

# อาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค และความไม่สำเร็จในการรักษา

วิลาวณีย์ ทองเรือง<sup>1\*</sup>, ณัฐนิช กสิณวัฒน์<sup>2</sup>, นนทกานต์ ลิ้มเจริญ<sup>2</sup> และ เกตุวดี หนูรัตน์แก้ว<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

<sup>2</sup> นักศึกษาเภสัชศาสตร์ชั้นปีที่ 5 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ (ขณะดำเนินการวิจัย)

\* Corresponding author: wilawan.t@psu.ac.th

## บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาชนิดและอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างใช้ยาต้านวัณโรค การหยุดยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ ความสำเร็จในการรักษาวัณโรค (รักษาหายขาดและรักษาครบ) และเปรียบเทียบความไม่สำเร็จในการรักษาวัณโรคระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค **วิธีการศึกษา:** รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก และ TB treatment card โดยตัวอย่างเป็นผู้ป่วยอายุมากกว่า 15 ปี ที่วินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคทุกประเภทในระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2548 ถึง 31 ธันวาคม 2548 จากโรงพยาบาลขนาดใหญ่ 2 แห่งในจังหวัดสงขลา จำนวน 500 ราย **ผลการศึกษา:** อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด คือ ความผิดปกติต่อผิวหนัง เช่น คันหรือผื่นคัน (ร้อยละ 15) ตามด้วยตับอักเสบ (ร้อยละ 9) และคลื่นไส้/อาเจียน (ร้อยละ 8) นอกจากนี้ พบผู้ป่วยต้องหยุดยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 48 ราย โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้หยุดยามากที่สุด คือ ความผิดปกติต่อการมองเห็น (ร้อยละ 60) ตามด้วยตับอักเสบ (ร้อยละ 37) พิษต่อหู (ร้อยละ 25) และความผิดปกติต่อผิวหนัง (ร้อยละ 23) พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่รักษาสำเร็จ (ร้อยละ 70) โดยอัตราการรักษาไม่สำเร็จในผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ คือ ร้อยละ 30.8 มากกว่าที่พบในผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ 20.2) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.01$ ) โดยผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์มีโอกาสรักษาไม่สำเร็จมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ถึง 1.8 เท่า (crude OR = 1.8; 95% CI: 1.2 - 2.7) **สรุป:** ผู้ป่วยที่ประสบอาการไม่พึงประสงค์มีอัตราการรักษาไม่สำเร็จสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ แต่อัตราการรักษาสำเร็จของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มยังต่ำกว่าเป้าหมายขององค์การอนามัยโลก ดังนั้นควรมีการวางแผนดูแลผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาสม่ำเสมอและเพิ่มอัตราการรักษาสำเร็จต่อไป

**คำสำคัญ:** วัณโรค, อาการไม่พึงประสงค์, ความสำเร็จในการรักษา

*Thai Pharm Health Sci J 2008;4(1):46-51*<sup>§</sup>

## บทนำ

วัณโรคเป็นโรคติดต่อเรื้อรังที่ยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุข ในปัจจุบัน จากรายงานองค์การอนามัยโลกปี พ.ศ. 2551<sup>1</sup> จัดให้ประเทศไทยอยู่ในอันดับที่ 17 จากทั้งหมด 22 ประเทศทั่วโลกที่เป็นประเทศที่มีภาระโรควัณโรคระดับสูง (high-burden countries) และจากรายงานดังกล่าว พบว่าในปี พ.ศ. 2549 ประเทศไทยมีค่าประมาณอุบัติการณ์ (estimated incidence) ของวัณโรคทุกประเภทและวัณโรคปอดเสมหะบวกเท่ากับ 142 และ 62 รายต่อประชากร 100,000 คนต่อปีตามลำดับ

นอกจากนี้ ผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรคของ cohort 2548<sup>†</sup> ซึ่งหมายถึง ข้อมูลการรักษากลุ่มผู้ป่วยวัณโรคระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2547 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2548 ของโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุขทั่วประเทศ พบว่ามีอัตราการรักษาสำเร็จ (success rate) เพียงร้อยละ 75 ซึ่งถือว่าต่ำกว่าเป้าหมายขององค์การอนามัยโลกที่กำหนดไว้ที่ร้อยละ 85

วัณโรคเป็นโรคที่สามารถรักษาให้หายขาดได้หากผู้ป่วยได้รับสูตรยาต้านวัณโรคที่เหมาะสมและรับประทานยา

