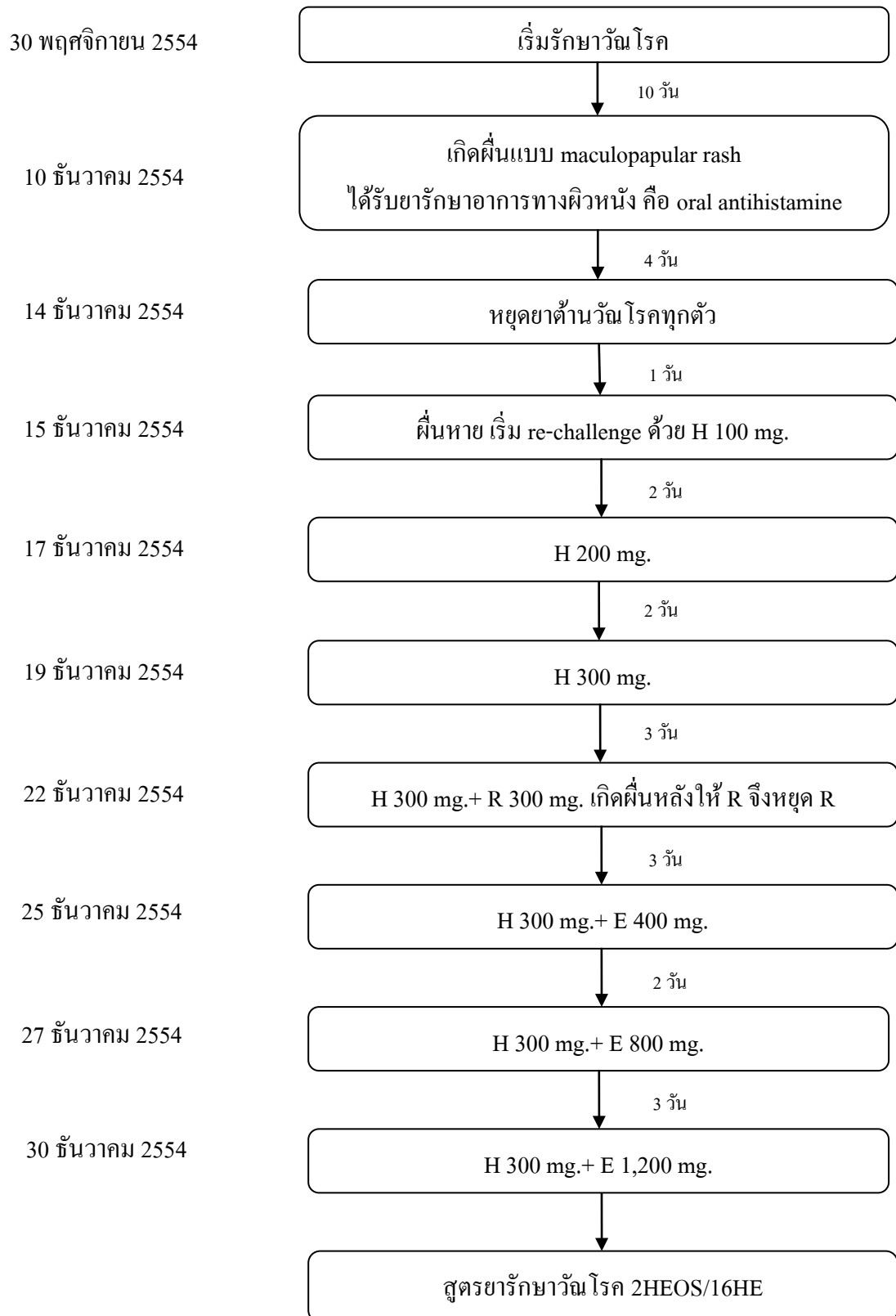
ผู้ป่วยรายที่ 3

หลังจากรับประทานยาต้านวัณโรคไป 3 วัน ผู้ป่วยมีอาการคันโดยไม่มีผื่นทั่วร่างกาย ได้รับการจัดการเบื้องต้นโดยหยุดยาต้านวัณโรคเดิมทุกตัวร่วมกับการให้ยารักษาอาการคันคือ oral antihistamine และ topical steroid เป็นเวลา 2 สัปดาห์ อาการคันน้อยลง จึงเริ่มให้ยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ โดยเริ่มให้ H เป็นยาตัวแรก โดยให้ในขนาดรักษาตามด้วย R ในขนาดรักษาเป็นยาตัวที่ 2 และให้ E ในขนาดรักษาเป็นยาตัวที่ 3 ตามด้วย Z ในขนาดรักษาเป็นยาตัวสุดท้าย ในระหว่างการ re-challenge ผู้ป่วยได้รับยารักษาอาการคันร่วมด้วยคือ oral antihistamine และ topical steroid หลังสิ้นสุดการให้ยากลับเข้าไปใหม่ ผู้ป่วยยังมีอาการคันอยู่แต่คันน้อยลง สูตรยารักษาวัณโรคที่ได้รับหลังสิ้นสุดการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังคือ 2HRZE/4HR โดยผู้ป่วยได้รับยารักษาอาการคันควบคู่ไปกับยารักษาวัณโรค รายละเอียดการให้ยากลับเข้าไปใหม่แสดงดังรูปที่ 4.8

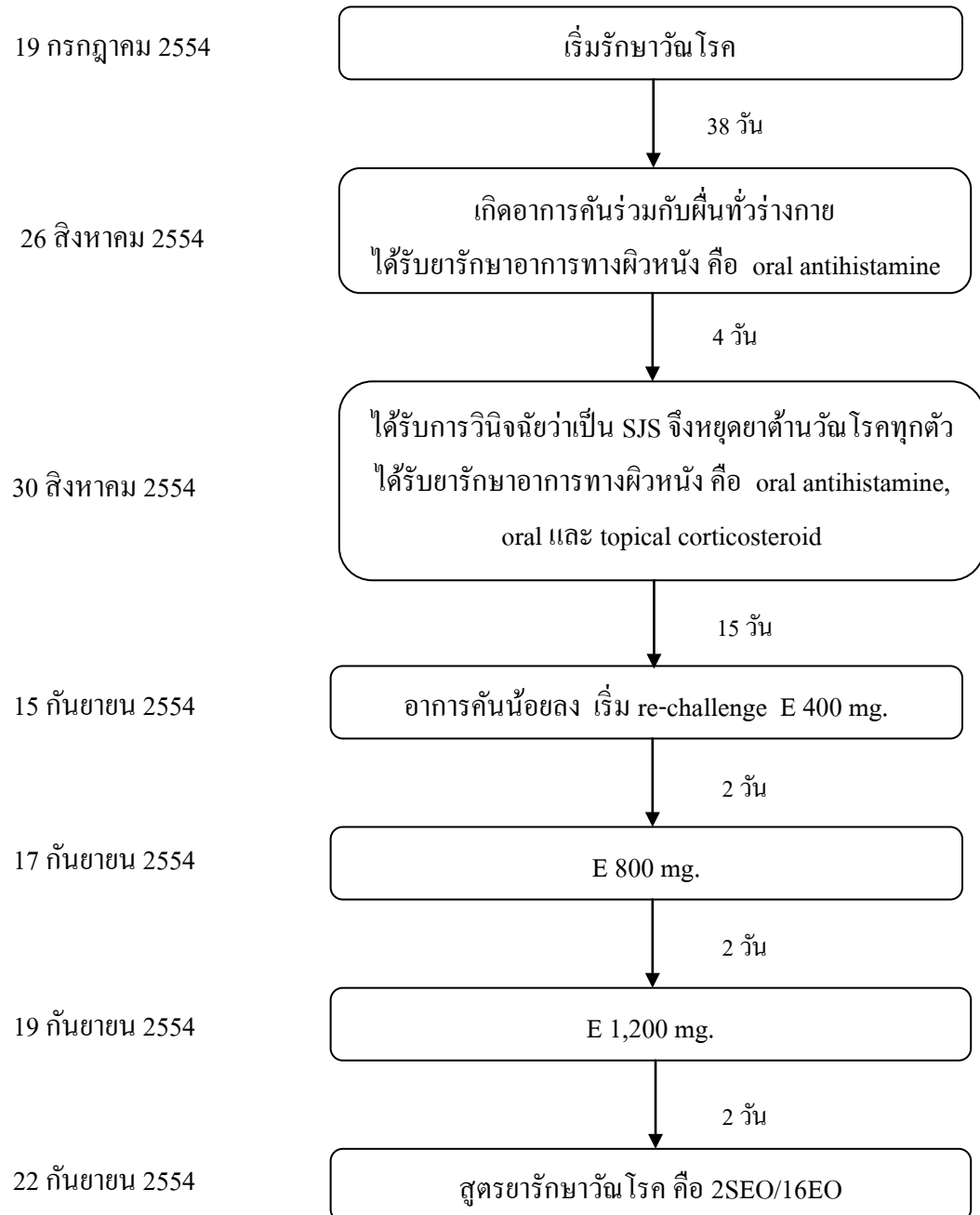
ผู้ป่วยรายที่ 4

หลังจากรับประทานยาต้านวัณโรคไป 14 วัน ผู้ป่วยเริ่มมีอาการคันโดยไม่มีผื่นทั่วร่างกาย ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคสูตรเดิมต่อไปพร้อมกับยารักษาอาการคันคือ oral antihistamine และ topical steroid หลังจากนั้น 3 วัน ผู้ป่วยยังมีอาการคันอยู่ได้รับการจัดการโดยหยุดยาต้านวัณโรคบางตัวคือ หยุดเฉพาะ H ซึ่งในระหว่างที่หยุด H ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคคือ RZE ร่วมกับยารักษาอาการคันร่วมด้วย หลังหยุด H พบว่าผู้ป่วยยังมีอาการคันอยู่แต่คันน้อยลง จึงเริ่มให้ H กลับเข้าไปใหม่ โดยให้ในขนาดรักษา และหลังสิ้นสุดการให้ยากลับเข้าไปใหม่ ผู้ป่วยหายจากอาการคัน สูตรยารักษาวัณโรคที่ได้รับหลังจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังคือ 2HRZE/4HR รายละเอียดการให้ยากลับเข้าไปใหม่แสดงดังรูปที่ 4.9

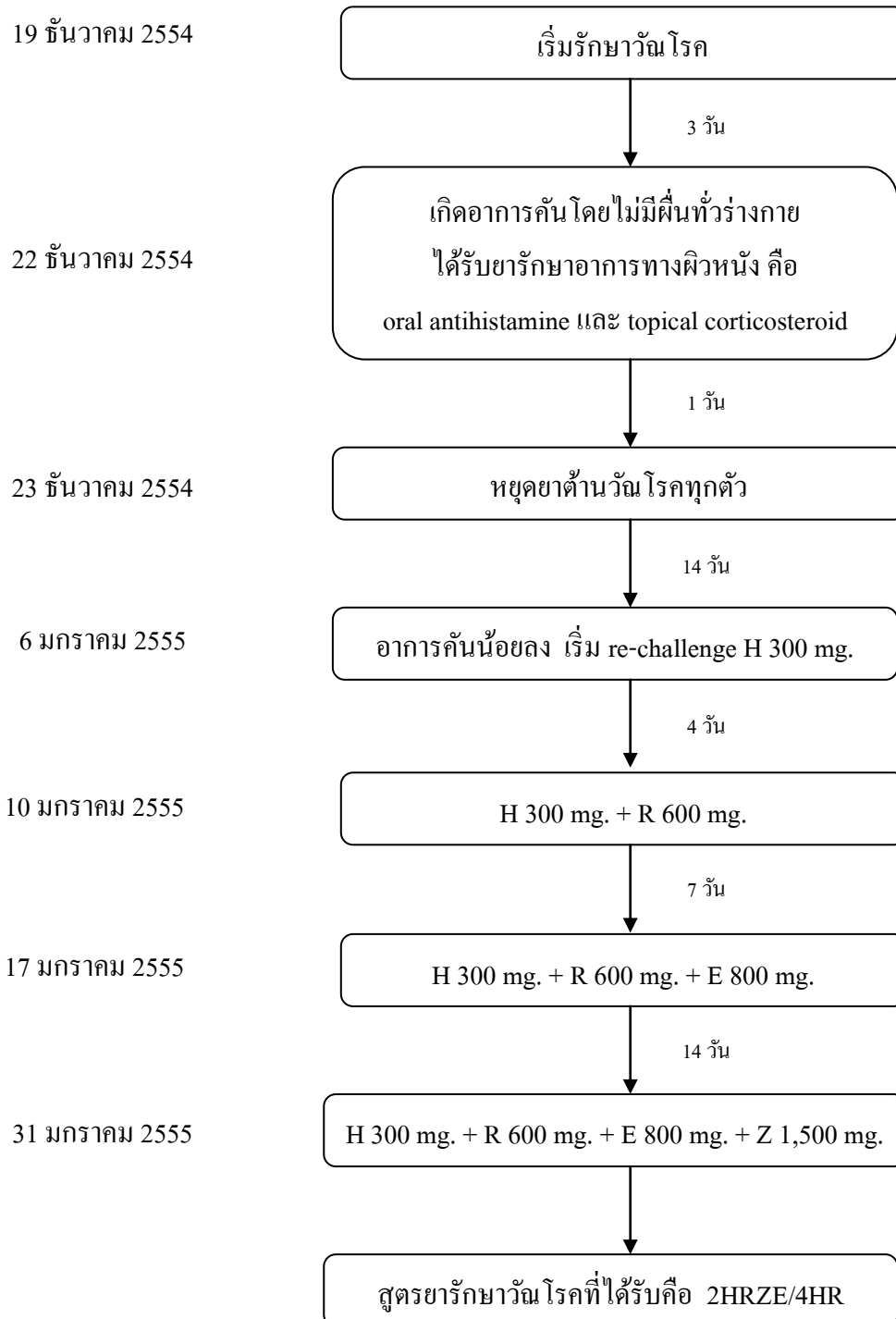
รูปที่ 4.6 การให้ยาต้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยรายที่ 1



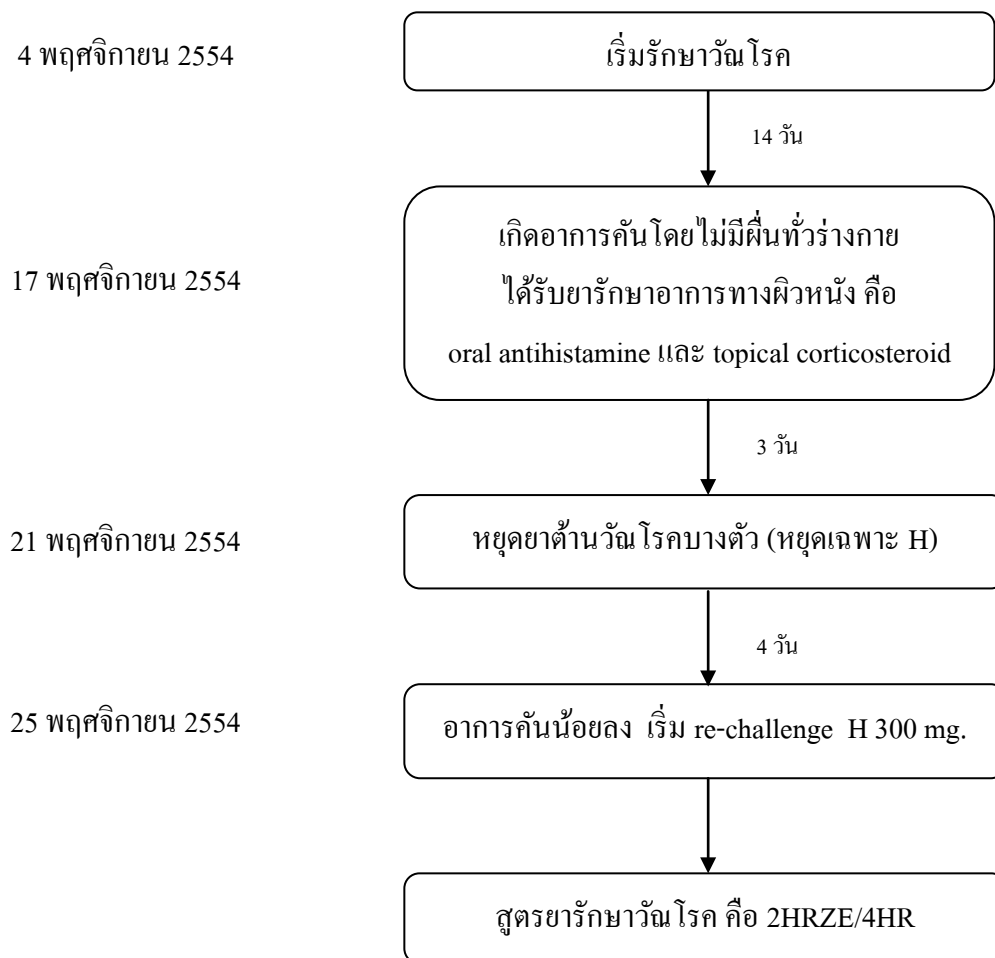
รูปที่ 4.7 การให้ยาต้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยรายที่ 2



รูปที่ 4.8 การให้ยาต้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยรายที่ 3



รูปที่ 4.9 การให้ยาต้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยรายที่ 4



สรุปการให้ยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วย 4 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการคันอย่างเดียวโดยไม่มีผื่นสามารถให้ยาต้านวัณโรคทั้ง 4 ชนิด (H, R, Z, E) ได้ต่อไป ส่วนผู้ป่วยที่เกิดผื่นและคันร่วมกันจะต้องหยุดยาต้านวัณโรคบางชนิดและต้องเปลี่ยนสูตรยาในการรักษาวัณโรค

4.5.2 ยาที่เป็นสาเหตุของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง

การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่เกิดขึ้นกับยาที่สงสัย โดยใช้ WHO criteria ซึ่งระดับความสัมพันธ์เป็น 4 ระดับคือ ใ้ช่แน่นอน (certain) น่าจะใช้ (probable) อาจจะใช้ (possible) และ สงสัย (unlikely) รายละเอียดการประเมินความสัมพันธ์ของยาหรือผลิตภัณฑ์กับอาการไม่พึงประสงค์ ตาม WHO criteria ซึ่งยาสาเหตุของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังในผู้ป่วยแต่ละรายเป็นดังนี้

ผู้ป่วยรายที่ 1

หลังเกิดผื่นชนิด maculopapula rash ผู้ป่วยได้รับการจัดการเบื้องต้นโดยการหยุดยาต้านวัณโรคเดิมทุกตัว และวางแผนให้ยาต้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ โดยเริ่มจาก H ตามด้วย R และ E ตามลำดับ โดยไม่ให้ Z กลับเข้าไปใหม่ ระหว่างการ re-challenge ถึงยาตัวที่ 2 คือ R ผู้ป่วยเกิดอาการผื่นขึ้นมาอีกครั้ง จึงหยุด R หลังจากนั้นพบว่าผู้ป่วยหายจากผื่น เมื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่เกิดขึ้นกับยาที่สงสัย ตาม WHO criteria โดยแยกประเมินยาที่สงสัยแต่ละตัว ผลการประเมินพบว่า R มีระดับความน่าจะเป็นอยู่ในระดับ certain และ Z อยู่ในระดับ possible

ผู้ป่วยรายที่ 2

หลังจากเกิดผื่นชนิด Stevens-Johnson syndrome ผู้ป่วยได้รับการจัดการเบื้องต้นโดยให้หยุดยาต้านวัณโรคเดิมทุกตัว และเนื่องจากผู้ป่วยรายนี้เกิดผื่น Stevens-Johnson syndrome ซึ่งเป็นผื่นที่รุนแรง หลังจากจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังแล้ว ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่เฉพาะ E พบว่าผู้ป่วยสามารถใช้นี้ได้โดยไม่มีอาการทางผิวหนังขึ้นมาใหม่ โดยไม่ให้ยาต้านวัณโรคเดิมที่หยุด คือ H, R และ Z กลับเข้าไปใหม่อีก ดังนั้นยาต้านวัณโรคที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังในผู้ป่วยรายนี้คือ H, R และ Z เมื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัยโดยแยกประเมินแต่ละตัว ได้ระดับความน่าจะเป็นของยาแต่ละตัว คือ possible

ผู้ป่วยรายที่ 3

หลังจากเกิดอาการคันโดยไม่มีผื่นทั่วร่างกาย ผู้ป่วยได้รับการจัดการเบื้องต้นโดยให้หยุดยาต้านวัณโรคเดิมทุกตัว และหลังจากจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ที่ละตัว พบว่าผู้ป่วยสามารถให้ยาต้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ได้ทุกตัว โดยไม่มีอาการคันกลับขึ้นมาใหม่ ดังนั้นจึงไม่สามารถระบุได้ว่ายาต้านวัณโรคตัวใดเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังในผู้ป่วยรายนี้ได้

ผู้ป่วยรายที่ 4

หลังจากเกิดอาการคันโดยไม่มีผื่นทั่วร่างกาย ผู้ป่วยได้รับการจัดการเบื้องต้นโดยให้หยุดยาต้านวัณโรคเดิมบางตัว คือหยุดเฉพาะ H โดยผู้ป่วยยังได้รับ RZE อยู่ และหลังจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังแล้ว ผู้ป่วยได้รับ H กลับเข้าไปใหม่ พบว่าหลังสิ้นสุดการให้ยา

กลับเข้าไปใหม่ ผู้ป่วยสามารถกลับมาใช้ยาต้านวัณโรค HRZE ได้ โดยที่ผู้ป่วยไม่มีอาการคัน ดังนั้นจึงไม่สามารถระบุได้ว่ายาต้านวัณโรคตัวใดเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังในผู้ป่วยรายนี้ได้

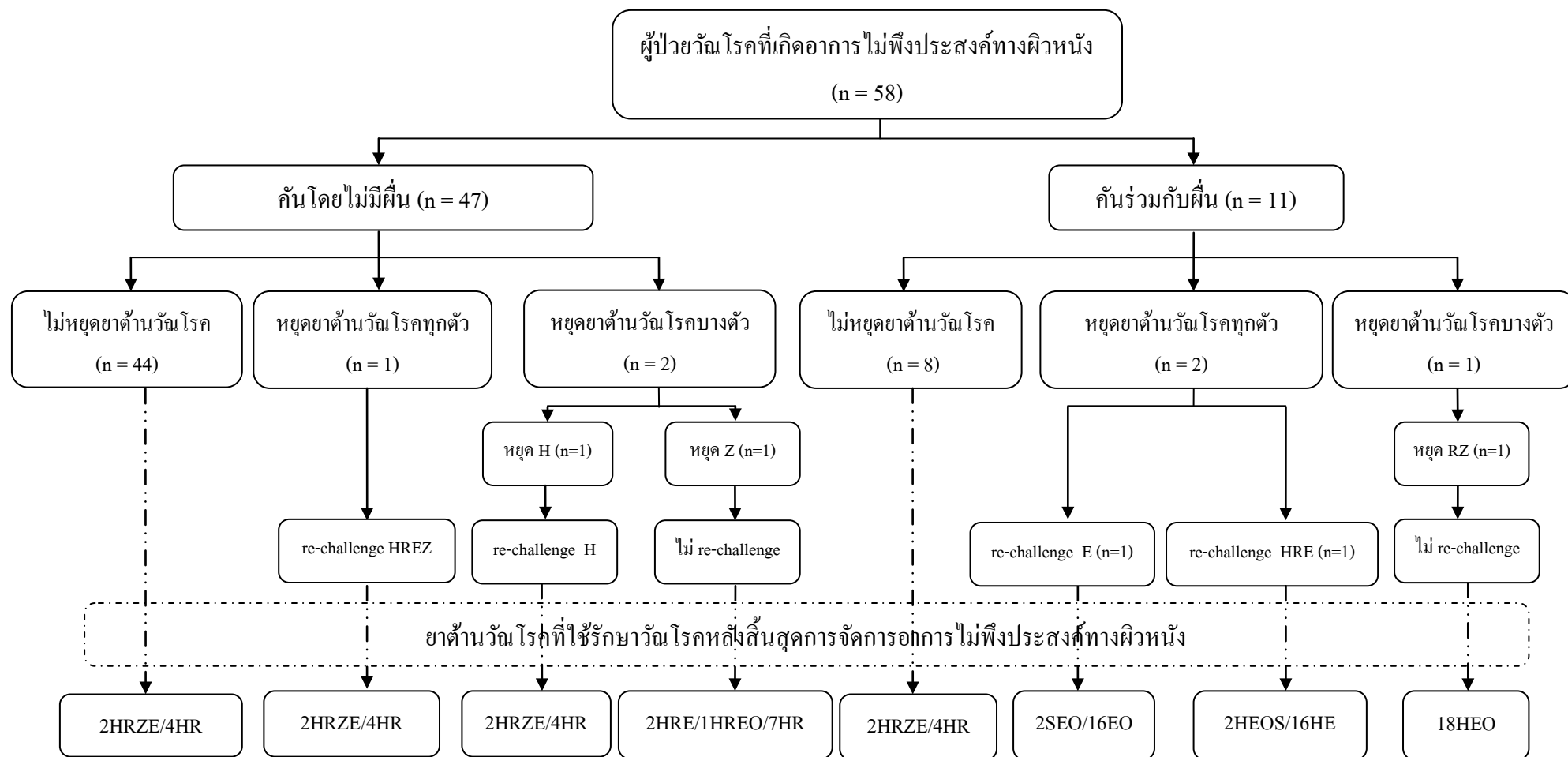
สรุปยาที่เป็นสาเหตุของการเกิดผื่นในการศึกษานี้ที่สามารถสรุปได้มี 3 ชนิด คือ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide

4.6 การรักษาวัณโรคหลังสิ้นสุดการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง

ในผู้ป่วยจำนวน 58 ราย ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการให้ยาต้านวัณโรค มีผู้ป่วยที่เกิดอาการคันโดยไม่มีผื่น ซึ่งไม่ได้หยุดยาด้านวัณโรคจำนวน 44 ราย และผู้ป่วยที่เกิดคันร่วมกับผื่นที่ไม่ได้หยุดยาด้านวัณโรคจำนวน 8 ราย สามารถใช้ยาต้านวัณโรคสูตรเดิม คือ 2HRZE/4HR ได้ตามเดิม สำหรับผู้ป่วยที่หยุดยาด้านวัณโรคหลังเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังมีจำนวน 6 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่หยุดยาด้านวัณโรคทุกตัวจำนวน 3 ราย หลังสิ้นสุดการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง ผู้ป่วยสามารถกลับไปใช้ยาต้านวัณโรคสูตรเดิม คือ 2HRZE/4HR ต่อได้จำนวน 1 ราย และเปลี่ยนสูตรด้านวัณโรคจำนวน 2 ราย คือ เปลี่ยนเป็นสูตร 2SEO/16EO จำนวน 1 ราย และสูตร 2HEOS/16HE จำนวน 1 ราย สำหรับผู้ป่วยที่หยุดยาด้านวัณโรคบางตัวจำนวน 3 ราย หลังสิ้นสุดการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง ผู้ป่วยสามารถกลับไปใช้ยาต้านวัณโรคสูตรเดิม คือ 2HRZE/4HR ต่อได้จำนวน 1 ราย และเปลี่ยนสูตรด้านวัณโรคจำนวน 2 ราย คือ เปลี่ยนเป็นสูตร 2HRE/1HREO/7HR จำนวน 1 ราย และสูตร 18HEO จำนวน 1 ราย รายละเอียดแสดงในรูปที่ 4.10

สรุปสูตรยาต้านวัณโรคที่ใช้หลังจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังแล้ว เป็นสูตรยาเดิม 2HRZE/4HR จำนวน 54 ราย ผู้ป่วยที่เหลืออีก 4 ราย ต้องใช้สูตรยาที่เปลี่ยนไปจากเดิม ได้แก่ 2SEO/16EO, 2HEOS/16HE, 2HRE/1HREO/7HR และ 18HEO

รูปที่ 4.10 การรักษาวินโรคหลังสิ้นสุดการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง

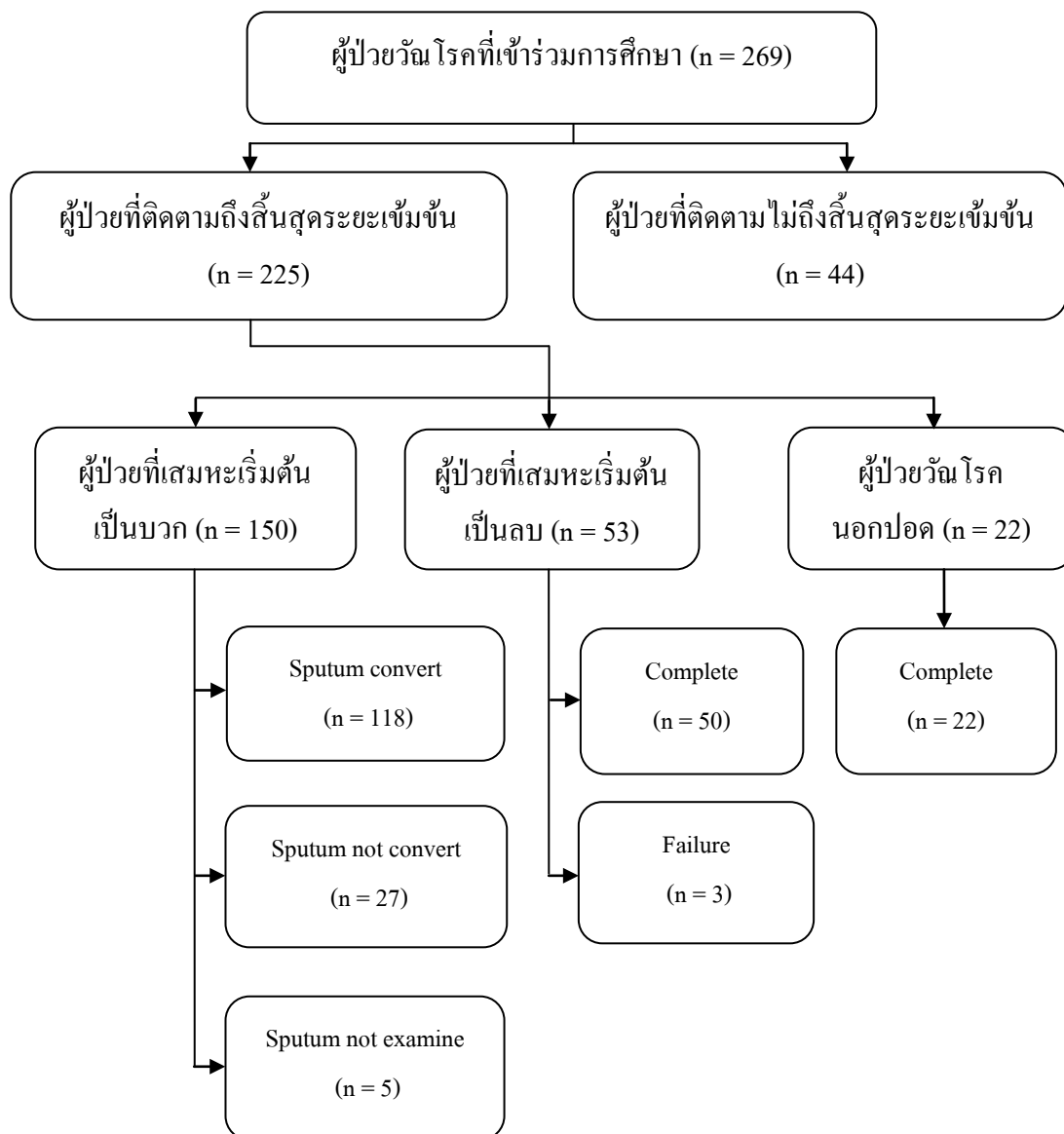


4.7 ผลการรักษาวัณโรคหลังสิ้นสุดระยะเข้มข้น

ผลการรักษาวัณโรคหลังสิ้นสุดระยะเข้มข้น แสดงเฉพาะผู้ป่วยวัณโรคที่อยู่ในการศึกษาครบสิ้นสุดระยะเข้มข้น (เดือนที่ 2) ซึ่งมีจำนวน 225 ราย ประกอบด้วย ผู้ป่วยวัณโรค ปอดเสมหะเป็นบวกก่อนการรักษา จำนวน 150 ราย ผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะเป็นลบก่อนการรักษา จำนวน 53 ราย และผู้ป่วยวัณโรคนอกปอดจำนวน 22 ราย ในจำนวนผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะเป็นบวก 150 ราย มีผลการรักษาสิ้นสุดระยะเข้มข้นเปลี่ยนจากบวกเป็นลบ (sputum convert) จำนวน 118 ราย (ร้อยละ 52.5) ผลเสมหะยังคงเป็นบวก (sputum not convert) จำนวน 27 ราย (ร้อยละ 12.0) และไม่ได้ตรวจเสมหะ (sputum not examine) จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 2.2) ในจำนวนผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะลบ 53 ราย ได้รับยาต้านวัณโรคจนครบระยะเข้มข้น (complete) จำนวน 50 ราย (ร้อยละ 22.2) ผลเสมหะเปลี่ยนจากลบเป็นบวก (failure) จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 1.3) ในจำนวนผู้ป่วยวัณโรคนอกปอดจำนวน 22 ราย ได้รับยาต้านวัณโรคจนครบระยะเข้มข้น (complete) ทั้ง 22 ราย (ร้อยละ 9.8) รายละเอียดแสดงดังรูปที่ 4.11

สามารถสรุปได้ว่า ผู้ป่วยวัณโรคจำนวน 225 ราย ที่ติดตามถึงสิ้นสุดการรักษา ระยะเข้มข้น มีผลการรักษาที่สิ้นสุดระยะเข้มข้น คือ รักษาสำเร็จ (successful) จำนวน 195 ราย (ร้อยละ 86.7) และรักษาไม่สำเร็จ (unsuccessful) จำนวน 30 ราย (ร้อยละ 13.3)

รูปที่ 4.11 ผลการรักษาที่สิ้นสุดระยะเข้มข้น



4.8 รายละเอียดของผู้ป่วยวัณโรคจำนวน 11 รายที่เกิดผื่นผิวหนัง

ผู้ป่วยรายที่ 1 (patient ID 08005)

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 54 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอดเสมหะบวก ผู้ป่วยไม่มีประวัติแพ้ยา ไม่มีประวัติสัมผัสสารเคมี และไม่มีโรคร่วมอย่างอื่น ผู้ป่วยได้รับการรักษาวัณโรคด้วยยาสูตร 2HRZE/4HR เมื่อวันที่ 10 ตุลาคม 2554 หลังจากรับประทานยาไป 1 วัน (11 ตุลาคม 2554) ผู้ป่วยเริ่มมีอาการคันและมีผื่นบริเวณน่องและบริเวณลำแขน ข้าง โดยไม่มีการหลุดลอกของผิวหนัง ไม่มีแผลบริเวณเยื่อหูเช่น ปาก ตา ไม่มีไข้ และไม่มีอาการผิดปกติของอวัยวะอื่นร่วมด้วย ผื่นเริ่มเกิดขึ้นหลังรับประทานยาต้านวัณโรคมือสุดท้ายประมาณ 1-2 ชั่วโมง ในขณะที่เกิดผื่นผู้ป่วยได้รับยาชนิดอื่นร่วมด้วยได้แก่ vitamin B6, bromhexine และ brown mixture แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นผื่นชนิด maculopapular rash จากยาต้านวัณโรค

หลังจากเกิดผื่น ผู้ป่วยยังรับประทานยาต้านวัณโรคเดิมต่อไปโดยไม่หยุดยา และไม่ได้รับยาใดสำหรับรักษาอาการผิดปกติทางผิวหนัง โดยผื่นหายไปหลังจากเกิดผื่นประมาณ 1 สัปดาห์ (วันที่ 18 ตุลาคม 2554) และสามารถเข้ายาด้านวัณโรคเดิมต่อไปได้อย่างต่อเนื่อง สำหรับผู้ป่วยรายนี้ไม่สามารถระบุได้อย่างชัดเจนว่าเกิดจากยาต้านวัณโรคชนิดใด เนื่องจากไม่มีการหยุดยาด้านวัณโรคที่ใช้รักษา

ผู้ป่วยรายที่ 2 (patient ID 09006)

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 44 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอด เสมหะลบ ผู้ป่วยไม่มีประวัติแพ้ยา ไม่มีประวัติสัมผัสสารเคมี และไม่มีโรคร่วมอย่างอื่น ผู้ป่วยได้รับการรักษาวัณโรคด้วยยาสูตร 2HRZE/4HR เมื่อวันที่ 13 กันยายน 2554 หลังจากรับประทานยาไป 13 วัน (26 กันยายน 2554) ผู้ป่วยเริ่มมีผื่นคันบริเวณขาทั้ง 2 ข้าง โดยไม่มีการหลุดลอกของผิวหนัง ไม่มีแผลบริเวณเยื่อหูเช่น ปาก ตา ไม่มีไข้ และไม่มีอาการผิดปกติของอวัยวะอื่นร่วมด้วย อาการผิดปกตินี้เกิดขึ้นหลังรับประทานยาต้านวัณโรคมือสุดท้าย 1 ชั่วโมง ในขณะที่เกิดผื่นผู้ป่วยได้รับยาชนิดอื่นร่วมด้วยได้แก่ vitamin B6 แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นผื่นชนิด maculopapular rash จากยาต้านวัณโรค

เมื่อเกิดผื่นคัน ผู้ป่วยยังรับประทานยาต้านวัณโรคชนิดเดิมต่อไปโดยไม่หยุดยา และได้รับยารักษาผื่นคันดังนี้

1. Hydroxyzine (10 mg) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด เวลามีอาการคัน
2. Loratadine (10 mg) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง
3. Calamine lotion สำหรับทาผื่นคัน

หลังจากได้รับยา 3 ชนิดดังกล่าว 14 วัน (วันที่ 10 ตุลาคม 2554) พบว่าผื่นหายเป็นปกติ และสามารถใช้ยาต้านวัณโรคเดิมต่อไปได้ สำหรับผู้ป่วยรายนี้ไม่สามารถระบุได้อย่างชัดเจนว่าเกิดจากยาต้านวัณโรคชนิดใด เนื่องจากการหยุดยาต้านวัณโรคที่ใช้รักษา

ผู้ป่วยรายที่ 3 (patient ID 09007)

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 39 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคเชื้อหุ้มปอด ผู้ป่วยไม่มีประวัติแพ้ยา ไม่มีประวัติสัมผัสสารเคมี และไม่มีโรคร่วมอย่างอื่น ผู้ป่วยได้รับการรักษาวัณโรคด้วยยาสูตร 2HRZE/4HR เมื่อวันที่ 14 กันยายน 2554 หลังจากรับประทานยาไป 61 วัน (14 พฤศจิกายน 2554) ผู้ป่วยเริ่มมีผื่นคันบริเวณลำตัว โดยไม่มีผื่นคันบริเวณอื่นของร่างกาย โดยไม่มีการหลุดลอกของผิวหนัง ไม่มีแผลบริเวณเยื่อหูเช่น ปาก ตา ไม่มีไข้ และไม่มีอาการผิดปกติของอวัยวะอื่นร่วมด้วย ผื่นเริ่มเกิดขึ้นหลังรับประทานยาต้านวัณโรคมือสุดท้าย มากกว่า 1 ชั่วโมง ในขณะที่เกิดผื่นผู้ป่วยได้รับยาชนิดอื่นร่วมด้วยได้แก่ vitamin B6 แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นผื่นชนิด urticaria จากยาต้านวัณโรค

เมื่อเกิดผื่นคัน ผู้ป่วยยังรับประทานยาต้านวัณโรคชนิดเดิมต่อไปโดยไม่หยุดยา และได้รับยารักษาผื่นคือ betamethasone cream สำหรับทาผื่น

หลังจากได้รับยาชนิดดังกล่าวเป็นเวลา 35 วัน (วันที่ 19 ธันวาคม 2554) พบว่าผื่นหายเป็นปกติ และสามารถใช้ยาต้านวัณโรคเดิมต่อไปได้ สำหรับผู้ป่วยรายนี้ไม่สามารถระบุได้อย่างชัดเจนว่าเกิดจากยาต้านวัณโรคชนิดใด เนื่องจากการหยุดยาต้านวัณโรคที่ใช้รักษา

ผู้ป่วยรายที่ 4 (patient ID 09009)

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 36 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอด เสมหะบวก ผู้ป่วยไม่มีประวัติแพ้ยา ไม่มีประวัติสัมผัสสารเคมี ผู้ป่วยมีโรคร่วม ได้แก่ Systemic lupus erythematosus (SLE) ผู้ป่วยได้รับการรักษาวัณโรคด้วยยาสูตร 2HRZE/4HR เมื่อวันที่ 19 ตุลาคม 2554 หลังจากรับประทานยาไป 26 (14 พฤศจิกายน 2554) ผู้ป่วยเริ่มมีผื่นคันทั่วร่างกาย โดยไม่มีการหลุดลอกของผิวหนัง ไม่มีแผลบริเวณเยื่อหูเช่น ปาก ตา ไม่มีไข้ และไม่มีอาการผิดปกติของอวัยวะอื่นร่วมด้วย ผื่นเริ่มเกิดขึ้นหลังจากรับประทานยาต้านวัณโรคมือสุดท้ายน้อยกว่า 1 ชั่วโมง ในขณะที่เกิดผื่นผู้ป่วยได้รับยาชนิดอื่นร่วมด้วยได้แก่ vitamin B6 แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นผื่นชนิด urticaria จากยาต้านวัณโรค

เมื่อเกิดผื่น ผู้ป่วยหยุดยาต้านวัณโรคบางตัว ได้แก่ rifampicin และ pyrazinamide โดยยังได้รับยา isoniazid และ ethambutol เหมือนเดิม นอกจากนี้ยังได้รับยาต้านวัณโรคแนวที่ 2 คือ ofloxacin เพิ่มเติมอีก 1 ตัว แต่ผู้ป่วยไม่ได้รับยารักษาผื่นใดๆ

หลังจากหยุดยาต้านวัณโรคเดิมบางตัวเป็นเวลา 12 วัน (28 พฤศจิกายน 2554) พบว่าผื่นหายเป็นปกติ แต่ไม่มีการให้ยาที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ ดังนั้นสูตรยาต้านวัณโรคที่ใช้รักษาวัณโรคหลังจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังสำหรับผู้ป่วยรายนี้คือ 18HEO

สำหรับยาที่เป็นสาเหตุของการเกิดผื่นในผู้ป่วยรายนี้มี 2 ชนิด คือ rifampicin และ pyrazinamide ซึ่งเมื่อหยุดยาผื่นคันของผู้ป่วยดีขึ้น แต่ไม่มีการให้ยาดังกล่าวกลับเข้าไปใหม่ เมื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับยาที่สงสัย (causality assessment) ทั้ง rifampicin และ pyrazinamide จะอยู่ในระดับ possible

ผู้ป่วยรายที่ 5 (patient ID 12009)

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 47 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอดเสมหะบวก ผู้ป่วยไม่มีประวัติแพ้ยา ไม่มีประวัติสัมผัสสารเคมี และไม่มีโรคร่วมอย่างอื่น ผู้ป่วยได้รับการรักษาวัณโรคด้วยยาสูตร 2HRZE/4HR และได้รับไ่วรักษาในโรงพยาบาล เมื่อวันที่ 26 ตุลาคม 2554 หลังจากรับประทานยาไป 2 วัน (28 ตุลาคม 2554) ผู้ป่วยเริ่มคันโดยไม่มีผื่นบริเวณลำตัวและ ต้นขาทั้ง 2 ข้าง ได้รับยารักษาอาการคันคือ calamine lotion และหลังจากนั้น 3 วัน (31 ตุลาคม 2554) ผู้ป่วยเริ่มมีผื่นคันบริเวณลำตัว และขาทั้งสองข้าง โดยไม่มีการหลุดลอกของผิวหนัง ไม่มีแผลบริเวณเย็บหูเช่น ปาก ตา ไม่มีไข้ และไม่มีอาการผิดปกติของอวัยวะอื่นร่วมด้วย ผื่น เกิดขึ้นหลังรับประทานยาต้านวัณโรคมือสุดท้าย มากกว่า 1 ชั่วโมง ในขณะที่เกิดผื่นผู้ป่วยได้รับยาชนิดอื่นร่วมด้วย ได้แก่ vitamin B6 แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นผื่นชนิด urticaria จากยาต้านวัณโรค

เมื่อเกิดผื่นคัน ผู้ป่วยยังรับประทานยาต้านวัณโรคชนิดเดิมต่อไปโดยไม่หยุดยา และได้รับยารักษาผื่นคัน คือ hydroxyzine (10 mg) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง เช้า เทียง เย็น ร่วมกับปรับเปลี่ยนเวลาการบริหารยาโดย ให้ผู้ป่วยรับประทาน rifampicin ในตอนเช้า สำหรับยาต้านวัณโรคตัวอื่นคือ isoniazid, pyrazinamide และ ethambutol ให้รับประทานมือก่อนนอน

หลังจากปรับเปลี่ยนเวลาการบริหารยา rifampicin ร่วมกับให้ยารักษาอาการทางผิวหนังไป 3 วัน (3 พฤศจิกายน 2554) ผื่นคันของผู้ป่วยดีขึ้นแต่ยังไม่หาย แพทย์จึงให้การรักษาอาการทางผิวหนังเพิ่มเติมโดยให้ยา hydroxyzine (10 mg) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง หลังอาหารเช้า เทียง เย็น และรับประทานครั้งละ 2 เม็ดในมือก่อนนอน หลังจากได้รับยารักษาอาการทางผิวหนังดังกล่าว 1 วัน (4 พฤศจิกายน 2554) พบว่าผื่นหายเป็นปกติ และผู้ป่วยสามารถให้

ยาต้านวัณโรคเดิมต่อไปได้ สำหรับผู้ป่วยรายนี้ไม่สามารถระบุได้อย่างชัดเจนว่าเกิดจากยาต้านวัณโรคชนิดใด เนื่องจากการหยุดยาต้านวัณโรคที่ใช้รักษา

ผู้ป่วยรายที่ 6 (patient ID 19009)

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 42 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคต่อมทอนซิลอักเสบ ผู้ป่วยไม่มีประวัติแพ้ยา ไม่มีประวัติสัมผัสสารเคมี ผู้ป่วยมีโรคร่วมได้แก่ โรคภูมิแพ้ (allergic rhinitis) ผู้ป่วยได้รับการรักษาวัณโรคด้วยยาสูตร 2HRZE/4HR เมื่อวันที่ 30 พฤศจิกายน 2554 หลังจากรับประทานยาต้านวัณโรคไป 10 วัน (10 ธันวาคม 2554) ผู้ป่วยเริ่มมีผื่นคันทั่วร่างกาย โดยไม่มีการหลุดลอกของผิวหนัง ไม่มีแผลบริเวณเยื่อเมือก เช่น ปาก ตา ไม่มีไข้ และไม่มีอาการผิดปกติของอวัยวะอื่นร่วมด้วย อาการผิดปกติเหล่านี้ เกิดขึ้นหลังจากรับประทานยาต้านวัณโรคมือสุดท้าย 3 ชั่วโมง ในขณะที่เกิดผื่นผู้ป่วยได้รับยาชนิดอื่นร่วมด้วยได้แก่ vitamin B6 แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นผื่นชนิด maculopapular rash จากยาต้านวัณโรค

เมื่อเกิดผื่นคัน ผู้ป่วยยังรับประทานยาต้านวัณโรคชนิดเดิมต่อไปโดยไม่หยุดยา และได้รับยารักษาผื่นคันดังนี้

1. Chlorpheniramine maleate (4 mg) รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละ 3 ครั้ง
2. Calamine lotion สำหรับทาผื่นคัน

หลังจากได้รับยา 2 ชนิดดังกล่าวเป็นเวลา 4 วัน (14 ธันวาคม 2554) พบว่าผื่นคันมากขึ้น จึงหยุดยาต้านวัณโรคทุกตัว (H, R, Z, E) โดยไม่ได้รับยาทางเลือกอื่นใด และให้ยารักษาอาการผื่นคันดังนี้

1. Chlorpheniramine maleate (4 mg) รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละ 3 ครั้ง
2. 0.1% triamcinolone acetonide lotion สำหรับทาผื่นคัน

หลังจากผู้ป่วยหยุดยาและได้รับยารักษาผื่นคันดังกล่าวเป็นเวลา 1 วัน (15 ธันวาคม 2554) ผื่นหายเป็นปกติ แพทย์จึงเริ่มต้นให้ยาต้านวัณโรคที่หยุดไปใหม่ (re-challenge) โดยใช้วิธีให้ยากลับเข้าไปใหม่ที่ละชนิด (sequential re-challenge) และเริ่มให้ยาในขนาดต่างๆ แล้วค่อยเพิ่มขนาดยาจนถึงขนาดที่ใช้รักษา ผู้ป่วยได้ยาชนิดแรกคือ isoniazid 100 mg (2 วัน), 200 mg (2 วัน) และ 300 mg (3 วัน) ตามลำดับ หลังจากนั้นจึงให้ rifampicin 300 mg หลังจากให้ rifampicin ประมาณ 3 ชั่วโมง พบว่าเกิดผื่นคันขึ้นมาอีกครั้ง โดยมีอาการตาบวมและเจ็บปากร่วมด้วย แพทย์จึงสั่งหยุดยา rifampicin แต่ยังคงให้ isoniazid 300 mg ร่วมกับยารักษาผื่นคันดังนี้