<sup>§</sup> 14<sup>th</sup> year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

<sup>†</sup> คำว่า cohort ตามด้วยปีนั้น นิยามโดยองค์การอนามัยโลก

ติดต่อกันอย่างสม่ำเสมอ Vasankari และคณะ<sup>2</sup> รายงานว่า ความสม่ำเสมอในการรักษาเป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งที่กำหนดความสำเร็จในการรักษา อย่างไรก็ตาม การรักษาวินิจฉัยนั้นผู้ป่วยต้องรับประทานยาต้านวัณโรคอย่างน้อย 4 ชนิดร่วมกันได้แก่ isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol และต้องรับประทานติดต่อกันเป็นเวลานานอย่างน้อย 6 เดือน<sup>3</sup> ซึ่งการรับประทานยาหลายชนิดร่วมกันมีโอกาสนำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้<sup>4,5</sup> และการรับประทานยาไม่สม่ำเสมอนี้ นอกจากจะทำให้การรักษาล้มเหลวแล้ว<sup>6</sup> ยังมีส่วนทำให้เกิดการพัฒนาการดื้อยาของเชื้อวัณโรคอีกด้วย<sup>7,8</sup> อย่างไรก็ตาม อาการไม่พึงประสงค์เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดยา โดยมีรายงานจากประเทศอินเดียว่าสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดยานั้น เนื่องจากไม่สามารถทนอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นได้<sup>9</sup>

ในประเทศไทยมีรายงานว่าผู้ป่วยวัณโรคเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรคประมาณร้อยละ 29 - 53<sup>10-13</sup> Lertmaharit และคณะ<sup>14</sup> ได้ศึกษาเกี่ยวกับความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยวัณโรคชาวไทยพบว่าร้อยละ 66 ของผู้ป่วยมีความร่วมมือในการรักษาในระดับดีเยี่ยม (excellent compliance) และพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อความร่วมมือในการรักษา คือ เพศ โดยพบว่าเพศหญิงร่วมมือในการรักษามากกว่าเพศชาย อย่างไรก็ตาม ในประเทศไทยยังขาดข้อมูลเกี่ยวกับชนิดของอาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยาและความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากับความสำเร็จในการรักษาของผู้ป่วยโดยเฉพาะในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ เช่น โรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลทั่วไปของภาคใต้

ดังนั้นการศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาชนิดและอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการให้ยาต้านวัณโรค สัดส่วนของผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาด้านวัณโรคเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ และเปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยที่รักษาไม่สำเร็จระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งผลการศึกษานี้อาจใช้เป็นแนวทางในการวางแผนดูแลผู้ป่วยให้ได้รับยาอย่างสม่ำเสมอและรักษาสำเร็จตามเป้าหมายที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลกต่อไป

## วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบตัดขวาง (cross-sectional study) โดยข้อมูลทั้งหมดได้จากการทบทวนบันทึกประวัติของผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก และ TB treatment card ซึ่งคลินิกวัณโรคของโรงพยาบาลในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข

ทุกแห่งได้จัดทำ TB treatment card ตามที่กำหนดโดยกรมควบคุมโรค โดยในการศึกษานี้ ตัวอย่างคือผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคทุกประเภททั้งวัณโรคปอดและวัณโรคนอกปอด ซึ่งเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ (โรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลทั่วไป) สังกัดกระทรวงสาธารณสุข 2 แห่งของจังหวัดสงขลา ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2548 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2548 จำนวนทั้งสิ้น 500 คน โดยต้องเป็นผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป และเป็นผู้ป่วยนอกเท่านั้น ข้อมูลที่รวบรวม ได้แก่ ข้อมูลทั่วไป เช่น เพศ อายุ โรคประจำตัว ข้อมูลเกี่ยวกับการเป็นวัณโรค เช่น ประเภทของผู้ป่วย ซึ่งแบ่งตามแผนงานวัณโรคแห่งชาติ<sup>3</sup> เป็น 5 ประเภท (ผู้ป่วยใหม่ ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ รักษาภายหลังการขาดยามากกว่า 2 เดือน รักษาภายหลังล้มเหลว และผู้ป่วยโอนเข้า) ตำแหน่งของการติดเชื้อวัณโรค (วัณโรคปอด วัณโรคอกปอด และวัณโรคปอดและอกปอด) วันเดือนปีที่เริ่มได้รับยาต้านวัณโรค ข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา เช่น อาการผื่นผดที่พบ วันที่เดือนปีที่เกิดอาการ การหยุดยาด้านวัณโรค และข้อมูลผลการรักษาวัณโรค โดยใช้แบบเก็บข้อมูลที่ได้ออกแบบและปรับปรุงโดยผู้วิจัย และได้นำไปทดลองเก็บข้อมูลก่อนเริ่มการศึกษา

ในการศึกษานี้ แบ่งผลการรักษาวัณโรคตามที่กำหนดโดยแผนงานวัณโรคแห่งชาติ<sup>3</sup> ได้แก่ รักษาหายขาด รักษาครบ รักษาล้มเหลว ขาดการรักษาติดต่อกันอย่างน้อย 2 เดือน นอกจากนี้ ยังเพิ่มชนิดของผลการรักษาวัณโรคอีกประเภทคือ โอนออก เปลี่ยนการวินิจฉัย และตาย สำหรับกรณีผู้ป่วยโอนออกหรือเปลี่ยนการวินิจฉัยจะไม่นำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์กับความไม่สำเร็จในการรักษาเนื่องจากไม่สามารถทราบผลการรักษาที่แท้จริงได้ การกำหนดความสำเร็จในการรักษามีดังนี้ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีผลการรักษาเป็นรักษาหายขาดหรือรักษาครบ จะถือว่ารักษาสำเร็จ ส่วนกรณีที่ผู้ป่วยมีผลการรักษาเป็นรักษาล้มเหลว หรือขาดการรักษาติดต่อกันอย่างน้อย 2 เดือนหรือตาย จะถือว่ารักษาไม่สำเร็จ

ทั้งนี้ การศึกษานี้ให้นิยามความหมายสิ่งที่ศึกษาดังต่อไปนี้ **อาการไม่พึงประสงค์** หมายถึงความผื่นผดใด ๆ ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคและแพทย์ผู้รักษาได้ระบุไว้ในข้อมูลผู้ป่วยว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยไม่จำเป็นต้องระบุว่าเกิดจากยาตัวใด **การรักษาหายขาด (cure)** หมายถึง ผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อวัณโรคจากสารคัดหลั่งด้วยวิธี direct smear เมื่อตอนเริ่มรักษา และได้รับยาต้านวัณโรคอย่างต่อเนื่องจนครบ โดยเมื่อรักษาสิ้นสุดแล้วตรวจไม่พบเชื้อ และ**การรักษาครบ (complete)** หมายถึง ผู้ป่วยได้รับ

ยาต้านวัณโรคครบตามสูตรยาที่ได้วางแผนไว้ตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษา โดยเมื่อสิ้นสุดการรักษาไม่มีผลตรวจเชื้อวัณโรคจากสารคัดหลั่งด้วยวิธี direct smear

การเก็บข้อมูลทำโดยนักศึกษาเภสัชศาสตร์ชั้นปีที่ 5 จำนวน 3 คน (ผู้พิมพ์ที่ 2 - 4) การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการศึกษาวิจัยในมนุษย์ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และได้รับอนุญาตให้ศึกษาวิจัยจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลทั้งสองแห่ง นอกจากนี้ ยังได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยประเภทโครงการนักศึกษาจากมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ด้วย

### การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS version 13.0 สถิติที่ใช้ คือ สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ค่าเฉลี่ย ความถี่ และร้อยละ สถิติที่ใช้เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มและการวิเคราะห์ความสัมพันธ์จะใช้ Chi-square และ crude odds ratio (OR) พร้อมค่า 95% confidence interval (95% CI) โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ  $P$ -value  $< 0.05$

### ผลการศึกษา

ผู้ป่วยวัณโรคจำนวนทั้งหมด 500 รายมีลักษณะต่าง ๆ ดังแสดงในตารางที่ 1 คือ มีอายุตั้งแต่ 17 ปี ถึง 93 ปี โดยมีอายุเฉลี่ย  $44.6 \pm 16.6$  ปี เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง (เพศชายร้อยละ 69.0) อาชีพที่พบมากที่สุด คือ รับจ้าง (ร้อยละ 54.4) รองลงมา คือ งานบ้าน และทำสวน ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ดื่มสุราและสูบบุหรี่มีจำนวนร้อยละ 5.2 และ 12.4 ตามลำดับ นอกจากนี้ มีถึงร้อยละ 49.6 ที่มีโรคอื่นร่วมด้วย ได้แก่ ผู้ป่วย HIV จำนวน 192 ราย (ร้อยละ 38.4) เบาหวานร้อยละ 7.2 และความดันโลหิตสูงจำนวนเล็กน้อย (ร้อยละ 4.8)