1. Chlorpheniramine maleate (4 mg) รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละ 3 ครั้ง
2. 0.1% triamcinolone acetonide lotion สำหรับทาผื่นคัน

หลังจากนั้น 3 วัน (25 ธันวาคม 2554) ผื่นหายเป็นปกติ จึงเริ่มให้ ethambutol กลับเข้าไปใหม่ โดยเริ่มด้วย ethambutol 400 mg (2 วัน), 800 mg (3 วัน), 1,200 mg (1 วัน) ตามลำดับ ซึ่งพบว่าไม่มีอาการผื่นคันเกิดขึ้นมาอีก สำหรับยา pyrazinamide นั้น แพทย์ไม่ได้ให้ยากลับเข้าไปใหม่ แต่พิจารณาให้ยาต้านวัณโรคแนวที่ 2 คือ ofloxacin เพิ่มเติมเข้าไป 1 ตัว และยาฉีดกลุ่ม aminoglycoside คือ streptomycin เพิ่มเติมเข้าไปอีก 1 ตัว โดยที่ผู้ป่วยยังได้รับยา isoniazid อยู่อย่างต่อเนื่อง ดังนั้นสูตรยาต้านวัณโรคที่ใช้รักษาวัณโรคหลังจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง สำหรับผู้ป่วยรายนี้คือ 2HEOS/16HE

สำหรับยาที่เป็นสาเหตุของการเกิดผื่นในผู้ป่วยรายนี้มี 2 ชนิดคือ rifampicin และ pyrazinamide สำหรับ rifampicin นั้นมีการหยุดยา และเกิดผื่นหลังจากให้ยากลับเข้าไปใหม่ ซึ่งเมื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับยาที่สงสัย (causality assessment) จะอยู่ในระดับ certain ส่วน pyrazinamide นั้น มีการหยุดยาแต่ไม่ได้ให้ยากลับเข้าไปใหม่ จึงประเมิน causality assessment อยู่ในระดับ possible

ผู้ป่วยรายที่ 7 (patient ID 20006)

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 61 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอดเสมหะบวก ผู้ป่วยไม่มีประวัติแพ้ยา ไม่มีประวัติสัมผัสสารเคมี และไม่มีโรคร่วมอย่างอื่น ผู้ป่วยได้รับการรักษาวัณโรคด้วยยาสูตร 2HRZE/4HR เมื่อวันที่ 6 พฤศจิกายน 2554 หลังจากรับประทานยาไป 3 วัน (9 ธันวาคม 2554) ผู้ป่วยเกิดผื่นคันบริเวณแขนและข้อศอก โดยไม่มีการหลุดลอกของผิวหนัง ไม่มีแผลบริเวณเยื่อบุเช่น ปาก ตา ไม่มีไข้ และไม่มีอาการผิดปกติของอวัยวะอื่นร่วมด้วย ผื่นเริ่มเกิดขึ้นหลังรับประทานยาต้านวัณโรคมือสุดท้าย มากกว่า 1 ชั่วโมง ในขณะที่เกิดผื่นผู้ป่วยได้รับยาชนิดอื่นร่วมด้วย ได้แก่ vitamin B1-6-12, bromhexine, theophylline และ brown mixture แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นผื่นชนิด maculopapular rash จากยาต้านวัณโรค หลังจากเกิดผื่น ผู้ป่วยยังรับประทานยาต้านวัณโรคเดิมต่อไปโดยไม่หยุดยา และได้รับยารักษาผื่นหลังจากเกิดผื่นไปแล้ว 16 วัน (25 พฤศจิกายน 2554) โดยยาที่ใช้รักษาผื่นคัน คือ

1. Chlorpheniramine maleate (4 mg) รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละ 2 ครั้ง
2. Hydroxyzine (10 mg) รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละ 2 ครั้ง

หลังจากได้รับยา 2 ชนิดดังกล่าว 66 วัน (30 ธันวาคม 2554) พบว่าผื่นหายเป็นปกติ และสามารถให้ยาต้านวัณโรคเดิมต่อไปได้ สำหรับผู้ป่วยรายนี้ไม่สามารถระบุได้อย่างชัดเจนว่าเกิดจากยาต้านวัณโรคชนิดใดเนื่องจากไม่มีการหยุดยาด้านวัณโรคที่ใช้รักษา

ผู้ป่วยรายที่ 8 (patient ID 20011)

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 64 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอด เสมหะขาว ไม่มีประวัติแพ้ยา ไม่มีประวัติสัมผัสสารเคมี ผู้ป่วยมีโรคร่วมได้แก่ โรคต่อมลูกหมากโต ผู้ป่วยได้รับการรักษาวัณโรคด้วยยาสูตร 2HRZE/4HR เมื่อวันที่ 19 กรกฎาคม 2554 หลังจากรับประทานยาต้านวัณโรคไป 38 วัน (26 สิงหาคม 2554) ผู้ป่วยเริ่มมีผื่นคันทั่วร่างกาย โดยไม่มีการหลุดลอกของผิวหนัง ไม่มีแผลบริเวณเยื่อหุ้ม เช่น ปาก ตา ไม่มีไข้ และไม่มีอาการผิดปกติของอวัยวะอื่นร่วมด้วย อาการผิดปกติเหล่านี้ เกิดขึ้นหลังจากรับประทานยาต้านวัณโรคมือสุดท้ายประมาณ 1-2 ชั่วโมง ในขณะที่เกิดผื่นผู้ป่วยได้รับยาชนิดอื่นร่วมด้วยได้แก่ vitamin B1-6-12, doxazosin, theophylline, folic acid, ferrous fumarate และ bromhexine

เมื่อเกิดผื่นคัน ผู้ป่วยยังรับประทานยาต้านวัณโรคชนิดเดิมต่อไปโดยไม่หยุดยา และได้รับยารักษาผื่นคันดังนี้

1. Chlorpheniramine maleate (4 mg) รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละ 2 ครั้ง
2. 0.1% triamcinolone acetonide lotion สำหรับทาผื่นคัน

หลังจากได้รับยา 2 ชนิดดังกล่าวเป็นเวลา 4 วัน (30 สิงหาคม 2554) พบว่าผื่นคันมากขึ้น ผื่นเริ่มมีลักษณะเป็นตุ่มน้ำพุพอง มีอาการของระบบอวัยวะอื่น คือ เจ็บตา เจ็บปาก ร่วมด้วย (ดังรูปที่ 4.12) จึงหยุดยาต้านวัณโรคทุกตัว (H, R, Z, E) โดยไม่ได้รับยาทางเลือกอื่นใดในการรักษาวัณโรค และให้ยารักษาอาการผื่นคันดังนี้

1. Chlorpheniramine maleate (4 mg) รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละ 2 ครั้ง
2. 0.1% triamcinolone acetonide cream สำหรับทาผื่นคัน
3. 0.1% triamcinolone acetonide paste สำหรับทาแผลในปาก

หลังจากผู้ป่วยหยุดยาและได้รับยารักษาผื่นคันดังกล่าวเป็นเวลา 7 วัน (6 กันยายน 2554) ผื่นคันดีขึ้น แต่ยังไม่หายเป็นปกติ จึงได้รับยารักษาอาการผื่นคันต่อดังนี้

1. Hydroxyzine (10 mg) รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละ 2 ครั้ง
2. Prednisolone (5 mg) รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละ 3 ครั้ง
3. 0.1% triamcinolone acetonide lotion สำหรับทาผื่นคัน
4. 0.1% triamcinolone acetonide paste สำหรับทาแผลในปาก

หลังจากได้รับยารักษาผื่นคัน 4 ชนิดดังกล่าวเป็นเวลา 4 วัน (10 กันยายน 2554) อาการผื่นหายเป็นปกติแต่ยังมีอาการคันเล็กน้อย แพทย์จึงเริ่มต้นให้ยาต้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ (re-challenge) ซึ่งพิจารณาให้ยากลับไปใหม่เฉพาะ ethambutol โดยเริ่มให้ยาในขนาดต่ำๆ

แล้วค่อยเพิ่มขนาดยาจนถึงขนาดที่ใช้รักษา ดังนี้ ethambutol 400 mg (2 วัน), 800 mg (2 วัน) และ 1,200 mg (2 วัน) ตามลำดับ ซึ่งพบว่าไม่มีอาการผื่นคันเกิดขึ้นมาอีก

หลังสิ้นสุดการให้ ethambutol กลับเข้าไปใหม่ ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคแนวที่ 2 คือ ofloxacin เพิ่มเติมเข้าไป 1 ตัว และยาฉีดกลุ่ม aminoglycoside คือ streptomycin เพิ่มเติมเข้าไปอีก 1 ตัว ดังนั้นสูตรยาต้านวัณโรคที่ใช้รักษาวัณโรคหลังจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง สำหรับผู้ป่วยรายนี้คือ 2SEO/16EO

สำหรับยาที่เป็นสาเหตุของการเกิดผื่นในผู้ป่วยรายนี้มี 3 ชนิดคือ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide โดยมีการหยุดยาทั้ง 3 ชนิด แต่ไม่ได้ให้ยากลับเข้าไปใหม่ ซึ่งเมื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับยาที่สงสัย (causality assessment) จะอยู่ในระดับ possible



รูปที่ 4.12 ผื่นชนิด Stevens-Johnson syndrome ในผู้ป่วยรายที่ 8

ผู้ป่วยรายที่ 9 (patient ID 20014)

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 57 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอด เสมหะบวก ผู้ป่วยไม่มีประวัติแพ้ยา ไม่มีประวัติสัมผัสสารเคมี และไม่มีโรคร่วมอย่างอื่น ผู้ป่วยได้รับการรักษาวัณโรคด้วยยาสูตร 2HRZE/4HR เมื่อวันที่ 17 ตุลาคม 2554 หลังจากรับประทานยาไป 11 วัน (28 ตุลาคม 2554) ผู้ป่วยเริ่มมีอาการคันและมีผื่นบริเวณแขนและขาทั้ง 2 ข้าง โดยไม่มีการหลุดลอกของผิวหนัง ไม่มีแผลบริเวณเยื่อเมือก เช่น ปาก ตา ไม่มีไข้ และไม่มีอาการผิดปกติของอวัยวะอื่นร่วมด้วย ผื่นเริ่มเกิดขึ้นหลังรับประทานยาด้านวัณโรคเมื่อสุดท้ายประมาณ 1-2 ชั่วโมง ในขณะที่เกิดผื่นผู้ป่วยได้รับยาชนิดอื่นร่วมด้วย ได้แก่ vitamin B 1-6-12 แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นผื่นชนิด maculopapular rash จากยาด้านวัณโรค

หลังจากเกิดผื่น ผู้ป่วยยังรับประทานยาด้านวัณโรคเดิมต่อไปโดยไม่หยุดยา และไม่ได้รับยาใดสำหรับรักษาอาการผิดปกติทางผิวหนัง โดยผื่นหายไปหลังจากเกิดผื่นประมาณ 4 สัปดาห์ (25 พฤศจิกายน 2554) และสามารถหยุดยาด้านวัณโรคเดิมต่อไปได้อย่างต่อเนื่อง สำหรับผู้ป่วยรายนี้ไม่สามารถระบุได้อย่างชัดเจนว่าเกิดจากยาด้านวัณโรคชนิดใดเนื่องจากไม่มีการหยุดยาด้านวัณโรคที่ใช้รักษา

ผู้ป่วยรายที่ 10 (patient ID 20015)

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 46 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอด เสมหะบวก ผู้ป่วยไม่มีประวัติแพ้ยา ไม่มีประวัติสัมผัสสารเคมี ผู้ป่วยมีโรคร่วมคือ โรคเบาหวาน ผู้ป่วยได้รับการรักษาวัณโรคด้วยยาสูตร 2HRZE/4HR เมื่อวันที่ 18 ตุลาคม 2554 หลังจากรับประทานยาไป 1 วัน (19 ตุลาคม 2554) ผู้ป่วยเริ่มมีอาการคันและมีผื่นบริเวณลำตัว ขา และสะโพก ทั้ง 2 ข้าง โดยไม่มีการหลุดลอกของผิวหนัง ไม่มีแผลบริเวณเยื่อเมือก เช่น ปาก ตา ไม่มีไข้ และไม่มีอาการผิดปกติของอวัยวะอื่นร่วมด้วย ผื่นเริ่มเกิดขึ้นหลังรับประทานยาด้านวัณโรคเมื่อสุดท้าย มากกว่า 1 ชั่วโมง ในขณะที่เกิดผื่นผู้ป่วยได้รับยาชนิดอื่นร่วมด้วย ได้แก่ glibenclamide และ vitamin B1-6-12 แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นผื่นชนิด maculopapular rash จากยาด้านวัณโรค

หลังจากเกิดผื่น ผู้ป่วยยังรับประทานยาด้านวัณโรคเดิมต่อไปโดยไม่หยุดยา และได้รับยารักษาผื่นหลังจากเกิดผื่นไปแล้ว 2 วัน (21 ตุลาคม 2554) โดยยาที่ใช้รักษาผื่นคัน เป็นดังนี้

1. Hydroxyzine (10 mg) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด เวลามีอาการคัน
2. Cetirizine (10 mg) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง
3. 0.1% triamcinolone acetonide lotion สำหรับทาผื่นคัน

หลังจากได้รับยา 3 ชนิดดังกล่าว 41 วัน (25 พฤศจิกายน 2554) พบว่าผื่นหายเป็นปกติ และสามารถใส่ยาต้านวัณโรคเดิมต่อไปได้ สำหรับผู้ป่วยรายนี้ไม่สามารถระบุได้อย่างชัดเจนว่าเกิดจากยาต้านวัณโรคชนิดใดเนื่องจากการหยุดยาต้านวัณโรคที่ใช้รักษา

ผู้ป่วยรายที่ 11 (patient ID 20019)

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 36 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอดเสมหะลบ ผู้ป่วยไม่มีประวัติแพ้ยา ไม่มีประวัติสัมผัสสารเคมี และไม่มีโรคร่วมอย่างอื่น ผู้ป่วยได้รับการรักษาวัณโรคด้วยยาสูตร 2HRZE/4HR เมื่อวันที่ 8 ธันวาคม 2554 หลังจากรับประทานยาไป 5 วัน (13 ธันวาคม 2554) ผู้ป่วยเริ่มมีอาการคันและมีผื่นบริเวณลำตัว โดยไม่มีผื่นคันบริเวณอื่นของร่างกาย โดยไม่มีการหลุดลอกของผิวหนัง ไม่มีแผลบริเวณเยื่อ เช่น ปาก ตา ไม่มีไข้ และไม่มีอาการผิดปกติของอวัยวะอื่นร่วมด้วย ผื่นเริ่มเกิดขึ้นหลังรับประทานยาต้านวัณโรคมือสุดท้าย มากกว่า 1 ชั่วโมง ในขณะที่เกิดผื่นผู้ป่วยได้รับยาชนิดอื่นร่วมด้วยได้แก่ vitamin B1-6-12 แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นผื่นชนิด maculopapular rash จากยาต้านวัณโรค

หลังจากเกิดผื่น ผู้ป่วยยังรับประทานยาต้านวัณโรคเดิมต่อไปโดยไม่หยุดยา และได้รับยารักษาผื่นคันดังนี้

1. Hydroxyzine (10 mg) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง
2. 0.1% triamcinolone acetonide lotion สำหรับทาผื่นคัน

หลังจากได้รับยา 2 ชนิดดังกล่าว 10 วัน (23 ธันวาคม 2554) พบว่าผื่นหายเป็นปกติ และสามารถใส่ยาต้านวัณโรคเดิมต่อไปได้ สำหรับผู้ป่วยรายนี้ไม่สามารถระบุได้อย่างชัดเจนว่าเกิดจากยาต้านวัณโรคชนิดใดเนื่องจากการหยุดยาต้านวัณโรคที่ใช้รักษา

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปและข้อเสนอแนะ

การอภิปรายผลและสรุปผลการวิจัยประกอบด้วยหัวข้อต่างๆ ได้แก่

5.1 ผลการวิจัยที่สำคัญ

5.2 อภิปรายผล

5.2.1 อุบัติการณ์และลักษณะทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการให้ยาต้านวัณโรค

5.2.2 การจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการให้ยาต้านวัณโรค

5.2.3 การรักษาวัณโรคหลังสิ้นสุดการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง

5.3 ข้อดีของการวิจัย

5.4 ข้อจำกัดของการวิจัย

5.5 ข้อเสนอแนะ

5.1 ผลการวิจัยที่สำคัญ

จากการติดตามผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ทุกประเภท ที่ได้รับยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 จำนวน 269 ราย พบอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการให้ยาต้านวัณโรคร้อยละ 21.6 มีผู้ป่วยได้รับการติดตามจนถึงสิ้นสุดการรักษาระยะเข้มข้นจำนวน 225 ราย รวมระยะเวลาที่ติดตามทั้งหมด 539 เดือน ดังนั้นอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังทั้งหมดเท่ากับ 10.8/100 person-months (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 8.2 ถึง 13.9) เมื่อคิดอุบัติการณ์เฉพาะการเกิดผื่นพบว่าเท่ากับ 2.0/100 person-months (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.0 ถึง 3.7)

ลักษณะทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่พบ ได้แก่ คันโดยไม่มีผื่นร้อยละ 17.5 คันร่วมกับผื่นร้อยละ 4.1 ชนิดของผื่นที่พบได้แก่ maculopapular rash, urticaria และ Stevens-Johnson syndrome ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่รับยาจนเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังเท่ากับ 12.7 วัน มัชฐฐาน 8 วัน (พิสัย 0-88 วัน) สำหรับระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่พบแบ่งเป็น 3 ระดับ คือ ระดับไม่รุนแรงร้อยละ 81.0 ได้แก่ อาการคันโดยไม่มีผื่น

ระดับรุนแรงปานกลางร้อยละ 17.3 ได้แก่ ผื่นชนิด maculopapular rash และ urticaria ที่ไม่มีอาการของอวัยวะอื่น และระดับรุนแรงมากร้อยละ 1.7 ได้แก่ ผื่นชนิด Stevens-Johnson syndrome

การจัดการเบื้องต้น ในผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง คือ ไม่หยุดยาด้านวัณโรคร้อยละ 89.6 หยุดยาด้านวัณโรคร้อยละ 10.4 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการเบื้องต้น โดยการหยุดยาด้านวัณโรคพบว่า ผู้ป่วยที่หยุดยาด้านวัณโรคทุกตัวจำนวน 3 ราย ไม่ได้รับยาด้านวัณโรคทางเลือกอื่นใดขณะรอให้หายจากอาการทางผิวหนัง ส่วนผู้ป่วยที่หยุดยาด้านวัณโรคบางตัวมีรายละเอียดดังนี้ ยาด้านวัณโรคที่ได้รับคือ RZE สำหรับผู้ป่วยที่หยุด H ยาด้านวัณโรคที่ได้รับคือ HRE สำหรับผู้ป่วยที่หยุด Z และยาด้านวัณโรคที่ได้รับคือ HEO สำหรับผู้ป่วยที่หยุด RZ ในการรักษาอาการทางผิวหนังที่เกิดขึ้นผู้ป่วยร้อยละ 55.2 ไม่ได้รับยารักษาอาการใดๆ ร้อยละ 44.8 ได้รับยารักษาอาการ ซึ่งยาที่ใช้รักษาอาการทางผิวหนังส่วนใหญ่ได้แก่ oral antihistamine, oral corticosteroid และ topical corticosteroid ผลการจัดการอาการทางผิวหนังพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่จำนวน 43 ราย (ร้อยละ 74.1) มีอาการทางผิวหนังหายเป็นปกติ และผู้ป่วยที่มีอาการทางผิวหนังอยู่จำนวน 15 ราย (ร้อยละ 25.9) สำหรับค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เกิดอาการคันจนหายคันคือ 15.3 ± 14.9 วัน มัชฐาน 10 วัน (พิสัย 0-50 วัน) ส่วนค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เกิดผื่นจนหายจากผื่นคือ 16.4 ± 13.2 วัน มัชฐาน 14 วัน (พิสัย 0-37 วัน)

การให้ยาด้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่พบว่า ในผู้ป่วยจำนวน 6 รายที่หยุดยาด้านวัณโรค มีผู้ป่วย 4 รายที่ให้ยาด้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ (re-challenge) โดยการให้ยา กลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยทั้ง 4 รายเป็นแบบ sequential re-challenge ซึ่งยาตัวแรกที่ทำให้กลับเข้าไปใหม่เริ่มที่ isoniazid จำนวน 3 ราย และ ethambutol จำนวน 1 ราย หลังจากการ re-challenge พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการคันอย่างเดียวโดยไม่มีผื่นสามารถใช้ยาด้านวัณโรคทั้ง 4 ชนิด (H, R, Z, E) ได้ต่อไป ส่วนผู้ป่วยที่เกิดผื่นและคันจะมียาด้านวัณโรคบางชนิดที่ต้องหยุดและต้องเปลี่ยนสูตรยา ในการรักษาวัณโรค สำหรับยาที่เป็นสาเหตุของการเกิดผื่นที่สามารถสรุปได้มี 3 ชนิด คือ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide

ในผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังและได้รับการจัดการอาการทางผิวหนังแล้ว ได้รับการรักษาวัณโรคด้วยยาซึ่งเป็นสูตรยาเดิม 2HRZE/4HR จำนวน 54 ราย และผู้ป่วยที่เหลืออีก 4 ราย ต้องใช้สูตรยาที่เปลี่ยนไปจากเดิม ได้แก่ 2SEO/16EO, 2HEOS/16HE, 2HRE/1HREO/7HR และ 18HEO

ผู้ป่วยที่ได้รับการติดตามจนถึงสิ้นสุดการรักษาระยะเข้มข้นจำนวน 225 ราย มีผลการรักษาที่สิ้นสุดระยะเข้มข้น คือ รักษาสำเร็จ (successful) จำนวน 195 ราย (ร้อยละ 86.7) และรักษาไม่สำเร็จ (unsuccessful) จำนวน 30 ราย (ร้อยละ 13.3)

5.2 อภิปรายผล

5.2.1 อุบัติการณ์และลักษณะทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค

การศึกษานี้ได้ทำการติดตามผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 ได้แก่ isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z) และ ethambutol (E) โดยติดตามไปจนถึงสิ้นสุดการรักษาระยะเข้มข้น พบอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรคร้อยละ 21.6 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา ที่ทำการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับทุกระบบของร่างกายรวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง โดยพบรายงานอุบัติการณ์ในประเทศไทยอยู่ในช่วงประมาณร้อยละ 15-45^{3,8-12} ต่างประเทศประมาณร้อยละ 1-43¹⁴⁻²⁴ แต่มีอุบัติการณ์สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่ศึกษาเฉพาะอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังซึ่งพบอุบัติการณ์อยู่ในช่วงประมาณร้อยละ 2-6^{14,20} สำหรับ incidence density ของการศึกษานี้มีค่าเท่ากับ 10.8/100 person-months (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 8.2 ถึง 13.9) ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมาามีเพียง 2 การศึกษาเท่านั้น ที่รายงานค่าอุบัติการณ์นี้ โดยการศึกษาของ Yee และคณะ (2003)¹⁶ รายงานอุบัติการณ์เท่ากับ 0.25/100 person-months (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 0.20 ถึง 0.30) และ การศึกษาของ Marra และคณะ (2007)²¹ รายงานอุบัติการณ์เท่ากับ 4.1/100 person-months (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 4.0 ถึง 4.3) พบว่าการศึกษานี้มีค่าสูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมา ความแตกต่างที่เกิดขึ้นนี้อาจเนื่องมาจากความแตกต่างของวิธีการศึกษา การเก็บรวบรวมข้อมูล เช่น การศึกษาไปข้างหน้าที่ได้จากการสังเกตและสัมภาษณ์ผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดตั้งแต่วันแรกที่รับยา ข้อมูลที่ได้มีความครบถ้วนมากกว่าการศึกษาที่เก็บข้อมูลย้อนหลัง หรือมากกว่าการศึกษาที่เก็บข้อมูลไปข้างหน้าเฉพาะวันที่ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลตามนัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการที่เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาสั้นๆ ดังนั้นหากไม่มีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ผู้ป่วยอาจจำไม่ได้ ซึ่งทำให้ข้อมูลส่วนนี้ขาดหายไป หรือความแตกต่างในด้านลักษณะผู้ป่วย เช่น ชนิดของวัณโรค (ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่, ผู้ป่วยวัณโรคทุกประเภท) ซึ่งผู้ป่วยวัณโรคแต่ละประเภทอาจใช้สูตรยาต้านวัณโรคแตกต่างกัน² ซึ่งการศึกษานี้ทำการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับยาต้านวัณโรค 4 ชนิดเท่านั้น คือ HRZE นอกจากนี้ยังมีความแตกต่างของโรคร่วมที่ผู้ป่วยเป็น รวมถึงยาที่ใช้ร่วมและประวัติการแพ้ยา ซึ่งปัจจัยเหล่านี้มีผลต่ออุบัติการณ์ของการเกิดผื่นแพ้ยาทั้งสิ้น³⁴⁻⁴⁰