ผู้ป่วยจำนวน 37 ราย (ร้อยละ 7.4) มีประวัติแพ้ยาอื่นมาก่อน ซึ่งส่วนใหญ่เป็นกลุ่มยาต้านจุลชีพ เช่น กลุ่มเพนนิซิลิน กลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นวัณโรคปอด (ร้อยละ 69.0) และเป็นผู้ป่วยใหม่ (ร้อยละ 87.8) สูตรยารักษาวัณโรคที่ได้รับมากที่สุดคือ สูตร 1 (2HRZE/4HR) (ร้อยละ 93.8) รองลงมาคือ สูตร 2 (2HRZES/HRZE/5HRE) (ร้อยละ 3.6) นอกเหนือจากยาต้านวัณโรคแล้วพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 62.8 ได้รับยาอื่นร่วมด้วย ซึ่งจำนวนชนิดยาที่ได้รับร่วมด้วยนั้น มีตั้งแต่ 1 ถึง 21 ชนิด ซึ่งมีค่าเฉลี่ยคือ 3.9 ชนิด และค่ามัธยฐานคือ 3 ชนิด

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของตัวอย่างผู้ป่วยวัณโรค

ลักษณะผู้ป่วย	จำนวน (N = 500)	ร้อยละ
อายุ (ปี): ช่วงอายุ	17 – 93	
อายุเฉลี่ย	$44.6 \pm 16.6$	
ค่ามัธยฐาน	40	
เพศ: ชาย	345	69.0
อาชีพ		
รับจ้าง	272	54.4
งานบ้าน	83	16.6
ทำสวน	44	8.8
อื่น ๆ	101	20.2
โรคร่วม		
ความดันโลหิตสูง	24	4.8
เบาหวาน	36	7.2
HIV	192	38.4
มีประวัติแพ้ยา	37	7.4
ตำแหน่งที่เป็นวัณโรค		
ปอด	345	69.0
นอกปอด	139	27.8
ปอดและนอกปอด	16	3.2
ประเภทผู้ป่วยวัณโรค		
ใหม่	439	87.8
กลับเป็นซ้ำ	24	4.8
รักษาภายหลังการขาดยาติดต่อกันอย่างน้อย 2 เดือน	13	2.6
รักษาภายหลังล้มเหลว	5	1.0
โอนเข้า	17	3.4
ไม่บันทึก	2	0.4
สูตรยาที่ได้รับ		
สูตร 1 (2HRZE/4HR)*	469	93.8
สูตร 2 (2HRZES/HRZE/5HRE)*	18	3.6
อื่น ๆ	13	2.6
ยาอื่นที่ได้รับร่วมด้วย: ช่วงจำนวนชนิดยา	1 - 21	
จำนวนชนิดยาเฉลี่ย	3.9	
ค่ามัธยฐาน	3	

\* H = isoniazid, R = rifampicin, Z = pyrazinamide, E = ethambutol, S = streptomycin

### อาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรคและการหยุดยาต้านวัณโรค

ในผู้ป่วยวัณโรคจำนวน 500 ราย มีผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์อย่างใดอย่างหนึ่งจำนวน 183 ราย คิดเป็นร้อยละ 36.6 ซึ่งชนิดและสัดส่วนของอาการไม่พึงประสงค์ที่พบแสดงดังตารางที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด คือ อาการ

ไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจำนวน 73 ราย (ร้อยละ 15.4) ซึ่งมีทั้งอาการที่ไม่รุนแรง เช่น คันและผื่น และอาการรุนแรง เช่น Stevens-Johnson Syndrome (SJS) ซึ่งพบในผู้ป่วย 1 ราย ผู้ป่วยจำนวน 46 ราย (ร้อยละ 9.2) เกิดตับอักเสบ ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยเป็นอันดับ 2 นอกจากนี้ พบอาการคลื่นไส้อาเจียนร้อยละ 8.4 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยที่สุด คือ เบื่ออาหาร (ร้อยละ 0.6) อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในการรักษาในระยะเข้มข้น (intensive phase) คือ ภายใน 2 เดือนแรกของการรักษา โดยพบร้อยละ 53.6

เมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์แล้ว พบว่าผู้ป่วยบางรายต้องหยุดยาต้านไวรัส (48 ราย) โดยร้อยละ 60 ของผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติต่อตาและร้อยละ 37 ของผู้ป่วยตับอักเสบต้องหยุดยาด้านไวรัส ส่วนอาการผิดปกติอื่นๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยา ได้แก่ พิษต่อหู ความผิดปกติต่อผิวหนัง คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ ปวดข้อ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่มีผลทำให้ผู้ป่วยหยุดยาได้แก่ ปวดท้อง เบื่ออาหาร และไข้ โดยรายละเอียดจำนวนผู้ป่วยที่ต้องหยุดยานั้นแสดงในตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดระหว่างการให้ยาด้านไวรัสและหยุดยาด้านไวรัส (N = 500)

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ) ผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาด้านไวรัส
ความผิดปกติต่อผิวหนัง	77 (15.4)	18 (23.3)
ตับอักเสบ	46 (9.2)	17 (36.9)
คลื่นไส้/อาเจียน	42 (8.4)	2 (4.8)
เวียนศีรษะ	25 (5.0)	1 (4.0)
ปวดท้อง	18 (3.6)	0 (0.0)
ปวดข้อ	16 (3.2)	2 (12.5)
ชาปลายมือปลายเท้า	13 (2.6)	0 (0.0)
ความผิดปกติของการมองเห็น	10 (2.0)	6 (60.0)
ไข้	9 (1.8)	0 (0.0)
พิษต่อหู	8 (1.6)	2 (25.0)
เบื่ออาหาร	3 (0.6)	0 (0.0)

### ผลการรักษาไวรัสและและอาการไม่พึงประสงค์

ผลการรักษาไวรัสของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดคือ ผู้ป่วยรักษาหายขาดจำนวน 151 คน (ร้อยละ 30.2) รักษาครบจำนวน 201 คน (ร้อยละ 40.2) และจำนวนเล็กน้อยที่รักษาล้มเหลว (4 ราย หรือร้อยละ 0.8) รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 3 อย่างไรก็ตาม พบผู้ป่วยโอนออกและเปลี่ยนการวินิจฉัยรวมกัน 36 คน ซึ่งผู้ป่วยดังกล่าวนี้ไม่สามารถติดตาม

ผลการรักษาไวรัสได้ ดังนั้นจึงเหลือผู้ป่วยเพียง 464 คนที่นำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างผลการรักษาไวรัสกับอาการไม่พึงประสงค์ จากผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า จากผู้ป่วยรักษาสำเร็จจำนวน 352 คน (ร้อยละ 75.9) และรักษาไม่สำเร็จจำนวน 112 คน (ร้อยละ 24) เมื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของผู้รักษาไม่สำเร็จในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ พบว่าผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จะรักษาไม่สำเร็จร้อยละ 30.8 ส่วนผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จะรักษาไม่สำเร็จเพียงร้อยละ 20.2 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.01$ ) โดยพบว่าผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จะมีโอกาสรักษาไม่สำเร็จมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ถึง 1.8 เท่า โดยมีค่า crude OR เท่ากับ 1.8 (95% CI: 1.2 - 2.7)

**ตารางที่ 3** ผลการรักษาไวรัส

ผลการรักษาไวรัส	จำนวน (N = 500)	ร้อยละ
รักษาหายขาด	151	30.2
รักษาครบ	201	40.2
รักษาล้มเหลว	4	0.8
เสียชีวิต	44	8.8
ขาดการรักษาติดต่อกันอย่างน้อย 2 เดือน	64	12.8
โอนออก	30	6.0
เปลี่ยนการวินิจฉัย	6	1.2

### สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

อาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการให้ยาด้านไวรัสพบประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยทั้งหมด โดยอาการที่พบบ่อยที่สุดคือ ความผิดปกติต่อผิวหนัง เช่น คัน ผื่นคัน ซึ่งพบประมาณร้อยละ 15 รองลงมาคือ ตับอักเสบ คลื่นไส้/อาเจียน เวียนศีรษะ ตามลำดับ ส่วนอาการที่พบน้อยที่สุดคือ เบื่ออาหาร อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 50 เกิดขึ้นในช่วง 2 เดือนแรกของการรักษา นอกจากนี้ อาการผิดปกติเหล่านี้มีผลทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยาด้านไวรัสทั้งแบบชั่วคราวหรือหยุดถาวร ในกรณีหยุดยาด้านไวรัสแบบถาวรมักเกิดจากความผิดปกติที่รุนแรงต่ออวัยวะของร่างกาย ได้แก่ พิษต่อตา พิษต่อตับและพิษต่อหู แต่อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่มีผลทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยาด้านไวรัสเลย ได้แก่ ปวดท้อง ไข้ และเบื่ออาหาร เมื่อพิจารณาผลการรักษาไวรัสเฉพาะผู้ป่วยที่สามารถประเมินผลการรักษาได้นั้น พบผู้ป่วยรักษาไม่สำเร็จประมาณหนึ่งในสี่ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์