สำหรับอุบัติการณ์ของอาการคันโดยไม่มีผื่นในการศึกษานี้มีค่าร้อยละ 17.5 ซึ่งมีค่าสูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมา เมื่อเทียบกับการศึกษาของ Marra และคณะ (2007)²¹ ที่ทำการศึกษาโดยเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในวันที่ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลตามนัด ซึ่งพบอุบัติการณ์ร้อยละ 2.1 และ

การศึกษาของ Vieira และคณะ (2008)²³ ที่ทำการศึกษแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังพบอุบัติการณ์ร้อยละ 6.0 จะเห็นได้ว่าการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดจะพบอุบัติการณ์สูงกว่า เนื่องจากติดตามอย่างใกล้ชิดสามารถตรวจพบอาการการที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและหายอย่างรวดเร็วที่ผู้ป่วยยังคงจำข้อมูลได้อยู่ แต่มีการศึกษาของ Koju และคณะ (2005)¹⁷ ที่ทำการศึกษแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรค H, R, Z, E และ S พบอุบัติการณ์ของอาการคันโดยไม่มีผื่นถึงร้อยละ 38.6 ซึ่งสูงกว่าการศึกษานี้ เนื่องจากการศึกษานี้ทำการเก็บข้อมูลเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรค 4 ขนาน คือ H, R, Z และ E โดยติดตามถึงสิ้นสุดการรักษาระยะเข้มข้นเท่านั้น และมีการคัดเลือกผู้ที่มีอาการผิดปกติทางผิวหนังก่อนเริ่มการรักษาวัณโรคออกจากการศึกษา จึงทำให้ค่าอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังมีค่าน้อยกว่า

สำหรับอุบัติการณ์ของการเกิดผื่นแพ้ยาโดยมีอาการคันร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ การศึกษานี้พบร้อยละ 4.1 ซึ่งพบใกล้เคียงกับการศึกษาของ Koju และคณะ (2005)¹⁷ ที่พบอุบัติการณ์ของผื่นแพ้ยาระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรคร้อยละ 4.3 แต่มีการศึกษาของ Marra และคณะ (2007)²¹ และ การศึกษาของ Vieira และคณะ (2008)²³ ที่พบอุบัติการณ์ของผื่นแพ้ยาระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรคร้อยละ 7.5 และ 10.8 ตามลำดับ ซึ่งมีค่ามากกว่าการศึกษานี้ เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาทำการติดตามผู้ป่วยจนถึงสิ้นสุดการรักษวัณโรคระยะต่อเนื่อง (continuation phase) และไม่ได้ระบุลักษณะทางผิวหนังของผู้ป่วยวัณโรคก่อนเริ่มการรักษา ซึ่งอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลให้อุบัติการณ์มีค่าสูง

ในด้านลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรคที่พบในการศึกษานี้ได้แก่ คันโดยไม่มีผื่น ผื่นชนิด urticaria, maculopapular rash และ Stevens-Johnson syndrome ส่วนลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรคที่เลขมีรายงาน จากการศึกษาหลายการศึกษา ^{14,17,20-24,49-50,52-54} ได้แก่ คันโดยไม่มีผื่น ผื่นชนิด generalized rash, papulosquamous rash , macular and vesiculobullous rash, morbiliform rash, erythema multiforme, urticaria, angioedema, exfoliative dermatitis, lichenoid eruption, leukocytoclastic vasculitis, maculopapular rash, acneiform, papulosquamous rash, erythematous/macular rash และ skin hyperpigmentation เมื่อเปรียบเทียบจำนวนชนิดของลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่พบในการศึกษานี้พบว่าน้อยกว่าการศึกษาที่ผ่านมา ความแตกต่างของจำนวนชนิดของลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่พบ เนื่องจาก เป็นข้อมูลที่ได้จากการศึกษาเพียง 1 การศึกษาเท่านั้น จึงความหลากหลายของลักษณะผื่นน้อย รวมถึง ความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา และระยะเวลาที่ติดตามผู้ป่วย คือการศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยจำนวนมาก มีโอกาสพบผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังมากตามไปด้วย ¹³ สำหรับ

ระยะเวลาที่ติดตามผู้ป่วยนั้น จากรายงานการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังส่วนใหญ่เกิดในช่วงการรักษาระยะเข้มข้น (intensive phase)^{8,10,12,15-16,19,20-21,23} แต่บางการศึกษาพบว่าอาการทางผิวหนังเกิดหลังจากการรักษาระยะเข้มข้นไปแล้ว คือ พบในช่วงประมาณ 4 เดือนหลังรับยา²¹ ซึ่งการศึกษานี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับยาต้านวัณโรค 4 ขนาน คือ HRZE โดยระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยถึงสิ้นสุดการรักษาระยะเข้มข้นเท่านั้น ดังนั้นจึงขาดข้อมูลของลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่อาจเกิดหลังจากการรักษาระยะเข้มข้น นั่นคือการติดตามในระยะเวลานานกว่ามีโอกาสพบลักษณะของผื่นมากกว่า²¹ นอกจากนี้ความแตกต่างในขั้นตอนการดำเนินการวิจัยใน เช่น การจัดทำมาตรฐานของการวินิจฉัยชนิดและลักษณะของผื่นแพ้ยา ซึ่งหากไม่มีการจัดทำมาตรฐานการวินิจฉัยให้เป็นไปในแนวทางเดียวกัน ผลการวินิจฉัยผื่นแพ้ยาอาจพบได้หลากหลาย กล่าวคือ ลักษณะอาการทางผิวหนังแบบเดียวกันแต่วินิจฉัยต่างกันเช่น บางการศึกษาวินิจฉัย rash เป็น generalized rash²² บางการศึกษาวินิจฉัยเป็น exanthema rash²³ บางการศึกษาวินิจฉัยเป็น erythematous/macular rash²⁴ เป็นต้น ซึ่งในการศึกษารังนี้ได้มีการจัดทำมาตรฐานการวินิจฉัยผื่นแพ้ยาร่วมกันระหว่างแพทย์ผู้ทำการรักษาก่อนการดำเนินการวิจัย ดังนั้นจึงเชื่อมั่นได้ว่าผลการวินิจฉัยลักษณะผื่นแพ้ยาจะเป็นไปในรูปแบบเดียวกัน

ในด้านระยะเวลาหลังรับยาจนเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค การศึกษานี้พบว่าเกิดได้ตั้งแต่วันแรกที่รับยาจนถึงประมาณ 3 เดือนหลังรับยา ส่วนระยะหลังรับยาจนเกิดผื่นเกิดได้ตั้งแต่วันแรกที่รับยาจนถึงประมาณ 2 เดือน ซึ่งใกล้เคียงกับที่มีรายงานจากการศึกษาที่ผ่านมา ที่พบว่าเกิดในช่วงการรักษาระยะเข้มข้น (intensive phase)^{8,10,12,15-16,19,20-21,23} ซึ่งระยะเวลาตั้งแต่รับยาจนเกิดผื่น นั้น ขึ้นกับชนิดของผื่นที่เกิด⁶⁹⁻⁷⁰ ซึ่งผื่นที่พบในการศึกษานี้และการศึกษาที่ผ่านมา เป็นผื่นที่พบได้โดยทั่วไป โดยกลไกการเกิดของผื่นเหล่านี้อยู่ในช่วงระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาวัณโรค รวมทั้งการรักษาวัณโรคในช่วงแรกจำเป็นต้องใช้ยาต้านวัณโรคร่วมกัน 4 ขนาน คือ isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, และ ethambutol ซึ่งการใช้ยาร่วมกันหลายขนาน (polypharmacy) เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มาก²⁶⁻²⁸ ดังนั้นการศึกษานี้ส่วนใหญ่จะพบว่าระยะเวลาดังแต่รับยาจนเกิดผื่นอยู่ในช่วง 2 เดือนแรกของการรักษาวัณโรค

การแบ่งระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง การศึกษานี้ได้แบ่งออกเป็น 3 ระดับตามลักษณะของอาการทางผิวหนัง และอาการของอวัยวะอื่นที่เกิดร่วมด้วย ดังนี้ ระดับไม่รุนแรง เป็น อาการทางผิวหนังที่ไม่มีอาการของอวัยวะอื่นร่วมด้วย ได้แก่ คัน โดยไม่มีผื่น พบร้อยละ 81.0 ระดับรุนแรงปานกลาง คือ ผื่นที่ไม่มีอาการของอวัยวะอื่นร่วมด้วย พบร้อยละ 17.3 ได้แก่ maculopopular rash, urticaria และระดับรุนแรงมาก คือ อาการทางผิวหนังที่มีอาการ

ของอวัยวะอื่นร่วมด้วยพบร้อยละ 1.7 ได้แก่ ผื่น Stevens-Johnson syndrome ซึ่งการแบ่งระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่ผ่านมานั้นมีหลายรูปแบบ ดังนี้ เช่น แบ่งตามลักษณะอาการที่เกิด²⁵ ได้แก่ minor adverse effect เช่น คันโดยไม่มีผื่น และ major adverse effect เช่น ผื่นต่างๆ หรือแบ่งตามการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นตาม Hartwig SC และ Siegel J.⁷¹ ซึ่งแบ่งระดับความรุนแรงเป็น 3 ระดับ คือ ระดับไม่รุนแรง (mild reaction) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นและหายเองโดยไม่จำเป็นต้องให้ยารักษาอาการ ระดับรุนแรงปานกลาง (moderate reaction) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นและจำเป็นต้องให้การรักษาอาการหรือต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลไม่เกิน 1 วัน หรือปรับแผนการรักษา และ ระดับรุนแรงมาก (severe reaction) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นส่งผลให้เกิดอันตรายต่อชีวิต หรือก่อให้เกิดความพิการ และจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล นอกจากนี้มีอีก 1 การศึกษาที่แบ่งระดับความรุนแรงของอาการทางผิวหนังตามการครอบคลุมพื้นที่ผิวของร่างกาย²⁰ ได้แก่ mild reaction เป็นอาการทางผิวหนังที่เกิดขึ้นครอบคลุมน้อยกว่าร้อยละ 10 ของพื้นที่ผิวกาย ส่วน moderate reaction เป็นอาการทางผิวหนังที่เกิดขึ้นครอบคลุมมากกว่าร้อยละ 10 แต่น้อยกว่าร้อยละ 30 ของพื้นที่ผิวกาย และ severe reaction เป็นอาการทางผิวหนังที่เกิดขึ้นครอบคลุมมากกว่าร้อยละ 30 ของพื้นที่ผิวกาย นอกจากนี้การแบ่งระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังตามแนว (guideline) ต่างๆ ได้แก่ แนวทางที่แบ่งระดับความรุนแรงเป็นเป็น 2 ระดับ คือ ไม่รุนแรง และรุนแรง แต่ต่างกันในรายละเอียดของอาการแต่ละระดับ ดังนี้ แนวทางของสำนักเวชโรคแห่งชาติ²⁵ แบ่งเป็นระดับไม่รุนแรง ได้แก่อาการคันไม่มีผื่นหรือผื่นเล็กน้อย และระดับรุนแรง ได้แก่ ผื่นทั่วร่างกาย แนวทางของ Philadelphia 1998⁴¹ แบ่งเป็นระดับไม่รุนแรง ได้แก่ flushing และ/หรือคัน โดยอาจมีผื่นหรือไม่มีผื่นร่วมก็ได้ และระดับรุนแรงปานกลาง /รุนแรงมาก ได้แก่ hives (raised, itchy rash) โดยอาจมีไข้ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ แนวทางของ ATS 2003⁴² แบ่งเป็นระดับไม่รุนแรง ได้แก่ ผื่นบริเวณไม่กว้าง หรือมีอาการคันเป็นอาการเด่น และระดับรุนแรง generalized erythematous rash (รวมกรณีที่มีไข้และแผลที่เยื่อเมือกด้วย) และ แนวทางขององค์การอนามัยโลก (WHO 2009)² แบ่งเป็นระดับไม่รุนแรง ได้แก่คันไม่มีผื่น และระดับรุนแรง ได้แก่ ผื่นทั่วร่างกายและมีอาการของอวัยวะอื่นร่วมด้วย เช่น ไข้ และแผลบริเวณเยื่อเมือก แนวทางของ South Africa⁴⁵ แบ่งเป็นระดับไม่รุนแรง ได้แก่อาการคันไม่มีผื่น หรือผื่นชนิด maculopapular rash และระดับรุนแรงมาก ได้แก่ ผื่นลมพิษ จะเห็นได้ว่าแต่ละการศึกษาและแต่ละแนวทาง (guideline) มีการแบ่งระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่ต่างกัน แต่โดยรวมแล้วการแบ่งระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังนั้นเพื่อประโยชน์ในการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่เกิดขึ้น กล่าวคือ กรณีอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่เกิดขึ้นอยู่ในระดับไม่รุนแรง การจัดการเบื้องต้นนั้น

ไม่จำเป็นต้องหยุดยาต้านวัณโรค การรักษาอาจให้ยาต้านฮีสตามีนชนิดรับประทาน^{2,21,41-45} และ/หรือ ยาทาผื่นร่วมด้วยซึ่งอาจเป็น ยาสเตียรอยด์ชนิดทา หรือ calamine^{2,21} กรณีอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่เกิดขึ้นอยู่ในระดับรุนแรงปานกลาง จำเป็นต้องให้การรักษาอาการหรือต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลไม่เกิน 1 วัน หรือปรับแผนการรักษา และ ระดับรุนแรงมาก จำเป็นต้องหยุดยาต้านวัณโรคทุกตัวและรับผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล^{2,21,41-45,70}

5.2.2 การจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค

การจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่เกิดระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรคนั้น จัดการตามระดับความรุนแรงของอาการที่เกิด กล่าวคือ ระดับไม่รุนแรง คือ การจัดการเบื้องต้น โดยไม่ต้องหยุดยาต้านวัณโรค อาจให้ยา antihistamine ชนิดรับประทานรักษาอาการทางผิวหนังหรือยาทาภายนอก และไม่ต้องปรับแผนการรักษา ระดับรุนแรงปานกลาง การจัดการเบื้องต้นโดยหยุดหรือไม่หยุดยาต้านวัณโรค และให้การรักษาอาการทางผิวหนัง และ /หรือ ปรับแผนการรักษา หรือต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลไม่เกิน 1 วัน สำหรับระดับรุนแรงมาก การจัดการคือ หยุดยาต้านวัณโรคทุกตัวและให้ยารักษาอาการทางผิวหนัง และให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล^{70,71,72}

ในการศึกษานี้ได้แบ่งระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังตามลักษณะทางผิวหนังที่เกิดขึ้นเป็น 3 ระดับดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น แต่การจัดการผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังแตกต่างไปจากการศึกษาและแนวทางที่มีอยู่ คือในผู้ป่วยที่เกิดอาการทางผิวหนังระดับไม่รุนแรง ได้แก่ คัน โดยไม่มีผื่น การจัดการเบื้องต้นส่วนใหญ่ไม่ต้องหยุดยาต้านวัณโรค แต่มีผู้ป่วย 3 รายที่เกิดอาการอยู่ในระดับไม่รุนแรงที่ต้องหยุดยาต้านวัณโรค และมีผู้ป่วย 1 รายที่ต้องหยุดยาต้านวัณโรคและเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ซึ่งในความเป็นจริงนั้นอาการคันโดยไม่มีผื่นเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงและไม่ส่งผลกระทบต่อกระบวนการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้ป่วย ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องหยุดยา แต่มีผู้ป่วยบางรายที่เกิดอาการคันโดยไม่มีผื่นที่ต้องหยุดยา เนื่องจากอาการดังกล่าวรบกวนต่อการดำเนินชีวิตประจำวันและผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการดังกล่าวได้ สำหรับผู้ป่วยที่เกิดอาการทางผิวหนังในระดับรุนแรงปานกลางจำนวน 10 ราย การจัดการเบื้องต้นส่วนใหญ่ไม่หยุดยาต้านวัณโรค 8 ราย ได้แก่ ผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิด maculopapular rash และ urticaria ที่ไม่มีอาการของอวัยวะอื่น ถึงแม้มีอาการดังกล่าวอาจรบกวนชีวิตประจำวันของผู้ป่วยบ้างแต่ผู้ป่วยสามารถทนได้ โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ได้รับยารักษาอาการทางผิวหนังร่วมด้วย สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการทางผิวหนังระดับรุนแรงจำนวน 1 ราย ได้แก่ ผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิด Stevens-Johnson syndrome การจัดการโดย การหยุดยาต้านวัณโรคทุกตัว ร่วมกับให้ยา

รักษาตามอาการและเข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาล เนื่องจากผื่นชนิด Stevens-Johnson syndrome เป็นผื่นที่รุนแรง ที่มีอัตราการตายสูงประมาณร้อยละ 1-5⁷³⁻⁷⁴ จึงจำเป็นต้องหยุดยาสาเหตุ และให้การรักษาอาการทางผิวหนังที่เกิดขึ้น

การให้การรักษาทันทีตามอาการทางผิวหนังที่เกิดขึ้นอาจใช้หรือไม่ใช้ยารักษาก็ได้ ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของอาการ²⁵ ดังนี้ กรณีที่อาการทางผิวหนังที่เกิดขึ้นไม่รุนแรง และไม่รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวันอาจไม่จำเป็นต้องใช้ยารักษา ส่วนการรักษาทันทีตามอาการทางผิวหนังโดยใช้ยาจะใช้กรณีมีอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่เกิดขึ้นนั้น ไม่รุนแรงหรือรุนแรงปานกลาง โดยที่อาการดังกล่าวรบกวนการดำเนินชีวิตประจำวันบ้างแต่ไม่มาก รวมถึงอาการทางผิวหนังที่รุนแรง ซึ่งชนิดของยาที่ใช้รักษาอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง ขึ้นอยู่กับลักษณะอาการที่เกิด โดยที่อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังแต่ละแบบ มีกลไกการเกิดที่แตกต่างกัน ดังนั้นยาที่ใช้จึงแตกต่างกันด้วย^{55-57,60-65,70-71} ซึ่งยาที่ใช้ในการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่แนะนำ⁷⁵⁻⁷⁶ ได้แก่ antihistamine ทั้งชนิดรับประทานและชนิดฉีด กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มนี้ คือ ยาจะแข่งกับ histamine ในการจับกับตัวรับฮีสตามีน (H_1 -receptor) ที่อยู่ตามส่วนต่างๆของร่างกาย ทำให้ histamine ที่หลั่งออกมาไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ จึงช่วยลดอาการแพ้ที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นของสาร histamine แต่ไม่มีผลต่อต้านฤทธิ์ของ histamine ที่เกิดขึ้นแล้ว ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้คือ first-generation antihistamine (sedative antihistamine) ได้แก่ chlorpheniramine maleate, diphenhydramine, hydroxyzine และ second-generation antihistamine (non-sedative antihistamine) ได้แก่ cetirizine, loratadine เป็นต้น ยา antihistamine ทั้ง 2 รุ่นนี้ มีความแตกต่างกันในด้านประสิทธิภาพในการรักษาและด้านอาการไม่พึงประสงค์ กล่าวคือ ยารุ่นที่ 1 มีฤทธิ์ต้านฮีสตามีนได้ดี จึงสามารถลดอาการคันได้ดี แต่มีผลลดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางทำให้มีอาการง่วงซึม มึนงง เป็นต้น สำหรับยา antihistamine รุ่นที่ 2 จับกับ H_1 -receptor ได้นาน มีฤทธิ์ยาวกว่า จึงสามารถบริหารยวันละครั้งได้ และยาผ่านเข้าสู่สมองได้ยากกว่าจึงทำให้เกิดอาการง่วงซึมน้อยกว่ายารุ่นที่ 1 สำหรับยาอีกกลุ่มที่แนะนำในการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังคือ กลุ่ม corticosteroid ทั้งชนิดรับประทาน ชนิดฉีดและชนิดทาภายนอก การออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มนี้ช่วยลดกระบวนการอักเสบของร่างกาย⁷⁶ ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ dexamethasone, prednisolone, hydrocortisone, triamcinolone acetonide, betamethasone เป็นต้น ซึ่งยาในกลุ่มนี้จะยับยั้งปฏิกิริยาบางอย่างของอาการแพ้ เช่น type III (immune complex hypersensitivity reactions) และ type IV (delayed hypersensitivity reactions) แต่ไม่ได้ผลใน IgE-mediated immediate hypersensitivity reactions (type I) ดังนั้นยาในกลุ่มนี้จึงใช้ในกรณีผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่เกิดผ่านกระบวนการแพ้ดังกล่าวได้ดี เช่น exfoliative dermatitis⁶³, Stevens-Johnson syndrome⁷³⁻⁷⁴ สำหรับยาทาภายนอกชนิดอื่นๆ ได้แก่

calamine lotion ซึ่งมีฤทธิ์บรรเทาอาการคัน สำหรับคำแนะนำจากแนวทางต่างๆ มีการระบุยาที่ใช้ในการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการใช้ยาด้านวัณโรค ดังนี้^{25,41-43,44,47} ยากลุ่ม antihistamine, ยากลุ่ม corticosteroid ยาทาภายนอกชนิดอื่น เช่น calamine lotion บางแนวทางแนะนำให้การรักษาตามอาการแต่ไม่ได้ระบุชนิดยา⁴² การศึกษานี้พบว่าการใช้การรักษาอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการใช้ยาด้านวัณโรคในผู้ป่วยบางรายไม่จำเป็นต้องหยุดยาด้านวัณโรค โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการทางผิวหนังไม่รุนแรง คือ คันโดยไม่มีผื่น และผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ไม่ได้รับยารักษาอาการทางผิวหนัง เนื่องจากอาการที่เกิดขึ้นไม่ได้รับกวนการดำเนินชีวิตประจำวัน และผู้ป่วยสามารถทนกับอาการทางผิวหนังที่เกิดขึ้นได้ โดยไม่จำเป็นต้องใช้ยา สำหรับผู้ป่วยบางรายมีการใช้ยารักษาอาการทางผิวหนัง ซึ่งยาที่ใช้ ได้แก่ กลุ่มยา antihistamine และ corticosteroid ชนิดรับประทานและชนิดทาภายนอก ความจำเป็นในการใช้การรักษาอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่เกิดระหว่างการใช้ยาด้านวัณโรค เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยาด้านวัณโรคต่อไปได้ ซึ่งจะส่งผลสำเร็จในการรักษาวัณโรคต่อไป³⁻⁵ จะเห็นได้ว่าบางครั้งการแบ่งระดับความรุนแรงของอาการทางผิวหนังที่เกิดขึ้น กับการจัดการอาจไม่เป็นไปในทางเดียวกัน ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายด้าน เช่น ตัวผู้ป่วยเอง แพทย์ที่ทำการรักษา ความรุนแรงของโรค เป็นต้น

การใช้การรักษาวัณโรคในระหว่างรอให้หายจากอาการทางผิวหนัง ตามคำแนะนำของแนวทางต่างๆ ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของวัณโรคที่เป็นอยู่ กล่าวคือ หากผู้ป่วยมีเสมหะเป็นบวก และ/หรือมีอาการของวัณโรคที่รุนแรง ควรได้รับยาด้านวัณโรค ชนิดอื่นที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับอย่างน้อย 3 ชนิด คือ ยาฉีดกลุ่ม aminoglycoside 1 ชนิด และ ยาชนิดรับประทาน 2 ชนิด^{25,42-43} ซึ่งการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่หยุดยาด้านวัณโรคทุกตัวระหว่างเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจำนวน 3 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีเสมหะบวก 1 ราย เสมหะลบ 1 ราย และวัณโรคต่อมน้ำเหลือง 1 ราย ไม่มีผู้ป่วยรายใดได้รับยารักษาวัณโรคขณะรอให้หายจากอาการทางผิวหนัง ซึ่งอาจส่งทำให้รักษาไม่สำเร็จ และเกิดเชื้อดื้อยาได้³⁻⁷ สำหรับผู้ป่วยที่หยุดยาดังกล่าวจำนวน 3 ราย มีผลเสมหะก่อนรักษาเป็นบวก ทั้ง 3 ราย ได้รับยารักษาวัณโรคขณะรอให้หายจากอาการทางผิวหนังทุกราย โดยยารักษาวัณโรคที่ให้เป็นยาด้านวัณโรคตัวเดิมที่ไม่ได้หยุดจำนวน 2 ราย (ผู้ป่วยที่หยุด H ยารักษาวัณโรคที่ได้คือ RZE, ผู้ป่วยที่หยุด Z ยารักษาวัณโรคที่ได้คือ HRE) มีผู้ป่วย 1 รายที่หยุด RZ ยารักษาวัณโรคที่ได้คือ HEO ซึ่งจากการศึกษาเปรียบเทียบความสามารถในการฆ่าเชื้อวัณโรค (bactericidal activity) ของสูตรยาด้านวัณโรคแต่ละสูตร ที่ใช้แทนยาด้านวัณโรค สูตรมาตรฐาน (HRZE)⁷⁷ ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่มีผลเสมหะเป็นบวกก่อนเริ่มการรักษาวัณโรค โดยความสามารถในการฆ่าเชื้อวัณโรคจากผลเสมหะเป็นลบเมื่อสิ้นสุดการรักษาระยะเข้มข้น (ที่ 2 เดือน) พบว่าสูตรยาที่มี bactericidal activity สูงสุดคือ SHRZ (ร้อยละ 95) รองลงมาคือสูตร SHRE (ร้อยละ 81) ตามลำดับ สำหรับสูตรยาด้านวัณโรคที่

ประกอบด้วยตัวยา 3 ตัว ได้แก่ SHR และ SHZ พบว่ามีความสามารถในการฆ่าเชื้อน้อยกว่าร้อยละ 80 ส่วนสูตรยาต้านวัณโรคที่ประกอบด้วยตัวยา 1-2 ตัว พบว่าความสามารถในการฆ่าเชื้อน้อยกว่าร้อยละ 50 นั่นคือ สูตรยาต้านวัณโรคที่ใช้แทนยาสูตรมาตรฐาน (HRZE) ควรเป็นสูตรยาที่ประกอบด้วยตัวยาอย่างน้อย 3 ตัว และสูตรยานั้นต้องประกอบไปด้วยยาอย่างน้อย 2 ตัว ร่วมกับยาชนิด 1 ตัว คือ streptomycin ซึ่งเป็นไปตามคำแนะนำของสำนักวัณโรคของประเทศไทย²⁵ และคำแนะนำของ ATS 2003²⁰⁰³ สำหรับการศึกษาเปรียบเทียบผลของยาในกลุ่ม fluoroquinolone ต่อการฆ่าเชื้อวัณโรค⁷⁸⁻⁸² ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ที่มีการศึกษาได้แก่ ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin (O) และ sparfloxacin พบว่ายาในกลุ่มนี้ที่มีผลฆ่าเชื้อวัณโรคได้ไม่แตกต่างกัน⁸² แต่จากผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ายาในกลุ่มนี้ที่มีหลักฐานยืนยันถึงผลในการฆ่าเชื้อวัณโรคได้ดีคือ ofloxacin และ ciprofloxacin⁷⁸ แต่การใช้ยาในกลุ่มนี้ในการรักษาวัณโรคร่วมกับยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 ในการรักษาระยะเข้มข้น พบอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของวัณโรคได้สูง⁸¹ และการศึกษายังพบว่าการใช้ ofloxacin ร่วมกับยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 เช่น H หรือ R มีประสิทธิภาพในการรักษาวัณโรคน้อยกว่าการใช้ยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 เช่น H หรือ R ร่วมกับ Z หรือ E แต่มีประสิทธิภาพดีในการใช้ร่วมกับยาต้านวัณโรคแนวที่ 2⁷⁸ ดังนั้นจากการศึกษาที่ผ่านมาจึงแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม fluoroquinolone ในการรักษาวัณโรคชนิดเชื้อดื้อยา (Multidrug-resistant tuberculosis; MDR-TB) และผู้ป่วยที่เคยสัมผัสหรืออาศัยอยู่ในแหล่งที่มีอัตราการติดเชื้อวัณโรคคือยาสูง หรือผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ยาต้านวัณโรคแนวที่ 1^{78,81} จากการศึกษาพบว่าสูตรยาต้านวัณโรคที่ผู้ป่วยได้รับระหว่างรอให้ฟื้นหาย ประกอบด้วยตัวยา 3 ตัว ได้แก่ RZE, HRE และ HEO ซึ่งไม่มียาชนิด streptomycin ในสูตร ซึ่งเป็นสูตรที่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อวัณโรคค่อนข้างต่ำ อาจส่งผลให้เกิดการรักษาไม่สำเร็จได้

สำหรับผลการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการใช้ยาต้าน

วัณโรค ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 74.1 มีอาการทางผิวหนังหายเป็นปกติ สำหรับผู้ป่วยที่หายจากผื่นเนื่องจากการหยุดยาต้านวัณโรคที่อาจเป็นสาเหตุของการเกิดอาการทางผิวหนัง และ /หรือได้รับยารักษาอาการทางผิวหนัง สำหรับผู้ป่วยที่ยังมีอาการทางผิวหนังอยู่ เนื่องจากส่วนใหญ่ไม่มีการหยุดยาต้านวัณโรคและไม่ได้รับการรักษาอาการทางผิวหนัง สำหรับผู้ป่วยบางรายที่หยุดยาต้านวัณโรคและยังมีอาการทางผิวหนังอยู่ อาจเนื่องมาจากปัจจัยอื่นที่อาจเกี่ยวข้อง เช่น โรคประจำตัว ยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วม เป็นต้น สำหรับระยะเวลาหลังจากเกิดอาการจนหายจากอาการ การศึกษานี้พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่เกิดขึ้นเป็นอยู่นานไม่ถึงชั่วโมง ถึง ประมาณ 50 วัน เฉลี่ยประมาณ 15 วัน (พิสัย 0 - 50 วัน) ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมา 1 การศึกษาที่มีรายงานระยะเวลาการตั้งแต่มองเห็นอาการจนหายจากอาการ ซึ่งพบว่าอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังเกิดอยู่นานประมาณ 2

ชั่วโมง ถึง 1 ปี¹⁴ จะเห็นได้ว่าระยะเวลาที่เกิดอาการและหายจากอาการของผื่นแพ้ยาอยู่ในช่วงกว้าง เนื่องจากผื่นแพ้ยาแต่ละชนิดมีกลไกการเกิดแตกต่างกัน ดังนี้ เช่น ผื่น urticaria และ angioedema เป็นปฏิกิริยาตอบสนองของหลอดเลือดในชั้นหนังแท้ต่อสิ่งกระตุ้น ทำให้มีการหลั่งสาร เช่น สารฮิสตามีน ส่งผลให้หลอดเลือดใต้ผิวหนังขยายตัว ทำให้เกิดอาการแดง บวม ร้อน คัน ถ้าเกิดในหนังแท้ส่วนบนเรียกลมพิษ (urticaria) ถ้าเกิดในส่วนลึกของหนังแท้ เรียกว่าลมพิษชนิดยักษ์ (angioedema) ระยะเวลาในการเกิดส่วนใหญ่ไม่กินาทีจนถึงเป็นชั่วโมงหลังรับยา และผื่นหายในเวลาไม่เกิน 24 ชั่วโมง⁶⁰⁻⁶² ผื่น Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis ยังไม่ทราบกลไกการเกิดที่ชัดเจน ระยะเวลาในการเกิด 2-6 สัปดาห์หลังรับยาหรือนานกว่านั้น และอาการเป็นอยู่นานเป็นเดือนหรือมากกว่านั้น^{55,65} เป็นต้น จากกลไกการเกิดผื่นแพ้ยาแต่ละชนิดที่แตกต่างกัน ทำให้การรักษาต่างกันด้วย เช่น กรณีผื่นแพ้ยานั้นเกิดผ่านสารกระตุ้นการอักเสบชนิดฮิสตามีน สามารถรักษาโดยใช้ยาต้านฮิสตามีน สำหรับผื่นแพ้ยาที่เกิดผ่านกลไกอื่นหรือยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน ให้การรักษาตามอาการที่เกิดขึ้น เช่น ยาสเตียรอยด์ เป็นต้น จากระยะเวลาเกิดผื่นที่ต่างกัน เช่น บางชนิดเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ได้แก่ urticaria และ angioedema บางชนิดใช้เวลานาน ได้แก่ Stevens-Johnson syndrome และหลังจากเกิดอาการ ผื่นแพ้ยาบางชนิดหายอย่างรวดเร็ว ได้แก่ urticaria angioedema และ maculopapular rash เป็นต้น บางชนิดใช้เวลาเป็นสัปดาห์จนถึงเดือนผื่นจึงหาย ได้แก่ Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis ดังนั้นการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคจึงจำเป็นต้องติดตามตั้งแต่วันแรกที่รับยา และติดตามอย่างใกล้ชิดตลอดการรักษา จึงจะสามารถรักษาผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาได้อย่างเหมาะสม และทันทั่วถึง ซึ่งจะส่งผลให้ผู้ป่วยหายจากผื่นแพ้ยาและหายขาดจากวัณโรคต่อไป

ผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาด้านวัณโรคหลังจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง เมื่อรักษาอาการทางผิวหนังหายแล้ว จะพิจารณาให้ยาด้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่^{51-52,54} มีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลกปี 2003⁴⁸ โดยหลักการของการของการให้ยากลับเข้าไปใหม่ คือ การให้ทีละตัว (sequential re-challenge) ตามลำดับยาที่มีรายงานว่ามีโอกาสทำให้เกิดการแพ้บ่อยที่สุดที่แนะนำคือ isoniazid หรือ rifampicin แต่จากที่มีรายงานพบว่ายาด้านวัณโรคที่สาเหตุของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังนั้นแตกต่างกันไป โดยการศึกษาส่วนใหญ่พบรายงานว่ายาด้านวัณโรคตัวที่ทำให้เกิดอาการทางผิวหนังบ่อยที่สุดคือ ethambutol^{15,20,24,83} มีบางการศึกษาพบว่า isoniazid และ rifampicin เป็นยาสาเหตุทำให้เกิดอาการทางผิวหนังบ่อยที่สุด^{14,16} และยาด้านวัณโรคที่มีรายงานว่าสาเหตุการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังมากที่สุดคือ pyrazinamide^{15,20,24} การให้ยากลับเข้าไปใหม่จะพิจารณาทำในผู้ป่วยที่มีอาการทางผิวหนังที่ไม่รุนแรง กรณีอาการทางผิวหนังรุนแรง แต่ยานั้นมีความจำเป็นในการ

รักษา อาจพิจารณาทำ desensitization คือการให้ยากลับเข้าไปใหม่ que เริ่มด้วยขนาด 1 ใน 10 ของขนาดเริ่มต้นที่แนะนำ^{41,46} ซึ่งการให้ยากลับเข้าไปใหม่หลังหยุดยาในแต่ละแนวทางมีความแตกต่างกัน ทั้งชนิดยาที่ให้กลับไปเป็นตัวแรก ลำดับของการให้ยา ขนาดยาที่ให้ และระยะห่างของการให้ยาแต่ละตัว ซึ่งรายละเอียดของวิธีการ re-challenge ในแต่ละแนวทางแสดงดังภาคผนวก ง การให้ยาด้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่มีความสำคัญ เนื่องจากการรักษาวัณโรคในระยะเข้มข้น จำเป็นต้องใช้ยาร่วมกันอย่างน้อย 4 ชนิด คือ H, R, Z, E หรือ S ซึ่งสูตรยานี้มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาวัณโรคตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก² ดังนั้นหากผู้ป่วยสามารถใช้ยาสูตรนี้ได้จะส่งผลให้ผู้ป่วยหายขาดจากวัณโรคต่อไป

ในด้านลำดับการให้ยากลับเข้าไปใหม่ จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่หยุดยาด้านวัณโรคทั้งหมด 6 ราย มีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ 4 ราย ซึ่งผู้ป่วยทั้ง 4 ราย มีวิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่เป็นแบบ sequential re-challenge ซึ่งเป็นไปตามแนวทางที่มีอยู่ แต่ต่างกันที่ลำดับการให้ยาและขนาดยาที่ให้ จะเห็นได้ว่ายาที่มีการให้กลับไปใหม่เป็นตัวแรกในการศึกษานี้ คือ isoniazid จำนวน 3 ราย ให้ ethambutol จำนวน 1 ราย ซึ่งการให้ isoniazid กลับเข้าไปใหม่เป็นตัวแรก เป็นไปตามแนวทางของหลายๆแนวทางได้แก่ แนวทางของ Philadelphia Tuberculosis control program ปี 1998⁴¹, TB/HIV A clinical manual ปี 2004⁴³, Toman's Tuberculosis ปี 2004⁴⁴ และแนวทางของ South Africa ปี 2009⁴⁵ จะเห็นได้ว่าแม้รายงานอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังส่วนใหญ่มักพบยาที่เป็นสาเหตุน้อยที่สุดคือ ethambutol ก็ตาม แต่แนวทางที่ส่วนใหญ่แนะนำให้เริ่มด้วย isoniazid เป็นยาตัวแรก สำหรับขนาดเริ่มต้นของยาที่ให้กลับไปใหม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย คือ ในผู้ป่วยที่ให้ isoniazid กลับเข้าไปใหม่เป็นตัวแรก เริ่มให้ในขนาดต่ำจำนวน 1 ราย และในขนาดรักษาจำนวน 2 ราย สำหรับผู้ป่วยที่เริ่มด้วย ethambutol กลับเข้าไปใหม่เป็นตัวแรก เป็นไปตามแนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติของประเทศไทย²⁵ คือ เริ่มให้ในขนาดต่ำก่อนแล้วค่อยๆเพิ่มขนาดจนได้ขนาดยาในการรักษา ซึ่งจะเห็นได้ว่าการให้ยากลับเข้าไปใหม่ส่วนใหญ่ไม่ได้เป็นไปตามแนวทางที่มีอยู่ ในการศึกษาที่มีผู้ป่วยที่ทำการให้ยาด้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่จำนวนน้อย และรูปแบบวิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่แตกต่างกัน จึงไม่สามารถสรุปเป็นแนวทางจากการปฏิบัติจริงที่ชัดเจน ดังนั้นจึงจำเป็นต้องทำการศึกษาต่อไปเพื่อหาวิธีที่เหมาะสมในการให้ยากลับเข้าไปใหม่

การพิจารณาสาเหตุของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยทั่วไปพิจารณาจากว่าอาการนั้นเกิดขึ้นสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ได้รับยา โดยอาการนั้นหายไปหลังจากหยุดยา (de-challenge) และอาการนั้นเกิดขึ้นใหม่อีกครั้งหลังจากให้ยาที่หยุดนั้นกลับเข้าไปใหม่ (re-challenge)⁵⁶⁻⁵⁷ แต่เนื่องจากการรักษาวัณโรคจำเป็นต้องใช้ยาอย่างน้อย 4 ชนิดเพื่อเพิ่ม

ประสิทธิภาพในการรักษาและลดการเกิดเชื้อคือยา²⁵ ซึ่งหากผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังขึ้นระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค การจะพิจารณาว่ายาตัวใดเป็นสาเหตุของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นั้นทำได้ยาก เนื่องจากผู้ป่วยได้รับยาทั้ง 4 ตัวพร้อมกันและหยุดพร้อมกัน เมื่อเกิดอาการทางผิวหนังขึ้นหลังรับยาและอาการทางผิวหนังดีขึ้นหลังหยุดยา จึงไม่สามารถสรุปได้ว่ายาที่น่าสงสัยว่าเป็นสาเหตุมากที่สุดคือยาตัวใด ซึ่งการจะพิจารณาว่าสาเหตุการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังนั้นเกิดจากยาต้านวัณโรคตัวใด จะทำหลังจากหยุดยาและรักษาอาการทางผิวหนังหายแล้ว จึงให้ยาต้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ที่ละตัวดังวิธีที่กล่าวมาแล้วข้างต้น หากอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังเกิดขึ้นอีกครั้งหลังจากให้ยาตัวใด ยาตัวนั้นจึงเป็นยาที่น่าสงสัยว่าเป็นสาเหตุ และการประเมินความสัมพันธ์ของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับยาที่สงสัยพิจารณาตาม WHO criteria แต่บางกรณีไม่มีการให้ยาต้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ทุกตัว ดังนั้นจึงไม่สามารถตัดยาต้านวัณโรคตัวที่ไม่ได้ให้กลับเข้าไปใหม่ ออกจากยาที่น่าสงสัยว่าเป็นสาเหตุของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้

5.2.3 การรักษาวัณโรคหลังสิ้นสุดการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังส่วนใหญ่ร้อยละ 94.1 สามารถใช้ยาสูตรเดิมต่อได้ ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่หยุดยาต้านวัณโรคสามารถกลับมาใช้ยาสูตรเดิมต่อได้ 2 ราย เปลี่ยนสูตรยา 4 ราย ได้แก่ สูตร 2SEO/16EO, 18HEO, 2HEOS/16HE และ 2HRE/1HREO/7HR จากการศึกษาที่ผ่านมาของ Vasankari และคณะ (2007)⁷ ที่ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาต้านวัณโรคสูตรต่างๆ ในการรักษาวัณโรค พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคสูตร HRE หรือ HRS ในการรักษาระยะเข้มข้น มีโอกาสรักษาไม่สำเร็จ (failure, death, default, physician's decision to stop early และ transfer out) ได้สูงกว่ายาสูตร HRZ (adjusted OR 5.97, 95% CI 2.92-12.20) และการศึกษาของ Szklo และคณะ (2007)⁸⁴ ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่เกิดดับอักเสบจากยาต้านวัณโรคแล้วมีการเปลี่ยนสูตรยา พบว่าสูตรยา 3SEO/9EO มีประสิทธิภาพในการรักษาวัณโรคสูงถึงร้อยละ 85 แต่ไม่พบการศึกษาในผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง จะเห็นได้ว่าการใช้ยาในกลุ่ม fluoroquinolone ร่วมกับยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐานบางตัวในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาต้านวัณโรคระบบมาตรฐานระยะสั้นได้ ซึ่งพบว่ายาในกลุ่มนี้มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดผื่นแพ้ยาได้ประมาณร้อยละ 0.4-2.1⁸⁵⁻⁸⁶ และไม่แนะนำการใช้ยาในกลุ่มนี้เป็นยาตัวเลือกแรกในการรักษาวัณโรค แต่แนะนำให้ใช้ในกรณีผู้ป่วยคิดเชื้อมันวัณโรคคือยา^{2,42,78,81}

5.3 ข้อดีของการวิจัย

5.3.1 ก่อนทำการศึกษาผู้วิจัยได้จัดประชุมแพทย์ เกษัชกรและเจ้าหน้าที่คลินิก วันโรค เพื่อจัดทำมาตรฐานในการวินิจฉัยฟันแพ้ย่าเพื่อให้เป็นไปในแนวทางเดียวกัน โดยมีวิทยากร คือ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคภูมิแพ้ หน่วยโรคภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยาและโรคข้อ โรงพยาบาล รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ทำให้ข้อมูลที่ได้มีความน่าเชื่อถือ และผู้วิจัยได้เป็นผู้ชี้แจงขั้นตอน การเก็บรวบรวมข้อมูลด้วยตนเอง แก่เกษัชกรและเจ้าหน้าที่คลินิกวัน โรคในการช่วยเก็บข้อมูลและ มีการติดตามผลอย่างต่อเนื่องทำให้ข้อมูลที่ได้มีความครบถ้วนและน่าเชื่อถือมากขึ้น

5.3.2 การศึกษานี้ได้มีการประเมินอาการทางผิวหนังของผู้ป่วยก่อนเริ่มการ รักษาวัน โรค หากพบว่ามีผื่นผื่นคันทางผิวหนังอยู่ก่อน จะคัดผู้ป่วยรายนั้นออกจากการศึกษา ดังนั้นข้อมูลด้านอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่เกิดขึ้น เป็นข้อมูลที่น่าเชื่อถือ ว่าเกิด จากทางด้านวัน โรค

5.3.3 การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า โดยการติดตาม ผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดตั้งแต่วันแรกที่ผู้ป่วยได้รับยา ทำให้ข้อมูลที่ได้มีความครบถ้วนมากกว่าการศึกษา ที่ผ่านมา โดยเฉพาะอาการที่เกิดขึ้นเป็นเวลาสั้นๆ หากไม่มีการติดตามอย่างใกล้ชิด ผู้ป่วยอาจจำ ไม่ได้ และทำให้ข้อมูลส่วนนี้ขาดหายไป และข้อมูลที่ได้มีความน่าเชื่อถือมากกว่าการศึกษาแบบ เก็บข้อมูลย้อนหลังหรือเก็บข้อมูลเฉพาะวันที่ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลตามนัด

5.4 ข้อจำกัดของการวิจัย

การศึกษานี้ติดตามผู้ป่วยถึงสิ้นสุด การรักษาระยะเข้มข้นเท่านั้น อุบัติการณ์อาการ ไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่ได้จากการศึกษานี้จึงเป็นเพียงอุบัติการณ์ที่เกิดขึ้นในช่วงการรักษา ระยะเข้มข้น ซึ่งอาจมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งเกิดอาการทางผิวหนังหลังการรักษา ระยะ นี้ไปแล้ว และ ผลการรักษาที่ได้เป็นผลการรักษาที่สิ้นสุดระยะเข้มข้นเท่านั้น ไม่สามารถบ่งบอกถึงความสำเร็จใน การรักษารวัน โรคได้

5.5 ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้ทำการติดตามผู้ป่วยถึงสิ้นสุดการรักษาระยะเข้มข้นเท่านั้น และจำนวน ตัวอย่างไม่เพียงพอที่จะแสดงถึงลักษณะผื่น รูปแบบการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง

ดังนั้นอาจต้องทำการศึกษาโดยติดตามผู้ป่วยเป็นเวลานานกว่านี้ เพื่อข้อมูลที่ได้จะได้แสดงถึงลักษณะของพื้นที่หลากหลาย และรูปแบบการจัดการอาคารไม่เพียงประสงค์ทางผิวหนังที่ชัดเจนยิ่งขึ้น

บรรณานุกรม

1. World Health Organization. Global tuberculosis control 2009: Epidemiology Strategy, Financing. WHO/HTM/TB2008.393 Geneva, Switzerland :WHO, 2009.
2. World Health Organization. Treatment of tuberculosis guidelines, 4th ed. 2009: WHO/HTM/TB/2009.420 Geneva, Switzerland: WHO, 2010.
3. วิลาวัณย์ ทองเรือง, ณัฐนิช กสิณวัฒน์, นนทกานต์ ลี้มเจริญ และ เกตุวดี หนูรัตน์แก้ว. อาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรคและความไม่สำเร็จในการรักษา. *ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ*. 2552;4(1):46-51.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. พรรณี หัสภาค, สนจิตร์ พงษ์พานิช, กัญญา มณีสุวรรณ, พานิช ทรัพย์ทวี. บทบาทของนักวิชาการสุขภาพกับการเฝ้าระวังอาการ ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรค . *วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก*. 2536;14(3):175-85.
9. กรรณิการ์ วิสุทธีวรรณ, จิราลักษณ์ ผดุงสมัย, ชูชัย ตูลาภรณ์. ผลข้างเคียงจากการรักษาวัณโรคด้วยยาเม็ดรวม 3 ขนานในผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการตรวจรักษาที่ศูนย์วัณโรคเขต 3 ชลบุรี. *วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก*. 2537;16(4):263-73.
10. อุไร พุ่มฤกษ์, รัตนา ชัยสุขสุวรรณ. อาการแทรกซ้อนที่เกิดจากยาเม็ดแยกขนานรวม 4 ชนิดที่ใช้ใน 2 เดือนแรกของการรักษาวัณโรคด้วยระบบยาระยะสั้น 6 เดือน. *วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก*. 2539;17(2):103-116.