จากการใช้ยาจะมีโอกาสรักษาไม่สำเร็จมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์เกือบ 2 เท่า

อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษานี้มีค่าใกล้เคียงกับที่เคยมีรายงานมาก่อน สำหรับข้อมูลในประเทศไทยนั้น พบอาการไม่พึงประสงค์ในช่วงประมาณร้อยละ 29 - 53<sup>10-13</sup> ทั้งนี้ความแตกต่างอาจเนื่องมาจากความแตกต่างของวิธีการเก็บข้อมูล เช่น การสัมภาษณ์ผู้ป่วยอาจพบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าวิธีทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอก ซึ่งอาจมีข้อมูลไม่ครบถ้วนหรือความแตกต่างเนื่องจากลักษณะของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา เช่น บางการศึกษาจะเป็นผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่เสมอหกหกเท่านั้น ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจใช้สูตรยาต้านวัณโรคแตกต่างจากผู้ป่วยวัณโรคแบบอื่น ๆ

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด คือ ความผิดปกติต่อผิวหนังซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่น<sup>10-13</sup> สำหรับช่วงเวลาที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์นั้น ส่วนใหญ่มักเกิดขึ้นในช่วงการรักษาระยะเข้มข้น (intensive phase)<sup>11,13</sup> สาเหตุอาจเนื่องจากเป็นช่วงแรกของการรักษาและเป็นช่วงที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคอย่างน้อย 4 ชนิดรวมกัน ได้แก่ isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol ซึ่งการได้รับยาร่วมกันหลายชนิดมีผลทำให้โอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากขึ้น<sup>4,5</sup>

สำหรับการเกิดพิษต่อตับนั้น พบอุบัติการณ์ในการศึกษานี้สูงกว่าที่เคยรายงานไว้ซึ่งมีค่าในช่วงประมาณร้อยละ 2.2 ถึง 4.5 ความแตกต่างอาจเนื่องมาจากความแตกต่างของนิยามของการเกิดพิษต่อตับที่ใช้ นอกจากนี้ผู้ป่วยในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะ HIV ร่วมด้วยประมาณร้อยละ 40 ซึ่งสูงกว่าในการศึกษาอื่น และภาวะ HIV นี้เองเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดพิษต่อตับได้มากขึ้น<sup>15</sup>

สำหรับอาการชาตามปลายมือปลายเท้าพบเพียงร้อยละ 2.6 ซึ่งการศึกษานี้มีรายงานอุบัติการณ์ที่สูงกว่า คือร้อยละ 3.6<sup>12</sup> และ 17.8<sup>16</sup> (ทั้ง 2 การศึกษาไม่ได้กล่าวว่ามีกรให้วิตามินบี 6 กับผู้ป่วยหรือไม่) แต่สำหรับการศึกษานี้ ผู้ป่วยทุกรายที่ไม่เกิดอาการชาตามปลายมือปลายเท้าเป็นผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินบี 6 ตั้งแต่เริ่มรักษาวัณโรค โดยอาจให้ในรูปวิตามินบี 6 เดี่ยว ๆ หรือวิตามิน B1-6-12 ซึ่งปริมาณวิตามินบี 6 ที่ได้รับจะอยู่ในช่วง 10 - 25 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งเพียงพอสำหรับการป้องกันอาการชาตามปลายมือปลายเท้าได้<sup>17</sup>

เมื่อพิจารณาผลของอาการไม่พึงประสงค์ต่อการหยุดยาพบว่าผลทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยาต้านวัณโรคทั้งแบบชั่วคราวและแบบถาวร ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในประเทศอินเดียที่พบว่าปัญหาเนื่องมาจากอาการข้างเคียงจากยาเป็นเหตุผลหลักที่ทำให้ผู้ป่วยร้อยละ 42 ต้องขาดการรักษาติดต่อกันอย่าง