11. เบนจวรรณ สายพันธ์, เจริญ ชูโชติถาวร, รัตนา ชัยสุขสุวรรณ. ผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์จากยาของการรักษาวัณโรคด้วยวิธี DOTS ในโรงพยาบาลโรคทรวงอก. *วารสารโรงพยาบาลโรคทรวงอก*. 2543;5(3):7-26.
12. วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์, คาวรุ่ง ศิลาจำรูญ, สมเกียรติ ศิลาจำรูญ, ฉันทชาย สิทธิพันธ์. ผลข้างเคียงจากยารักษาวัณโรคสูตรมาตรฐานระยะสั้น. *วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต*. 2547;25(1):29-33.
13. วิลาวัฒน์ ทองเรือง, ชารทิพย์ ตั้งสกุล, ปณิธิ อมรวัตพงษ์ และ ลัดดาวัลย์ แก้วประไพ. ความชุกและการจัดการอาการทางผิวหนังจากยาต้านวัณโรค. 2553. Unpublished data
14. Kothari AK, Bhatnagar S, Sharma RP, Jaju BP. A study of cutaneous reactions to antituberculous drugs. *Indian J Pharmac*. 1989;21(4):153-8.
15. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis*. 1996;77(1):37-42.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
 24. 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.
 25. สำนักวัณโรค กรมควบคุมวัณโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ. พิมพ์ครั้งที่ 4.กรุงเทพฯ: อักษรกราฟฟิคแอนด์ดีไซน์; 2551.
 26. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Hahn EG, Dormann H. Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: a prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals. *Drug Saf.* 2008;31(9):789-98.
 27. Ruiz B, García M, Aguirre U, Aguirre C. Factors predicting hospital readmissions related to adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(7):715-22.
 28. Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006;4(1):36-41.
 29. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, de Lourdes Garcia M, Hafner R, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA.* 2000;283(11):1445-60.
 30. Leung CC, Law WS, Chang KC, Tam CM, Yew WW, Chan CK, et al. Initial experience on rifampin and pyrazinamide vs isoniazid in the treatment of latent tuberculosis infection among patients with silicosis in Hong Kong. *Chest.* 2003;124(6):2112-8.
 31. Girling DJ. Adverse effects of antituberculosis drugs. *Drugs.* 1982; 23(1-2):56-74.

32. Menzies D, Long R, Trajman A, Dion MJ, Yang J, Al Jahdali H, et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(10):689-97.
33. Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, Elcock M, Maxwell RM, Meador J, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(5):1735-8.
34. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J.* 1996; 9(10):2026–30.
35. Campos-Fernández Mdel M, Ponce-De-León-Rosales S, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Incidence and risk factors for cutaneous adverse drug reactions in an intensive care unit. *Rev Invest Clin.* 2005;57(6):770-4.
36. Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Rash from antiepileptic drugs: influence by gender, age, and learning disability. *Epilepsia.* 2007;48(7):1360-5.
37. Kurt E, Demir AU, Cadirci O, Yildirim H, Pinar Eser T. Immediate-type drug hypersensitivity and associated factors in a general population. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2011;39(1):27-31.
38. Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Charoenyingwattana A, Mahasirimongkol S, Sura T, Chantratita W. Risk factors for nevirapine-associated rash among HIV-infected patients with low CD4 cell counts in resource-limited settings. *Curr HIV Res.* 2008;6(1):65-9.
39. Ananworanich J, Moor Z, Siangphoe U, Chan J, Cardiello P, Duncombe C, et al. Incidence and risk factors for rash in Thai patients randomized to regimens with nevirapine, efavirenz or both drugs. *AIDS.* 2005;19(2):185–92.
40. Guglielmi L, Guglielmi P, Demoly P. Drug hypersensitivity: epidemiology and risk factors. *Current Pharmaceutical Design.* 2006;12(26):3309-12.
41. Lawrence Flick Memorial Tuberculosis Clinic Philadelphia Tuberculosis Control Program. Guidelines for the Management of Adverse Drug Effects of Antimycobacterial Agents. 1998. Available at: URL: <http://www.ups.upenn.edu/TBPA/treatment/managingsideeffects.pdf>. Accessed: 2010, July 10)

42. 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.
43. Harries A, Maher D, Graham S. World Health Organization .TB/HIV: a clinical manual. WHO/HTM/TB/2004.329. Geneva, Switzerland : WHO, 2004.
44. Frieden T, Espinal M. What is the therapeutic effect and what is the toxicity of antituberculosis drugs? In: Frieden T, editor. Toman's tuberculosis case detection, treatment, and monitoring—questions and answers. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2004. p. 110-21.
45. National Tuberculosis Management Guidelines 2009, Department of Health republic of South Africa.
46. Management of reactions to tuberculosis drugs. In: Crofton J, Horne N, Miller F. editors. Clinical tuberculosis. 2nd ed. London: Macmillan Education LTD, 1999:186-93.
47. Harries A, Maher D, Uplekar M. World Health Organization. Tuberculosis A Clinical Manual for South East Asia. WHO/TB/96.200 (SEA). Geneva, Switzerland : WHO, 1997.
48. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. WHO/CDS/TB/2002.313. Geneva, Switzerland : WHO, 2003.
49. ชานิดา กาญจนประคิษฐ. Ethambutol induced Exfoliative Dermatitis. *ข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ.* 2551;10(3):25-6.
50. นิสา หวังเรืองสถิต และ นันทวรรณ กิติกรรณากรณ์. Maculopapular rash due to anti-tuberculosis drug allergy. *ข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ.* 2553;13(1):12-6.
51. 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): Available:<http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlPrinter=true&xmlFilePath=journals/ijd/vol5n1/rash.xml>. (Accessed: 2010, May 4).
52. Garg R, Verma AK, Mahajan V, Prasad R. Exfoliative dermatitis secondary to Ethambutol and Pyrazinamide. The Internet Journal of Pulmonary Medicine. 2007;9(1): Available: <http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ijpm/vol9n1/dermatitis.xml>. (Accessed: 2010, May 4).

53. 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.
54. Dua R, Sindhvani G, Rawat J. Exfoliative dermatitis to all four first line oral anti-tubercular drugs. *Indian J Tuberc.* 2010;57(1):53-6.
55. ชำนาญ ชอบธรรมสกุล. *คู่มือติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา : ความผิดปกติทางระบบผิวหนัง (skin disorder) ฉบับปรับปรุง. พิมพ์ครั้งที่ 3 . นนทบุรี: ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ; 2550. 1-19.*
56. ธิดา นิงสานนท์, จันทิมา โยธาพิทักษ์. *ตรงประเด็นเรื่อง Adverse drug reaction. กรุงเทพมหานคร: ปรมัตถ์การพิมพ์.2550.*
57. จันทิมา โยธาพิทักษ์, ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ. *ตรงประเด็นเรื่อง Adverse drug reaction การประเมินผื่นแพ้ยา เล่ม 2. กรุงเทพมหานคร: ปรมัตถ์การพิมพ์.2551.*
58. Weedon D, Strutton D. *Skin pathology/David Weedon.* Churchill Livingstone. USA. 1997.
59. Tivoli Y.A, Rubenstein R.M. Pruritus: An update look at an old problem. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009;2(7):30-6.
60. Poonawalla T, Kelly B. Urticaria - A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(1): 9-21.
61. Urticaria. Available: <http://en.wikipedia.org/wiki/Urticaria>. (Accessed: 2010, November 3).
62. Limsuwan T, Demoly P. Acute Symptoms of Drug Hypersensitivity (Urticaria, Angioedema, Anaphylaxis, Anaphylactic shock. *Med Clin N Am.* 2010; 94: 691-710.
63. CPG for Exfoliative Dermatitis. Institutue of Dermatology. Available at: URL: http://www.inderm.go.th/inderm_th/Research/CPG/3.Exfoliative.pdf. (Accessed: 2010, November 3).
64. Lamoreux M, Sternbach MR, HSU WT. Erythema Multiforme. *Am Fam Physician.* 2006; 74(11):1883-8.
65. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int.* 2006;55(1):9-16.
66. Martin T, Li H. Severe cutaneous adverse drug reactions: a review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. *Chin Med J (Engl).* 2008;121(8):756-61.

67. Sullivan JR, Shear NH. Drug eruptions and other adverse drug effects in aged skin. *Clin Geriatr Med*. 2002;18(1):21-42.
68. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813-24.
69. Demoly P. Anaphylactic reactions-value of skin and provocation tests. *Toxicology*. 2005;209(2):221-3.
70. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician*. 2003;68(9):1781-90.
71. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm*. 1992;49(9):2229-32.
72. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.02. Bethesda, MD, USA:National Institutes of Health, 2009.
73. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010;5(39):1-11.
74. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int*. 2006;55(1):9-16.
75. del Cuvillo A, Mullol J, Bartra J, Dávila I, Jáuregui I, Montoro J, et al. Comparative pharmacology of the H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(S1):3-12.
76. Heasman SJ, Giles KM, Ward C, Rossi AG, Haslett C, Dransfield I. Glucocorticoid-mediated regulation of granulocyte apoptosis and macrophage phagocytosis of apoptotic cells: implications for the resolution of inflammation. *J Endocrinol*. 2003;178(1):29-36.
77. Jawahar MS. Current trends in chemotherapy of tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2004;120(4):398-417.
78. Alangaden GJ, Lerner SA. The clinical use of fluoroquinolones for the treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis*. 1997;25(5):1213-21.
79. Vacher S, Pellegrin JL, Leblanc F, Fourche J, Maugein J. Comparative antimycobacterial activities of ofloxacin, ciprofloxacin and grepafloxacin. *J Antimicrob Chemother*. 1999;44(5):647-52.

80. Berning SE. The role of fluoroquinolones in tuberculosis today. *Drugs*. 2001;61(1):9-18.
81. Manika K, Kioumis L. The role of fluoroquinolones in the treatment of Tuberculosis. *pneumon*. 2008;4(21):395-401.
82. Ziganshina LE, Squire SB. *Fluoroquinolones for treating tuberculosis (Review)*. The Cochrane Library (1) 2009. Chichester, UK: John Wiley & Sons,Ltd.
83. Lehloenya RJ, Todd G, Badri M, Dheda K. Outcomes of reintroducing anti-tuberculosis drugs following cutaneous adverse drug reactions. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(12):1649-57.
84. Szklo A, Mello FC, Guerra RL, Dorman SE, Muzy-de-Souza GR, Conde MB. Alternative anti-tuberculosis regimen including ofloxacin for the treatment of patients with hepatic injury. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(7):775-80.
85. Mandell L, Tillotson G. Safety of fluoroquinolones: An update. *Can J Infect Dis*. 2002;13(1):54-61.
86. Stahlmann R. Safety profile of the quinolones. *J Antimicrob Chemother*. 1990;26 Suppl D:31-44.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

ตารางที่ 1 อุบัติการณ์ ความชุกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาด้านวัณโรค (การศึกษาในประเทศไทย)

ข้อ	คณะผู้วิจัย, ปี (ประเทศ)	จำนวน ผู้เข้าร่วม (คน)	รูปแบบการศึกษา/ วิธีการเก็บข้อมูล	อุบัติการณ์, ความชุก ของ CADR (ชนิดผื่น)	ระยะเวลาหลังรับ ยาจนเกิด ADR	วิธีพิสูจน์สาเหตุ/ สาเหตุ
1	พรรณี หัสภาค และคณะ, 2536 (ไทย)	308	Prospective study (สัมภาษณ์และสังเกต อาการ)	ผื่น 128 ราย (ร้อยละ 41.6) (ไม่ระบุชนิดผื่น)	2 เดือนแรกของการ รักษา (All ADR)	การตอบสนองหลัง หยุดยา/ไม่ระบุ
2	กรรณิการ์ วิสุทธีวรรณ และคณะ, 2537 (ไทย)	160	Prospective study (สัมภาษณ์และสังเกต อาการ)	ผื่น 71 ราย (ร้อยละ 44.4) (ไม่ระบุชนิดผื่น)	1-2 สัปดาห์แรก (All ADR)	ไม่ระบุ/ไม่ระบุ
3	อุไร พุ่มพุกษ์ และคณะ, 2539 (ไทย)	226	Prospective study (สัมภาษณ์)	ผื่น 36 ราย (ร้อยละ 15.9) (ไม่ระบุชนิดผื่น)	1 เดือนแรก (All ADR)	ไม่ระบุ/ไม่ระบุ
4	เบญจวรรณ สายพันธ์ และคณะ, 2543 (ไทย)	138	Retrospective study (review record)	ผื่น 24 ราย (ร้อยละ 17.4) (ไม่ระบุชนิดผื่น)	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ/ pyrazinamide
5	วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์ และคณะ, 2545 (ไทย)	200	Prospective study (สัมภาษณ์)	ผื่น 34 ราย (ร้อยละ 17.0) (ไม่ระบุชนิดผื่น)	2 สัปดาห์แรก (All ADR)	ไม่ระบุ/ไม่ระบุ

*CADR = Cutaneous adverse drug reaction

ข้อ	คณะผู้วิจัย, ปี (ประเทศ)	จำนวน ผู้เข้าร่วม (คน)	รูปแบบการศึกษา/ วิธีการเก็บข้อมูล	อุบัติการณ์, ความชุก ของ CADR (ชนิดผื่น)	ระยะเวลาหลังรับ ยาจนเกิด ADR	วิธีพิสูจน์ยาสาเหตุ/ ยาสาเหตุ
6	วิลาวัณย์ ทองเรือง และคณะ, 2552 (ไทย)	500	Retrospective study (review record)	ผื่น 77 ราย (ร้อยละ 15.4) (ไม่ระบุชนิดผื่น)	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ/ไม่ระบุ
7	วิลาวัณย์ ทองเรือง และคณะ, 2553 ^a (ไทย)	673	Retrospective study (review record)	ผื่น 132 ราย (ร้อยละ 19.6) (อาการคันร้อยละ 88.8, ผื่น ทุกแบบร้อยละ 61.2, erythematous papule ร้อย ละ 22.8, maculopapular rash ร้อยละ 18.9, urticaria/angioedema ร้อย ละ 9.5, erythema multiforme ร้อยละ 2.7, ระบุชนิดผื่นไม่ได้ ร้อยละ 43.2)	ค่าเฉลี่ย 37.5 วัน (มัธยฐาน 21 วัน, ช่วง 1-274 วัน)	ไม่ระบุ (ร้อยละ 86.8 เกิดอาการขณะได้รับ สูตรยา HRZE)

^a มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาเรื่องอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังเท่านั้น

ภาคผนวก ข

ตารางที่ 2 อุบัติการณ์ ความชุกของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาด้านวัณโรค (การศึกษาในต่างประเทศ)

ข้อ	คณะผู้วิจัย , ปี (ประเทศ)	จำนวน ผู้เข้าร่วม (คน)	รูปแบบการศึกษา/ วิธีการเก็บข้อมูล	อุบัติการณ์, ความชุก ของ CADR (ชนิดผื่น)	ระยะเวลาหลังรับ ยาจนเกิด ADR	วิธีพิสูจน์ยาสาเหตุ/ ยาสาเหตุ
1	Kothari et al ^a , 1989 (อินเดีย)	1008	Prospective study/ fortnightly interval followed up	ผื่น 18 ราย (ร้อยละ 1.8) (papuloasquamous rash, acneiform, macular and vesiculobullous rash)	ไม่ระบุ	Challenge test ^b / H 5 ราย (27.8) E 4 ราย (22.2) R 2 ราย (11.1) S 1 ราย (5.6)
2	Ormerod et al (1996) (อังกฤษ)	1317	retrospective study and prospective study	ผื่น 31 รายงาน (ร้อยละ 2.4) (ไม่ระบุชนิดผื่น)	ร้อยละ 87 พบภายใน 4 สัปดาห์ และผู้ป่วยที่ เกิด ADR ทุกรายพบ ภายใน 9 สัปดาห์	Challenge test/ Z = 26 รายงาน R = 4 รายงาน E = 1 รายงาน
3	Yee D et al, 2003 (แคนาดา)	430	Prospective study	ผื่น 21 ราย (ร้อยละ 4.9) (ไม่ระบุชนิดผื่น)	2 เดือนแรก (All ADR)	Challenge test/ H 4 ราย (1) R 10 ราย (2) Z 9 ราย (2)

ข้อ	คณะผู้วิจัย, ปี (ประเทศ)	จำนวน ผู้เข้าร่วม (คน)	รูปแบบการศึกษา/ วิธีการเก็บข้อมูล	อุบัติการณ์, ความชุก ของ CADR (ชนิดผื่น)	ระยะเวลาหลังรับ ยาจนเกิด ADR	วิธีพิสูจน์ยาสาเหตุ/ ยาสาเหตุ
4	Koju et al, 2005 (เนปาล)	70	Prospective cohort study	ผื่น 30 (ร้อยละ 42.9) (itching without rash 27 ราย, rash 3 ราย)	ไม่ระบุ	Challenge test/ ไม่ระบุ
5	Nahar et al, 2006 (บังกลาเทศ)	34	Prospective study	ผื่น 3 (ร้อยละ 15.0) (ไม่ระบุชนิดผื่น)	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ/ไม่ระบุ
6	Gholami et al, 2006 (อิหร่าน)	83	Prospective study	ผื่น 4 ราย (ร้อยละ 4.8) (ไม่ระบุชนิดผื่น)	ร้อยละ 71.6 พบ ภายใน 10 วันแรก (All ADR)	ไม่ระบุ/ R (ไม่ระบุ ร้อยละ)
7	Tan et al ^a , 2007 (มาเลเซีย)	820	Retrospective study	ผื่น 47 ราย (ร้อยละ 5.7) ชนิดผื่น (Morbilliform rash 34 ราย Erythema multiform 4 ราย Urticaria 4 ราย exfoliative dermatitis และ lichenoid eruption 5 ราย)	ร้อยละ 97.0 พบ ภายใน 2 เดือน (ADR ทางผิวหนัง)	Challenge test/ H 8 ราย (0.98) R 10 ราย (1.23) E 7 ราย (1.44) Z 18 ราย (2.38) S 4 ราย (1.45)

ข้อ	คณะผู้วิจัย, ปี (ประเทศ)	จำนวน ผู้เข้าร่วม (คน)	รูปแบบการศึกษา/ วิธีการเก็บข้อมูล	อุบัติการณ์, ความชุก ของ CADR (ชนิดผื่น)	ระยะเวลาหลังรับ ยาจนเกิด ADR	วิธีพิสูจน์ยาสาเหตุ/ ยาสาเหตุ
8	Marra et al, 2007 (แคนาดา)	1061	Prospective study	ผื่น 102 ราย (ร้อยละ 9.6) (rash 80 ราย, pruritus 22 ราย)	150 วัน (All ADR)	Challenge test/ ไม่ระบุ
9	Chhetri et al, 2008 (เนปาล)	137	Prospective study (สัมภาษณ์)	ผื่น 29 ราย (ร้อยละ 21.2) (Generalized itching/itching rash)	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ/ ไม่ระบุ
10	Vieira et al , 2008 (บราซิล)	297	Retrospective study	ผื่น 50 ราย (ร้อยละ 16.8) (exanthema 19 ราย, pruritus 18 ราย, acne 11 ราย, alopecia 1 ราย, skin hyperpigmentation 1 ราย)	ร้อยละ 58.4 พบ ภายใน 2 เดือนแรก และผู้ป่วยที่เกิด ADR ทุกรายพบภายใน 6 เดือน (All ADR)	Challenge test/ ไม่ระบุ
11	Kishore et al , 2008 (เนปาล)	326	Retrospective study/ review record	ผื่น 3 ราย (ร้อยละ 0.9) (erythematous/macular rash)	-	Challenge test / H 32 ราย (32.32) Z 32 ราย (32.32) R 31 ราย (31.31) E 3 ราย (3.030)

^a มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเรื่องอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังเท่านั้น

^b challenge test หมายถึง การหยุดยาแล้วอาการผิดปกติหายไป (de-challenge) และเมื่อให้ยากลับเข้าไปใหม่แล้วทำให้เกิดอาการผิดปกติขึ้นอีก (re-challenge)

ภาคผนวก ก

ตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาต้านวัณโรคและวิธีการจัดการผื่น (จากรายงานผู้ป่วย)

ข้อ	ผู้รายงาน,ปี	ยาต้านวัณโรคที่ได้รับ	ระยะเวลาหลังรับยาจนเกิดผื่น	ลักษณะผื่น	การจัดการหลังเกิดอาการไม่พึงประสงค์	ยาสาเหตุ
1	Kishore, 2007	HRZE	11 วัน	-	1. หยุดยาต้านวัณโรคทุกตัว 2. ให้ยาค่านีซิดามีน 3. ให้ยากลับเข้าไปใหม่ตามแนวทางของ WHO ปี 2003	pyrazinamide
2	Garg R. et al, 2007	HRZE	1 เดือน 20 วัน	Exfoliative dermatitis	1. หยุดยาต้านวัณโรคทุกตัว 2. ให้ยาค่านีซิดามีนร่วมกับยาสเตียรอยด์ 3. ให้ยากลับเข้าไปใหม่ตามแนวทางของ WHO ปี 2003	ethambutol pyrazinamide
3	ชานิดา, 2008	HRZES	1 เดือน	Exfoliative dermatitis	1. หยุดยาต้านวัณโรคทุกตัว 2. ให้ยารักษาตามอาการดังนี้ - CPM 10 mg. นิดเข้าเส้นเลือด ตามด้วย CPM 4 mg. รับประทานวันละ 3 ครั้ง และ prednisolone 5 mg. รับประทาน วันละ 3 ครั้ง 3. ให้ยากลับเข้าไปใหม่ 4. สูตรยาที่ได้รับ HRZO (O=ofloxacin)	ethambutol

ข้อ	ผู้รายงาน,ปี	ยาต้านวัณโรคที่ได้รับ	ระยะเวลาหลังรับยาจนเกิดผื่น	ลักษณะผื่น	การจัดการหลังเกิดอาการไม่พึงประสงค์	ยาสาเหตุ
4	นิตยา,2010	HRZE	1 วัน	Maculopapular rash	1. ให้ยาต้านวัณโรคทุกตัวต่อไป 2. ให้ CPM 4 mg. X 3 ครั้ง ตามด้วย hydroxyzine 10 mg. X 3 ครั้ง	-
5	Kim JH. et al, 2010	HRZE	1 เดือนครึ่ง	Leukocytoclastic vasculitis	1. หยุดยาต้านวัณโรคทุกตัว 2. ให้ prednisolone 20 mg. ต่อวัน เป็นเวลา 3 วัน 3. ระหว่างหยุดยาได้ levofloxacin 500 mg. 4. เมื่อผื่นหายจึงเริ่มให้ยากลับเข้าไปใหม่ โดยสูตรยาที่ใช้คือ HELK (L= levofloxacin, K= kanamycin)	rifampicin pyrazinamide
6	Dua R. et al, 2010	HRZE	8 สัปดาห์	Exfoliative dermatitis	1.หยุดยาต้านวัณโรคทุกตัว 2.ให้ corticosteroid ขนาด 1 mg/kg 3.เมื่อผื่นหายให้ยากลับเข้าไปใหม่ตามแนวทางของ WHO ปี 2003	HRZE

ภาคผนวก ง

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบแนวทางการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาต้านไวรัส

ข้อ	แนวทาง 1 (Thai NTP, 2551)	แนวทาง 2 (TB/HIV, 2004)	แนวทาง 3 (Philadelphia 1998)	แนวทาง 4 (ATS 2003)	แนวทาง 5 (WHO 2009)	แนวทาง 6 (Toman's, 2004)	แนวทาง 7 (South Africa, 2009)
1	การแบ่งระดับความรุนแรงของผื่นแพ้ยา						
	1. ไม่รุนแรง ได้แก่ คัน ไม่มีผื่น หรือ คัน ร่วมกับผื่นเล็กน้อย 2. ชนิดรุนแรง ได้แก่ ผื่นทั้งตัว (generalized erythematous rash)	1. ไม่รุนแรง ได้แก่ คัน ไม่มีผื่น 2. ชนิดรุนแรง ได้แก่ คัน ร่วมกับผื่น โดยอาจมีอาการเหล่านี้ร่วมด้วยคือ exfoliative dermatitis, toxic epidermal necrolysis, mucous membrane involvement, ความดันโลหิตต่ำ	1. ไม่รุนแรง ได้แก่ flushing และ/หรือคัน โดยอาจมีหรือไม่มีผื่น 2. ชนิดรุนแรงปานกลาง/รุนแรงมาก ได้แก่ hives (raised, itchy rash) โดยอาจมีไข้ร่วมด้วย	1. ไม่รุนแรง ได้แก่ ผื่นบริเวณไม่กว้าง 2. generalized erythematous rash (รวมกรณีที่มีไข้และแผลที่เชื่อบุด้วย) 3. Petichial rash จะบ่งบอกภาวะ thrombocytopenia จากยา rifampicin	1. ไม่รุนแรง ได้แก่ คัน โดยไม่มีผื่น 2. ชนิดรุนแรง ได้แก่ ผื่นแดงทั่วร่างกาย ร่วมกับมีไข้ และมีแผลตามเชื่อบุ	1. ไม่รุนแรง ได้แก่ คันและไม่มีผื่น หรือ คันและมีผื่นเล็กน้อย 2. คันร่วมกับผื่นชนิดปานกลางหรือรุนแรง เช่น ความผิดปกติของเชื่อบุ ความดันโลหิตต่ำ หรือมีภาวะโรคที่รุนแรง	1. ไม่รุนแรง ได้แก่ คันแต่ไม่มีผื่น หรือ ผื่นชนิด MP rash และ pruritus 2. รุนแรง ได้แก่ ลมพิษ

ข้อ	แนวทาง 1 (Thai NTP, 2551)	แนวทาง 2 (TB/HIV, 2004)	แนวทาง 3 (Philadelphia 1998)	แนวทาง 4 (ATS 2003)	แนวทาง 5 (WHO 2009)	แนวทาง 6 (Toman's, 2004)	แนวทาง 7 (South Africa, 2009)
2	การจัดการผื่นแพ้ยา						
	2.1 กรณีอาการไม่รุนแรง						
	1. ไม่ต้องหยุดยาด้านวัณโรค 2. ให้ยาด้านฮิสตามีน และอาจให้ calamine ทาผื่นร่วมด้วย 3. ถ้าเป็นมากให้สเตียรอยด์ชนิดทา	1. ไม่ต้องหยุดยาด้านวัณโรค 2. ให้ยาด้านฮิสตามีน 3. ติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด	1. ไม่ต้องหยุดยาด้านวัณโรค 2. ให้ยาด้านฮิสตามีน	1. ไม่ต้องหยุดยาด้านวัณโรค 2. ให้ยาด้านฮิสตามีน	1. ไม่ต้องหยุดยาด้านวัณโรค 2. ให้ยาด้านฮิสตามีน 3. ให้ยาทาเพื่อความชุ่มชื้นแก่ผิวหนัง 4. ติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด	1. ไม่ต้องหยุดยาด้านวัณโรค 2. ให้ยาด้านฮิสตามีน 3. ติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด	ให้ยาด้านฮิสตามีนหรือสเตียรอยด์ ไม่ต้องหยุดยา TB

ข้อ	แนวทาง 1 (Thai NTP, 2551)	แนวทาง 2 (TB/HIV, 2004)	แนวทาง 3 (Philadelphia 1998)	แนวทาง 4 (ATS 2003)	แนวทาง 5 (WHO 2009)	แนวทาง 6 (Toman's, 2004)	แนวทาง 7 (South Africa, 2009)
2	การจัดการฝิ่นแพ้ยา (ต่อ)						
	2.2. กรณีอาการรุนแรง						
	1. หยุดยา TB ทุกตัว รอนจนฝิ่นหายจึงให้ ยากลับเข้าไปใหม่ (re-challenge)	1. หยุดยา TB ทุกตัว รอนจนฝิ่นหาย จึง re- challenge 2. กรณีฝิ่นรุนแรงมาก ต้องให้ยากลุ่ม สเตียร รอยด์ชนิด รับประทานหรือฉีด 3. ให้ intravenous fluids	1.หยุดยา TB ทุกตัว รอนจนฝิ่นหาย จึง re- challenge 2. หาสาเหตุอื่นของ ฝิ่นเช่น การติดเชื้อ ไวรัส (Ebstein-Barr และ Herpes Simplex)	1. generalized erythematous rash ให้หยุดยา TB ทุก ตัวทันที 2. Petichial rash ให้ ตรวจนับเกล็ดเลือด หากมีระดับต่ำให้ หยุดยา rifampicin และติดตามปริมาณ เกล็ดเลือดจนเข้าสู่ ระดับปกติ	หยุดยา TB ทุกตัว รอนจนฝิ่นหาย	1. หยุดยา TB ทุก ตัวรอนจนฝิ่นหาย 2. ให้ยา corticosteroids ในกรณีที่มีอาการ รุนแรง	หยุดยา TB ทุกตัวรอน จนฝิ่นหายจึง re-challenge

ข้อ	แนวทาง 1 (Thai NTP, 2551)	แนวทาง 2 (TB/HIV, 2004)	แนวทาง 3 (Philadelphia 1998)	แนวทาง 4 (ATS 2003)	แนวทาง 5 (WHO 2009)	แนวทาง 6 (Toman's, 2004)	แนวทาง 7 (South Africa, 2009)
3	การให้การรักษาล้างเกิดขึ้น หรือ ระหว่างหยุดยา						
	<p>1. ยาด้านฮีสตามีน คือ Chlorpheniramine ชนิดรับประทาน</p> <p>2. ยาสเตียรอยด์ ชนิดทา คือ 0.1% TA cream</p> <p>3. กรณีอาการรุนแรง แนะนำให้ใช้ prednisolone ประมาณ 2-3 สัปดาห์</p>	<p>1. ไม่ระบุชนิดยาด้านฮีสตามีน</p> <p>2. สเตียรอยด์ชนิดรับประทาน แนะนำ prednisolone 60 mg ต่อวัน</p> <p>3. ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานได้ ให้ intravenous hydrocortisone 100-200 mg ต่อวัน</p>	<p>แนะนำยาด้านฮีสตามีน ได้แก่ diphenhydramine 25 mg ทุก 4-6 ชั่วโมง, chlorpheniramine 4 mg ทุก 4-6 ชั่วโมง</p>	<p>ให้ยารักษาตามอาการไม่ได้ระบุชนิดยา</p>	-	<p>1. ไม่ระบุชนิดยาด้านฮีสตามีน</p> <p>2. Corticosteroid ที่แนะนำคือ prednisolone ขนาด 40-60 mg ต่อวัน ทุกวัน จนอาการผู้ป่วยดีขึ้น และค่อยๆลดขนาดยาตามการตอบสนองของผู้ป่วย</p>	<p>ยาด้านฮีสตามีน คือ diphenhydramine รับประทาน หรือนิด 25-50 mg.</p>

ข้อ	แนวทาง 1 (Thai NTP, 2551)	แนวทาง 2 (TB/HIV, 2004)	แนวทาง 3 (Philadelphia 1998)	แนวทาง 4 (ATS 2003)	แนวทาง 5 (WHO 2009)	แนวทาง 6 (Toman's, 2004)	แนวทาง 7 (South Africa, 2009)
4	ยาต้านวัณโรคที่ให้ระหว่างหยุดยาเดิม						
	ในกรณีที่ผู้ป่วย เสมหะเป็นบวกและ มีอาการทางวัณโรค ก่อนข้างรุนแรง ควรพิจารณาให้ยา ต้าน วัณโรคตัวอื่น ที่ไม่เคยได้รับมา ก่อนอย่างน้อย 3 ตัว (ไม่ระบุว่าจะ ได้รับยาชนิดใด)	ในกรณีที่ผู้ป่วยมี อาการของวัณโรคที่ รุนแรง ควรให้ยาต้าน วัณโรคตัวอื่นที่ไม่เคย ได้รับมาก่อน 2 ตัว (ไม่ระบุชนิดยา) จนกว่าฝิ่นจะหาย	ไม่ได้รับ	ในกรณีที่ผู้ป่วยมี อาการของวัณโรคที่ รุนแรง ควรได้รับยา ต้าน วัณโรครุ่นที่ 2 อย่างน้อย 3 ชนิด (เช่นกลุ่ม aminoglycoside และ ยาชนิด รับประทาน 2 ชนิด)	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ
5	การให้ยาต้านวัณโรคที่หยุดกลับเข้าไปใหม่ (rechallenge)						
	ให้ยาทีละ 1 ตัว	ให้ยาทีละ 1 ตัว	ให้ยาทีละ 1 ตัว	ให้ยาทีละ 1 ตัว	ให้ยาทีละ 1 ตัว	ให้ยาทีละ 1 ตัว	ให้ยาทีละ 1 ตัว

ข้อ	แนวทาง 1 (Thai NTP, 2551)	แนวทาง 2 (TB/HIV, 2004)	แนวทาง 3 (Philadelphia 1998)	แนวทาง 4 (ATS 2003)	แนวทาง 5 (WHO 2009)	แนวทาง 6 (Toman's, 2004)	แนวทาง 7 (South Africa, 2009)
6	ลำดับการให้ยากลับเข้าไปใหม่และขนาดยาของยาแต่ละชนิด						
	<p>1. เริ่มด้วย E ตามด้วย R->H->Z ตามลำดับ โดยให้ตัวละ 2-3 วัน</p> <p>2. เริ่มต้นด้วยยาขนาดต่ำก่อนและเพิ่มเป็นขนาดปกติในวันต่อไป</p> <p>3 หากเกิดผื่นหลังจากได้รับยาตัวใดเป็นตัวสุดท้ายให้หยุดยาด้านนั้น</p>	<p>1. เริ่มด้วยยาที่มีโอกาสทำให้เกิดผื่นน้อยที่สุดคือ H ตามด้วย R->Z->E->S ตามลำดับ</p> <p>2. เริ่มต้นด้วยยาขนาดต่ำก่อนและเพิ่มเป็นขนาดปกติภายใน 3 วัน</p> <p>3. ในขณะที่ re-challenge ควรให้ยาต้านวัณโรคที่ไม่เคยได้รับมาก่อน 2 ชนิด</p> <p>4. ขยายเวลาการได้รับยาต้านวัณโรคให้นานกว่าปกติเนื่องจากจะ</p>	<p>1. เริ่มด้วย H ตามด้วย R->Z->E->S ตามลำดับ (ให้ห่างกันทุก 3 วัน)</p> <p>2. เริ่มต้นด้วยยาขนาดต่ำก่อนและเพิ่มเป็นขนาดปกติในวันต่อไป (เช่น วันที่ 1 H= 50 mg, วันที่ 2 H = 300 mg, วันที่ 3 ให้เท่าวันที่ 2, วันที่ 4 เริ่มให้ R 75 mg)</p> <p>3. ในกรณีที่เป็นผื่นชนิดรุนแรงต้องเริ่มด้วยขนาดยา 1 ใน 10 ของขนาดยาเริ่มต้นที่</p>	<p>1. เริ่มด้วยยาที่มีโอกาสทำให้เกิดผื่นน้อยที่สุดและมีควมสำคัญในการรักษามากที่สุด คือ R ตามด้วย H->E->Z (ให้ห่างกันทุก 2-3 วัน)</p> <p>2. ไม่ได้ระบุขนาดยาเริ่มต้น</p> <p>3 หากเกิดผื่นหลังจากได้รับยาตัวใดเป็นตัวสุดท้ายให้หยุดยาด้านนั้น</p> <p>4. หากได้ยาไป 3 ตัวไม่เกิดผื่น ก็ไม่</p>	<p>H หรือ R แล้วตามด้วยยาที่มีโอกาสทำให้เกิดผื่นน้อยที่สุด โดยเริ่มในขนาดน้อยๆก่อนและเพิ่มขนาดทุก 3 วัน เช่น H ขนาด 50 mg. 3 วัน เพิ่มขนาดทุก 3 วันจนได้ขนาดที่ต้องการ ทำเช่นเดียวกันกับยาตัวอื่น</p>	<p>1. เริ่มด้วยยาที่มีโอกาสทำให้เกิดผื่นน้อย คือ เริ่มด้วย H ตามด้วย R->Z->E</p> <p>2. เริ่มด้วยยาขนาดต่ำ</p> <p>3. เพิ่มขนาดยาจนได้ขนาดยาปกติ (ขนาดยาจะเพิ่มขึ้นจนได้ขนาดยาปกติภายใน 3 วัน)</p> <p>4. ในกรณีที่เป็ผื่นชนิดรุนแรงต้องเริ่มด้วยยา</p>	<p>H->R->Z->E->S ให้ยาแต่ละตัวในเวลา 3 วัน</p>

ข้อ	แนวทาง 1 (Thai NTP, 2551)	แนวทาง 2 (TB/HIV, 2004)	แนวทาง 3 (Philadelphia 1998)	แนวทาง 4 (ATS 2003)	แนวทาง 5 (WHO 2009)	แนวทาง 6 (Toman's, 2004)	แนวทาง 7 (South Africa, 2009)
6	ลำดับการให้ยากลับเข้าไปใหม่และขนาดยาของยาแต่ละชนิด (ต่อ)						
		ช่วยลดโอกาสเกิด recurrence 5. เมื่อเริ่มต้นให้ยาใหม่อีกครั้งให้เริ่มต้นนับระยะเวลาการรักษาใหม่	แนะนำ 4. หากเกิดผื่นหลังจากได้รับยาตัวใดเป็นตัวสุดท้ายให้หยุดยาตัวนั้น	ต้องให้ยาตัวที่ 4		ขนาดต่ำกว่าขนาดที่แนะนำเริ่มต้น	

ภาคผนวก จ

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยของโรงพยาบาล

ทำที่.....

วันที่.....เดือน.....พ.ศ. 2554

ข้าพเจ้า.....ผู้อำนวยการ โรงพยาบาล.....

อำเภอ.....จังหวัด.....เป็นตัวแทนของโรงพยาบาลที่เข้าร่วม

โครงการวิจัย ขอทำหนังสือนี้ให้ไว้ต่อผู้วิจัยเพื่อเป็นหลักฐานแสดงว่า

ข้อ 1. โรงพยาบาลได้รับทราบโครงการวิจัย เรื่อง การจัดการอาหารไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจาก
ยาต้านวัณโรคกับผลการรักษาหายขาด

ข้อ 2. โรงพยาบาลยินดีเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจและพร้อมจะให้ความร่วมมือใน
การวิจัย

ข้อ 3. ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัยและรายละเอียด
โครงการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัยโดยละเอียดแล้ว

ข้อ 4. ข้าพเจ้าได้รับการรับรองจากผู้วิจัยว่า จะเก็บข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
เป็นความลับ การนำเสนอผลการวิจัยจะไม่ระบุชื่อผู้ป่วย ชื่อ โรงพยาบาล และจะนำเสนอข้อมูลเป็น
ลักษณะของกลุ่มหรือภาพรวมเท่านั้น

ข้อ 5. ข้าพเจ้าได้รับทราบว่าสิทธิจะบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิก
การร่วมโครงการวิจัยจะไม่มีผลกระทบต่อโรงพยาบาลแต่อย่างใด

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจข้อความตามหนังสือนี้โดยตลอดแล้ว เห็นว่าถูกต้องตามเจตนา
ของข้าพเจ้า จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญ

ลงชื่อ.....ผู้อำนวยการโรงพยาบาล

(.....)

ภาคผนวก จ

ใบเชิญชวนเข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการ อุบัติการณ์และการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาต้านวัณโรค

คณะผู้ดำเนินการวิจัยและสังกัด

เภสัชกรหญิงวิลาวัณย์ ทองเรือง อาจารย์ประจำภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัช - ศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์, แพทย์หญิงเพชรวรรณ พิงรัมย์ ผู้อำนวยการศูนย์วัณโรคที่ 12 จ.ยะลา แพทย์หญิงจินดา พุทธิยาสถาพร โรงพยาบาลศูนย์ยะลา จ.ยะลา และเภสัชกรหญิงชานิดา กาญจนประคิษฐ โรงพยาบาลเชียรใหญ่ จ.นครศรีธรรมราช

เรียน ท่านผู้อ่านที่นับถือ

คณะผู้วิจัยขอเชิญท่านเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยข้างต้น เพื่อประกอบการตัดสินใจของท่าน โดยคณะผู้วิจัยขอให้ข้อมูลเกี่ยวกับโครงการวิจัยนี้กับท่าน ขอให้ท่านใช้เวลาอ่านและทำความเข้าใจรายละเอียดตามเอกสารที่ท่านได้รับจำนวน 2 หน้านี้ ถ้าท่านไม่เข้าใจหรือสงสัยประการใด ท่านสามารถซักถามผู้วิจัย/ผู้ที่ให้ข้อมูลแก่ท่านได้อย่างเต็มที่ ไม่ต้องเกรงใจ และถ้าท่านสมัครใจเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอให้ท่านลงชื่อในใบสมัครใจ

คณะผู้วิจัยใคร่ขอเล่าถึงโครงการวิจัยที่กำลังทำอยู่ และขอเชิญชวนเข้าร่วมในโครงการนี้ โดยในปัจจุบันแนวทางในการรักษาวัณโรค ได้กำหนดให้ผู้ป่วยวัณโรคต้องได้รับยาต้านวัณโรคหลายชนิดร่วมกัน เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาวัณโรค ซึ่งยาต้านวัณโรคดังกล่าว อาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงได้หลายชนิด เช่น เกิดภาวะตับอักเสบ เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน การเกิดผื่นแพ้ยา เป็นต้น ซึ่งอาการข้างเคียงดังกล่าว หากได้รับการดูแลอย่างเหมาะสม และทันที่ทั้งที่จะช่วยลดความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อต้องการทราบข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดผื่นแพ้ยาจากยาที่ใช้รักษาวัณโรค ลักษณะของผื่น การให้การรักษาผื่นแพ้ยา ผลการรักษาผื่นแพ้ยา และผลการรักษาวัณโรค ทั้งนี้หากท่านเข้าร่วมการวิจัยนี้ท่านจะได้รับการติดตามอาการผื่นแพ้ยาจากยารักษาวัณโรคอย่างใกล้ชิด เมื่อการวิจัยดังกล่าวดำเนินการสำเร็จคาดว่าจะมีประโยชน์ในการติดตาม เพื่อระงับการเกิด

ผื่นแพ้ระหว่างที่ผู้ป่วยรักษาวัณโรค เนื่องจากการวิจัยนี้ต้องการผู้ป่วยจำนวนประมาณ 250 คน เข้าร่วมโครงการ คณะผู้วิจัยจึงใคร่ขอเชิญชวนท่านเข้าร่วมโครงการนี้

หากท่านตัดสินใจเข้าร่วมโครงการนี้จะมีขั้นตอนของการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับท่านดังนี้ คือ ผู้วิจัยจะสัมภาษณ์เกี่ยวกับข้อมูลทั่วไปของท่าน และติดตามการเกิดผื่นจากยารักษาวัณโรคโดยท่าน ต้องมารับยาและกินยาต่อหน้าเจ้าหน้าที่ ที่โรงพยาบาลทุกวัน ติดต่อกันเป็นเวลา 2 เดือน หลังจากนั้นท่านจะได้รับยากลับไปกินที่บ้านและมาตามนัดจนครบระยะเวลาการรักษา โดยยารักษาวัณโรคที่ท่านได้รับนั้นจะเป็นการรักษาที่เป็นวิธีมาตรฐาน และในกรณีที่ท่านเกิดผื่นแพ้จากยารักษาวัณโรค ท่านจะได้รับการดูแลตามวิธีของแพทย์ผู้ทำการรักษาประจำตัวท่าน โดยที่ผู้วิจัยจะเก็บและบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาของท่าน ภายหลังจากสิ้นสุดการวิจัย ผู้วิจัยจะนำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์ และนำเสนอในภาพรวม โดยไม่มีการเผยแพร่ข้อมูลรายบุคคล ซึ่งการเข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้เกิดจากความสมัครใจของท่านเท่านั้น และไม่ว่าท่านจะเข้าร่วมโครงการนี้หรือไม่ ท่านจะได้รับการรักษาที่ดีเช่นเดียวกับผู้ป่วยคนอื่นๆ และหากท่านจะถอนตัวออกจากการวิจัยนี้เมื่อใด ท่านก็สามารถกระทำได้อย่างอิสระ

ถ้าท่านมีคำถามใดๆ ก่อนที่จะตัดสินใจเข้าร่วมโครงการนี้ ท่านสามารถซักถามได้ที่ คณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา 90112 โทรศัพท์ 074-213057 หรือ 074-212906, 074-282000 ต่อ 8909, 8934

ขอขอบคุณอย่างสูง
วิลาวัณย์ ทองเรือง
หัวหน้าโครงการวิจัย
(081-540-0399)

ภาคผนวก ข

ใบสมัครใจเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง อุบัติการณ์และการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาต้านวัณโรค

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า (ชื่อ/สกุลตัวบรรจง).....ได้อ่านเอกสาร
ใบเชิญชวนจำนวน 2 หน้า ข้างต้นแล้วและผู้วิจัย / ผู้ให้ข้อมูล (ชื่อ/สกุล ตัวบรรจง).....
ได้อธิบายด้วยวาจาให้ข้าพเจ้าทราบ ถึงวัตถุประสงค์ของโครงการ วิธีการวิจัย ความเสี่ยงที่อาจเกิด
ได้และประโยชน์จากการเข้าร่วมโครงการ ความรับผิดชอบของผู้วิจัยที่มีต่อข้าพเจ้า สิทธิของ
ข้าพเจ้าในฐานะเป็นอาสาสมัคร และข้าพเจ้าได้มีโอกาสซักถามผู้วิจัย / ผู้ให้ข้อมูล จนเป็นที่พอใจ
และเข้าใจดีแล้ว โดยมีพยาน (ชื่อ/สกุล ตัวบรรจง)รับรู้

ข้าพเจ้าเข้าใจดีว่า เมื่อข้าพเจ้าตัดสินใจเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าจะต้อง
ได้รับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาอย่างใกล้ชิด โดยข้าพเจ้าต้องมารับยาและกินยาต่อ
หน้าเจ้าหน้าที่ ที่โรงพยาบาลทุกวัน ติดต่อกันเป็นเวลา 2 เดือน ซึ่งในระหว่างนี้ข้าพเจ้าจะได้รับการ
โทรศัพท์สอบถามอาการร่วมด้วย หลังจากนั้นข้าพเจ้าจะได้รับยกกลับไปกินที่บ้านและมาตามนัด
จนครบระยะเวลาการรักษา การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เป็น ความสมัครใจของข้าพเจ้า และข้าพเจ้า
เข้าใจดีว่าข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะเปลี่ยนใจถอนตัวออกจากโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ โดยที่การถอนตัว
จะไม่มีผลกระทบใดๆ ต่อสิทธิ, การปฏิบัติ และการบริการจากเจ้าหน้าที่ที่ข้าพเจ้าพึงได้รับจากศูนย์
วัณโรคหรือโรงพยาบาล

ถ้าการกระทำของผู้วิจัยไม่เป็นที่ชัดเจน ข้าพเจ้าสามารถแจ้งต่อประธานคณะกรรมการ
พิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะเภสัชศาสตร์ หมายเลขโทรศัพท์ 074 213057 ในวันและเวลา
ราชการ

ข้าพเจ้าขอลงชื่อสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ และผู้วิจัย/ผู้ให้ข้อมูล ได้ให้ใบเชิญชวน
และสำเนาใบสมัครใจนี้ ไว้กับข้าพเจ้าอย่างละ 1 ฉบับ

ลงชื่อ.....ผู้สมัครใจ

ลงชื่อ.....ผู้วิจัย / ผู้ให้ข้อมูล

ลงชื่อ.....พยาน

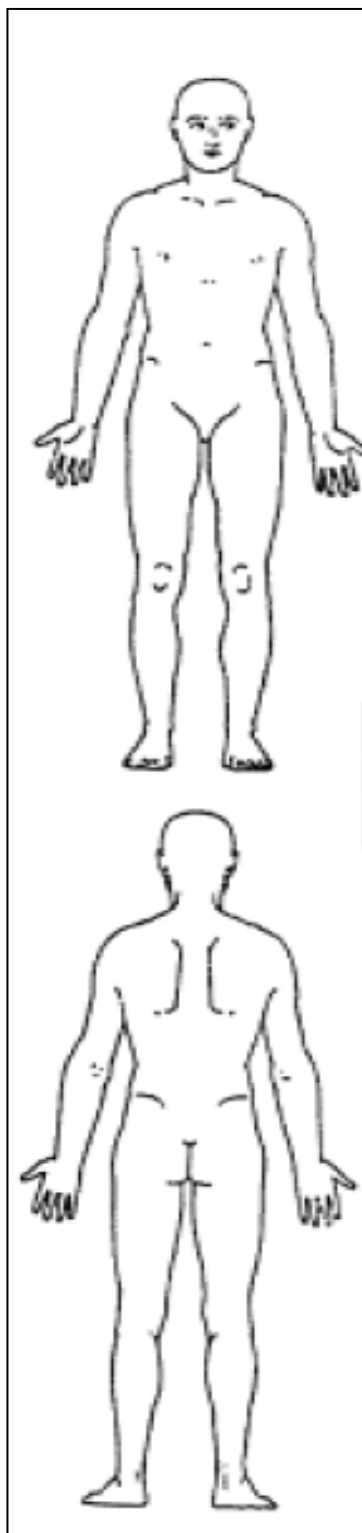
A11	<p>กรณีมีโรคประจำตัว โรคประจำตัวที่มี คือ</p> <p><input type="radio"/> 1. HIV</p> <p><input type="radio"/> 2. DM</p> <p><input type="radio"/> 3. Hypertension</p> <p><input type="radio"/> 4. Allergic rhinitis (น้ำมูกไหลเนื่องจากภูมิแพ้)</p> <p><input type="radio"/> 5. Dermatitis (eczema) (ผิวหนังอักเสบ)</p> <p><input type="radio"/> 6. asthma</p> <p><input type="radio"/> 7. SLE</p> <p><input type="radio"/> 8. Rheumatoid arthritis (RA)</p> <p><input type="radio"/> 9. อื่นๆ (ระบุ.....)</p>	<p>[]</p> <p>[]</p> <p>[]</p> <p>[]</p> <p>[]</p> <p>[]</p> <p>[]</p> <p>[]</p> <p>[]</p>
A12	<p>ประวัติการสัมผัสสารเคมี (สอบถามเกี่ยวกับอาชีพ หรือลักษณะงาน)</p> <p><input type="radio"/> 1. มีประวัติการสัมผัสสารเคมี (ระบุ).....</p> <p><input type="radio"/> 2. ปฏิเสธการสัมผัสสารเคมี</p>	<p>[]</p>
A13	<p>ประวัติการแพ้ยา</p> <p><input type="radio"/> 1. เคยแพ้ยา ระบุยาที่แพ้ 1.อาการแพ้คือ.....</p> <p style="padding-left: 150px;">2.อาการแพ้คือ.....</p> <p style="padding-left: 150px;">3.อาการแพ้คือ.....</p> <p><input type="radio"/> 2. ปฏิเสธแพ้ยา</p>	<p>[]</p>
A14	<p>กรณีผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา, การแพ้ยานั้นได้รับการยืนยันโดย</p> <p><input type="radio"/> 1. แพทย์ และ/หรือ เกสัชกร</p> <p><input type="radio"/> 2. เจ้าหน้าที่สาธารณสุข เช่น พยาบาล เจ้าหน้าที่สถานีอนามัย</p> <p><input type="radio"/> 3. ผู้ป่วยคิดเองว่าแพ้ยา</p> <p><input type="radio"/> 4. อื่นๆ ระบุ.....</p> <p>ในกรณีผู้ป่วยมีบัตรแพ้ยา หรือได้รับการยืนยันการแพ้ยาโดยบุคลากรสาธารณสุข ผลการประเมินการแพ้ยา คือ</p> <p><input type="radio"/> 1. ใ้ช่แน่นอน (certain หรือ definite)</p> <p><input type="radio"/> 2. น่าจะใช่ (probable)</p> <p><input type="radio"/> 3. อาจจะใช่ (possible)</p> <p><input type="radio"/> 4. อื่นๆ.....</p>	<p>[]</p> <p>[]</p>
A15	<p>ประวัติบุคคลในครอบครัวเกิดผื่นแพ้ยา</p> <p><input type="radio"/> 1. มี <input type="radio"/> 2. ไม่มี <input type="radio"/> 3. ไม่ทราบ</p>	<p>[]</p>
A16	<p>บุคคลในครอบครัวที่มีประวัติแพ้ยา คือ (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)</p> <p><input type="radio"/> 1. บิดา <input type="radio"/> 2. มารดา <input type="radio"/> 3. พี่/น้อง <input type="radio"/> 4. ลูก <input type="radio"/> 4. อื่นๆ (ระบุ.....)</p>	<p>[]</p>