น้อย 2 เดือน<sup>8</sup> ในกรณีที่มียาการไม่รุนแรง เช่น คัน ผื่นคัน (ที่ไม่ใช่ Stevens-Johnson Syndrome) และคลื่นไส้อาเจียน จะทำให้ผู้ป่วยหยุดยาแบบชั่วคราว ซึ่งอาการผิดปกติทางผิวหนังที่ไม่รุนแรงอาจแก้โดยการให้ยากลุ่มต้านฮีสตามีนหรือยาในกลุ่มสเตียรอยด์ชนิดทา โดยไม่ต้องหยุดยาด้านวัณโรคเลย

สำหรับอาการคลื่นไส้อาเจียน เป็นอาการข้างเคียงที่สัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ ดังนั้นจึงสามารถแก้ไขได้โดยการให้รับประทานยาหลังอาหารทันที หรือแบ่งให้ยาเป็น 2 - 3 ครั้งต่อวัน แทนการให้ยาเพียงวันละครั้งเดียว<sup>18</sup>

ส่วนอาการปวดข้อนั้นมีรายงานว่าอาจจะสัมพันธ์กับการที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูง และยาด้านวัณโรคจะมีผลเพิ่มระดับกรดยูริก<sup>19</sup> ซึ่งผู้ป่วยอาจมีอาการปวดข้อร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีอาการปวดข้อในการศึกษานี้มีเพียง 4 รายเท่านั้นที่ได้รับการตรวจวัดระดับกรดยูริก ซึ่งพบว่ามียกระดับกรดยูริกเฉลี่ย 12.6 mg/dL ซึ่งสูงกว่าค่าปกติ สำหรับผู้ป่วย 2 รายที่ต้องหยุดยาด้านวัณโรคเนื่องจากอาการปวดข้อนั้น เป็นการหยุดยาแบบชั่วคราวโดยไม่ได้วัดระดับกรดยูริก แต่ได้รับยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นที่กล่าวว่า ผู้ป่วยที่มีอาการปวดข้อสามารถบรรเทาอาการโดยการให้ยากลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์หรือแอสไพริน โดยไม่ต้องหยุดยาด้านวัณโรค<sup>19,20</sup>

ผู้ป่วยประมาณสามในสี่มีผลการรักษาวัณโรค คือรักษาหายขาดหรือรักษาครบ แต่อย่างไรก็ตาม ผลการรักษาในยังไม่ถึงเป้าหมายที่องค์การอนามัยโลกได้กำหนดไว้ คือต้องมีผลการรักษาหายขาดหรือรักษาครบร้อยละ 85 ซึ่งในการศึกษานี้ พบว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีความสัมพันธ์กับความสำเร็จในการรักษาวัณโรค ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ที่มีส่วนร่วมในการดูแลผู้ป่วยวัณโรคทุกคนควรให้ความสำคัญกับการให้ความรู้ต่อผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการรักษาและควรแนะนำให้เข้าใจว่า เมื่อเกิดอาการผิดปกติบางอย่างขึ้นไม่ควรหยุดยาด้วยด้วยตนเอง เนื่องจากอาจทำให้ได้รับยาไม่สม่ำเสมอ ควรรีบกลับมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาลทันทีเมื่อเกิดอาการ เพื่อจัดการแก้ไขปัญหอย่างเหมาะสม นอกจากนี้ ทางโรงพยาบาลควรจัดช่องทางพิเศษที่สะดวกให้ผู้ป่วยสามารถเข้าพบหรือปรึกษาแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ได้อย่างรวดเร็ว และบุคลากรทางการแพทย์ทุกคนที่เกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วยวัณโรคควรมีความรู้ความเข้าใจอย่างดีเกี่ยวกับวิธีการจัดการปัญหาเหล่านั้น ทั้งนี้เพื่อลดปัญหาการหยุดยาด้านวัณโรคของผู้ป่วยโดยไม่จำเป็น

การศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ การเก็บข้อมูลโดยการทบทวนบันทึกประวัติผู้ป่วย อาจได้ข้อมูลไม่ครบถ้วนเนื่องจากข้อมูล

บางอย่างไม่ได้บันทึกไว้ และผู้ป่วยในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยนอกเท่านั้น ซึ่งอาจเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะของโรคไม่รุนแรงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาล อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษานี้เป็นสิ่งที่ระบุโดยแพทย์ว่าเป็นความผิดปกติที่สืบเนื่องจากยาที่ผู้ป่วยได้รับ ซึ่งนอกเหนือจากการได้รับยาต้านวัณโรคผู้ป่วยยังได้รับยาอื่นร่วมด้วย ดังนั้นความผิดปกติที่เกิดขึ้นนี้อาจเนื่องมาจากยาอื่นก็ได้

## เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. WHO report 2008 global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO/HTM/TB/2008.393 Geneva, Switzerland. WHO, 2008.
2. Vasankari T, Holmstrom 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.
3. Bureau of Tuberculosis, Department of Disease Control, Ministry of Public Health. Management of Tuberculosis: Modified WHO modules of managing Tuberculosis at District Level. Bangkok, Thailand: Ministry of public Health, 2001.
4. Tipping B, Kalula S, Bradi M. The burden and risk factors for adverse drug events in older patients--a prospective cross-sectional study. *S Afr Med J* 2006; 96(12):1255-1259.
5. Zandieh SO, Goldmann DA, Keohane CA, Yoon C, Bates DW, Kaushal R. Risk factors in preventable adverse drug events in pediatric outpatients. *J Pediatr* 2008;152(2):225-231.
6. Kritski AL, Rodrigues de Jesus LS, Andrade MK, et al. Retreatment tuberculosis cases. Factors associated with drug resistance and adverse outcomes. *Chest* 1997; 111(5):1162-1167.
7. Pritchard AJ, Hayward AC, Hayward AC, Monk PN, 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):481-483.
8. Johnson J, Kagal A, Bharadwaj R. Factors associated with drug resistance in pulmonary tuberculosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2003;45(2):105-109.
9. Jaggarajamma K, Sudha G, Sudha G, et al. Reasons for non-compliance among patients treated under Revised National Tuberculosis Control Programme (RNTCP), Tiruvallur district, south India. *Indian J Tuberc* 2007; 54(3):130-135.
10. กรรณิการ์ วิสุทธีวรรณ, สมชัย จิโรจน์วัฒน์, ชูชัย ตูลาภรณ์. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยารักษาวัณโรคในผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่ศูนย์วัณโรคเขต 3 ชลบุรี. *Thai J Tuberc Chest Dis* 1995;16(4):263-273.
11. อุไร พุ่มฤกษ์, รัตนา ชัยสุขสุวรรณ. อาการแทรกซ้อนที่เกิดจากยาเม็ดแยกขนานรวม 4 ชนิดที่ใช้ใน 2 เดือนแรกของการรักษาวัณโรคด้วยระบบยาระยะสั้น 6 เดือน. *Thai J Tuberc Chest Dis* 1996;17(2):103-116.
12. เบญจวรรณ สายพันธ์, เจริญ ชูโชติถาวร, รัตนา ชัยสุขสุวรรณ. ผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์จากยาของการรักษาวัณโรคด้วยวิธี DOTS ในโรงพยาบาลโรคทรวงอก. *J Central Chest Hospital* 2000;5(3):7-26.
13. วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์, ดาวรุ่ง ศิลจรรย์, สมเกียรติ ศิลจรรย์, นันชาย สิทธิพันธ์. ผลข้างเคียงจากยารักษาวัณโรคสูตรมาตรฐานระยะสั้น. *Thai J Tuberc Chest Dis* 2004;25(1):29-33.
14. Lertmaharit S, Kamol-Ratankul P, Sawert H, Jittimane S, Wangmanee S. Factors associated with compliance among tuberculosis patients in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2005;88(Suppl 4):S149-156.
15. Ungo JR, Jones D, Ashkin D, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6):1871-1876.
16. พรณี หัสภาค, สนจิตร์ พงษ์พานิช, กัญญา มณีสุวรรณ, พานิช ทรัพย์ทวี. บทบาทของนักวิชาการสาธารณสุขกับการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรค. *Thai J Tuberc Chest Dis* 1993;14(3):175-185.
17. Borgsdorf LR. Drug Facts and Comparisons, 59<sup>th</sup> ed. Missouri. Facts and Comparisons, 2005: pp.1677-1680.
18. Girling DJ. Adverse effects of antituberculosis drugs. *Drugs* 1982;23(1-2):56-74.
19. Taki H, Ogawa K, Murakami T, Nikai T. Epidemiological survey of hyperuricemia as an adverse reaction to antituberculous therapy with pyrazinamide. *Kekkaku* 2008;83(7):497-501.
20. เสริมสิริ ศรียาภัย, อนงค์พร ประพันธ์วงศ์, เจริญ ชูโชติถาวร. ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงในผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการรักษาด้วยระบบยาระยะสั้น. *Thai J Tuberc Chest Dis* 1989;10(2): 141-148.