A17	ลักษณะผิวหนังของผู้ป่วยก่อนได้รับยาต้านวัณโรค ○ 1. ผิดปกติ ○ 2. ปกติ	[]
A18	กรณีมีลักษณะของผิวหนัง <u>ก่อนเริ่มรักษาวัณโรคผิดปกติ</u> ลักษณะการผิดปกติคือ ○ 2.1 คัน (หากมีอาการคัน กรุณาระบุตำแหน่งที่คันลงในภาพที่แนบ) ○ 2.2 ผื่น (หากมีอาการคัน กรุณาระบุตำแหน่งที่คันลงในภาพที่แนบ) ○ 2.3 โรคผิวหนัง ระบุ (ถ้ามี) ○ 2.4 สีผิวผิดปกติ ระบุ (ถ้ามี) ○ 2.5 อื่นๆ ระบุ.....	[] []
A 19	ผู้ป่วยเกิดความผิดปกติของผิวหนัง (เช่น ผื่น หรือ คัน) ระหว่างการให้ยาต้านวัณโรคหรือไม่ ○ 1. เกิด (ต่อแบบเก็บข้อมูลชุดที่ 2) ○ 2. ไม่เกิด	[]

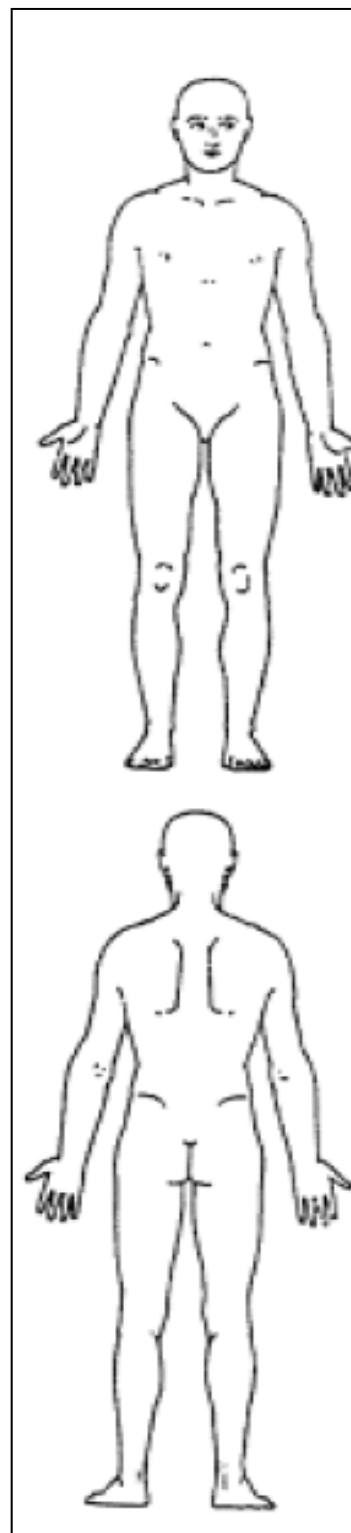
Patient ID [] [] [] [] [] []

แผนภาพตำแหน่งความผิดปกติบนผิวหนัง ชุด 1: ก่อนเริ่มรักษาไวรัสโรค

ระบุตำแหน่งกรณีมีอาการคัน

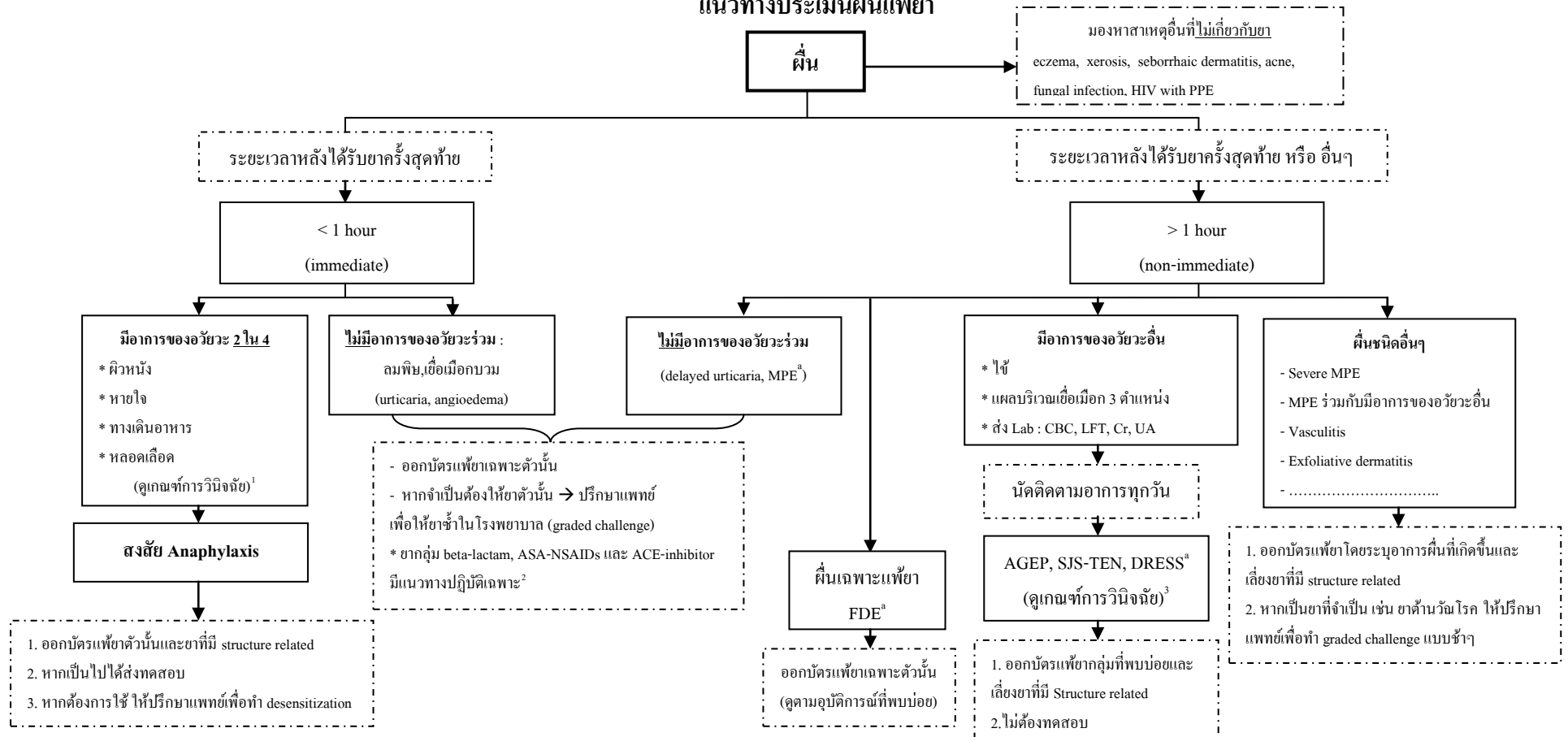


ระบุตำแหน่งกรณีมีผื่น



ภาคผนวก ฅ

แนวทางประเมินผื่นแพ้ยา



หมายเหตุ:

¹หากสงสัย anaphylaxis อ่านเอกสารประกอบเพิ่มเติมได้ที่: Limsuwan T, Demoly P. Acute Symptoms of Drug Hypersensitivity (Urticaria, Angioedema, Anaphylaxis, Anaphylactic shock). *Med Clin N Am.* 2010; 94: 691–710.

² - ยากลุ่ม beta-lactam ควรทำทดสอบทางผิวหนังก่อนให้ยาซ้ำ (ถ้าเป็นไปได้) หรือพิจารณาให้ซ้ำในโรงพยาบาลแบบ graded challenge

- ASA/NSAIDs-urticaria, angioedema หรือ asthma เป็น pseudoallergy ที่เกิดจากฤทธิ์การยับยั้ง COX enzyme ให้เทียบ conventional NSAIDs ทุกตัว และหากจะให้ specific COX-2 inhibitor พิจารณาให้กินยาเม็ดแรกใน โรงพยาบาลและสังเกตอาการ 1-3 ชั่วโมง หากจะให้ NSAIDs อื่น ๆ ต้องส่งทดสอบ กับแพทย์เฉพาะทาง

- ACE-inhibitor-induced angioedema เป็น pseudoallergy ที่มีโอกาสเสียชีวิตจากทางเดินหายใจส่วนบนอุดกั้นได้ หากมีอาการบวมบริเวณทางเดินหายใจส่วนบนเช่น ลิ้น คอหอย หากมีอาการดังกล่าวแนะนำให้เลี่ยง ACE-inhibitor และ Angiotensin-II-receptor antagonist ทุกตัว

³เกณฑ์การวินิจฉัยผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง ดังเอกสารแนบ

^aFDE: Fixed drug eruption, SJS: Stevens-Johnson syndrome, TEN: Toxic epidermal necrolysis, AGEP: Acute generalized exanthematous pustular, MPE : Maculopapular exanthema, DRESS: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms

เกณฑ์การวินิจฉัยผื่นแพ้ยาชนิด Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

Diagnostic criteria for drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) established by a Japanese consensus group เป็นดังนี้

1. Maculopapular rash developing > 3 weeks after start in with a limited number of drugs
2. Prolonged clinical symptoms 2 weeks after discontinuation of the causative drug
3. Fever (> 38 °C)
4. Liver abnormalities (alanine aminotransferase > 100 U L⁻¹)^a
5. Leucocyte abnormalities (at least one present)
 - a. Leucocytosis (> 11 X 10⁹ L⁻¹)
 - b. Atypical lymphocytosis (> 5%)
 - c. Eosinophilia (> 1.5 X 10⁹ L⁻¹)
6. Lymphadenopathy
7. Human herpesvirus 6 reactivation

The diagnosis is confirmed by the presence of the seven criteria above (typical DIHS) or of the five (1~5) (atypical DIHS).

^aThis can be replaced by other organ involvement, such as renal involvement.

Reference

1. Shiohara T., Iijima M., Ikezawa Z. and Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *J Cutan Pathol.* 2001; 28:113-9.

**เกณฑ์การวินิจฉัยผื่นแพ้ยาชนิด Acute generalized exanthematous pustulosis
(AGEP)**

การวินิจฉัยผื่นแพ้ยาชนิด AGEP อาศัยลักษณะผื่นที่จำเพาะ โดย R/O infection ไปแล้ว
ผื่นชนิด AGEP มีลักษณะดังนี้

- 1) an acute pustular eruption
- 2) fever above 38°C
- 3) neutrophilia with or without a mild eosinophilia
- 4) subcorneal or intraepidermal pustules on skin biopsy
- 5) spontaneous resolution in less than 15 days

Reference

1. Sidoroff A., Halevy S., Bavinck JM and et al. Acute generalized exanthematous pustulosis a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001; 28:113-9.

เอกสารแนบ

**เกณฑ์การวินิจฉัยผื่นแพ้ชนิด Stevens - Johnson syndrome (SJS) และ
Toxic epidermal necrolysis (TEN)**

เกณฑ์การวินิจฉัยผื่นแพ้ชนิด SJS และ TEN อาศัยอาการแสดงทางคลินิก ซึ่งแยกความแตกต่างของผื่นแต่ละชนิดโดยอาศัยอาการทางคลินิก 3 อย่างตาม pattern of individual skin lesions, distribution of lesion, and maximum extent of detachment of the epidermis during the course of the disease ดังนี้

	Pattern of lesion	Distribution	Extent of blisters/ detachment,%
Erythema multiforme majus (EMM)	Typical targets, raised atypical targets	Localized (acral)	< 10
Stevens-Johnson syndrome (SJS)	Blisters on macule, flat atypical targets	Widespread	< 10
Overlap SJS-TEN	Blisters on macule, flat atypical targets	Widespread	10-29
Toxic epidermal necrolysis (TEN) with “spots”	Blisters on macule, flat atypical targets	Widespread	≥ 30
TEN without “spots”	No discrete lesion, large erythematous areas	Widespread	≥ 10

Reference

1. Auquier-Dunant A., Mockenhaupt M., Naldi L. and et al. Correlations between clinical patterns and causes of Erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 1019-1024.

ภาคผนวก ญ

แบบเก็บข้อมูลชุดที่ 2 (เฉพาะผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติทางผิวหนัง)

C. ลักษณะความผิดปกติทางผิวหนังที่พบระหว่างการให้ยาต้านวัณโรค

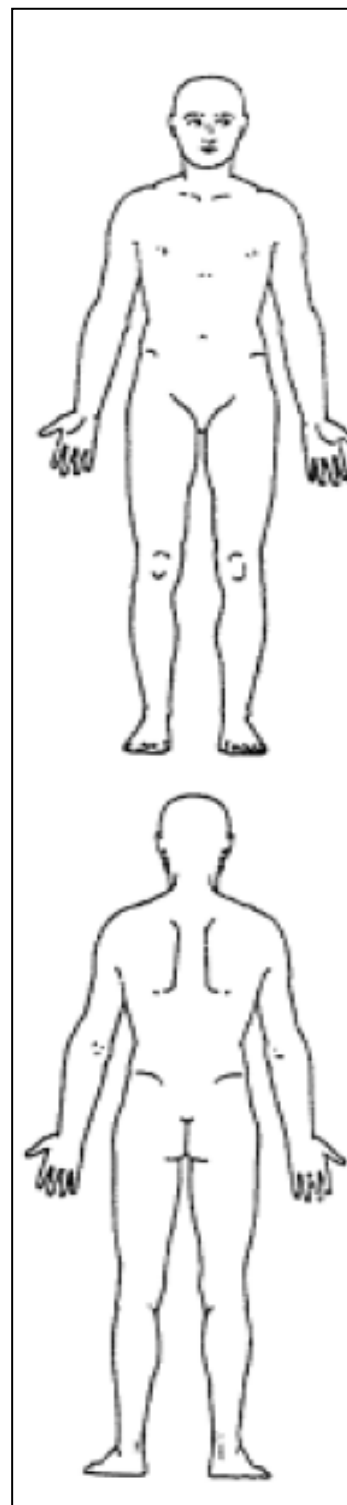
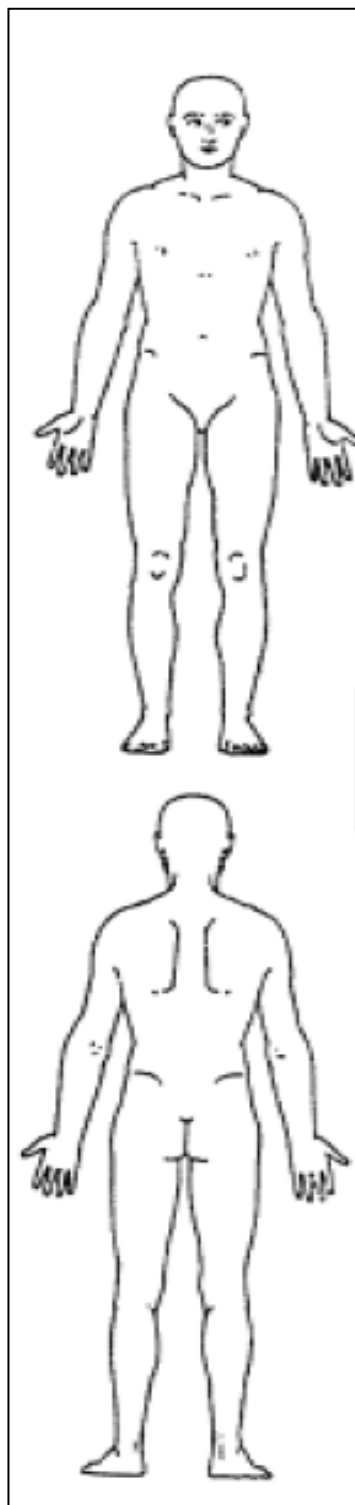
Patient ID [] [] [] [] [] []

C1	ลักษณะความผิดปกติทางผิวหนัง (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ) <input type="radio"/> 1. คัน (วัน/เดือน/ปี ที่ตรวจพบ...../...../.....) <input type="radio"/> 2. ผื่น (วัน/เดือน/ปี ที่ตรวจพบ...../...../.....)	[]
C2	เฉพาะกรณีมีอาการคัน, บริเวณที่เกิดอาการคันคือ <input type="radio"/> 1. ทั่วร่างกาย <input type="radio"/> 2. เฉพาะที่ (ระบุตำแหน่งที่คันลงในภาพ หน้า 3) <input type="radio"/> บริเวณใบหน้า <input type="radio"/> บริเวณลำตัว <input type="radio"/> บริเวณแขน/ขา <input type="radio"/> อื่นๆ ระบุ.....	[] []
C3	เฉพาะกรณีมีผื่น, บริเวณที่เกิดผื่นคือ <input type="radio"/> 1. ทั่วร่างกาย <input type="radio"/> 2. เฉพาะที่ (ระบุตำแหน่งที่เกิดผื่นลงในภาพหน้า 3 และถ่ายภาพผื่นของผู้ป่วยตามเทคนิค หน้า 4) <input type="radio"/> บริเวณใบหน้า <input type="radio"/> บริเวณลำตัว <input type="radio"/> บริเวณแขน/ขา <input type="radio"/> อื่นๆ ระบุ.....	[] []
C4	เฉพาะกรณีมีผื่น, ชนิดผื่นที่เกิดคือ (ระยะเวลาหลังกินยามือสุดท้ายจนเกิดผื่น) <input type="radio"/> immediate (เกิดผื่นหลังจากกินยามือสุดท้าย < 1 ชั่วโมง) <input type="radio"/> non-immediate (เกิดผื่นหลังจากกินยามือสุดท้าย > 1 ชั่วโมง)	[]
C5	เฉพาะกรณีมีผื่นแบบ immediate type ลักษณะผื่นเป็นแบบ <input type="radio"/> ไม่เกิด anaphylaxis <input type="radio"/> เกิด anaphylaxis โดยมีผลการตรวจร่างกายอื่นๆร่วมด้วยคือ <input type="radio"/> 1. หายใจขัด/แน่นหน้าอก/จุก/ลิ้นบวม/Oxygen sat.drop <input type="radio"/> 2. คลื่นไส้/อาเจียน/ปวดท้อง/ท้องเดิน <input type="radio"/> 3. ความดันโลหิต.....mmHg	[] []
C6	เฉพาะกรณีมีผื่นแบบ non-immediate type, ผลการตรวจร่างกายอื่นพบว่า 1. ไข้ <input type="checkbox"/> 1. ไม่มี <input type="checkbox"/> 2. มี (อุณหภูมิ.....°C, วัน/เดือน/ปี ที่เริ่มมีไข้...../...../.....) 2. แผลบริเวณเชื้อเมือก <input type="checkbox"/> 1. ไม่มี <input type="checkbox"/> 2. มี (วัน/เดือน/ปี ที่ตรวจพบ...../...../.....) <input type="radio"/> เชื้อบูตา <input type="radio"/> ช่องปาก <input type="radio"/> อวัยวะเพศ	[] [] []
C7	เฉพาะกรณีมีผื่นแบบ non-immediate type, ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ 1. CBC - WBC =(ค่าปกติ 5-10 x 10 ³ /uL) <input type="radio"/> 1. ปกติ <input type="radio"/> 2. ผิดปกติ [] - Lymphocytes =(ค่าปกติ 20-50%) <input type="radio"/> 1. ปกติ <input type="radio"/> 2. ผิดปกติ [] - Eosinophil =(ค่าปกติ 1-3%) <input type="radio"/> 1. ปกติ <input type="radio"/> 2. ผิดปกติ []	[] [] []

Patient ID [] [] [] [] [] []

แผนภาพตำแหน่งความผิดปกติบนผิวหนัง ชุด 2: ระหว่างการรักษาวัณโรค

ระบุตำแหน่งกรณีมีอาการคัน ระบุตำแหน่งกรณีมีผื่น



ภาคผนวก ก

แบบประเมินความสัมพันธ์ของยาหรือผลิตภัณฑ์กับอาการไม่พึงประสงค์ (WHO criteria)

- Certain (ใช่แน่นอน):** กรณีที่อาการไม่พึงประสงค์ (อาการทางคลินิกรวมทั้งผลที่ผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ) มีลักษณะดังนี้
1. เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาที่สอดคล้องกับการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ยา) และ
 2. ไม่สามารถอธิบายได้ด้วยโรคที่เป็นอยู่ หรือ ยา หรือ สารเคมีอื่นๆ ที่ใช้ร่วม และ
 3. เมื่อหยุดใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ยา) แล้วอาการไม่พึงประสงค์ดีขึ้น หรือหายจากอาการนั้นอย่างเห็นได้ชัด และ
 4. หากมีการใช้ยานั้นซ้ำอีกครั้ง จะต้องเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถอธิบายได้ด้วยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหรือเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ปรากฏเห็นชัด
- Probable (น่าจะใช่):** กรณีที่อาการไม่พึงประสงค์ (อาการทางคลินิกรวมทั้งผลที่ผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ) มีลักษณะดังนี้
1. เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาที่สอดคล้องกับการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ยา) และ
 2. ไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับโรคที่เป็นอยู่ หรือ ยา หรือ สารเคมีอื่นๆ ที่ใช้ร่วม และ
 3. เมื่อหยุดใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ยา) แล้วอาการไม่พึงประสงค์ดีขึ้น หรือหายจากอาการนั้น แต่
 4. อาจไม่มีข้อมูลของการใช้ซ้ำอีก
- Possible (อาจจะใช่):** กรณีที่อาการไม่พึงประสงค์ (อาการทางคลินิกรวมทั้งผลที่ผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ) มีลักษณะดังนี้
1. เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาที่สอดคล้องกับการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ยา) และ
 2. อาจสามารถอธิบายด้วยโรคที่เป็นอยู่ หรือ ยา หรือ สารเคมีอื่นๆ ที่ใช้ร่วม และ
 3. ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการหยุดใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ยา) หรือมีแต่ข้อมูลไม่สมบูรณ์
- Unlikely (สงสัย):** กรณีที่อาการไม่พึงประสงค์ (อาการทางคลินิกรวมทั้งผลที่ผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ) มีลักษณะดังนี้
1. เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่ไม่สอดคล้องกับระยะเวลาการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ยา) และ
 2. ไม่สามารถอธิบายด้วยโรคที่เป็นอยู่ หรือ ยา หรือ สารเคมีอื่นๆ ที่ใช้ร่วม ได้อย่างชัดเจน