

ภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค: อุบัติการณ์ กลไก และการจัดการ

Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity: Incidence, Mechanism and Management

นิพนธ์ปริทัศน์

วิลาวณีย์ ทองเรือง

ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ สงขลา 90110

* ติดต่อผู้นิพนธ์: wilawan.t@psu.ac.th

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2555;7(4):197-204

Review Article

Wilawan Thongraung

Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University, Hat-Yai, Songkhla, Thailand 90110

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

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2012;7(4):197-204

บทคัดย่อ

การรักษาวัณโรคต้องใช้ยาต้านวัณโรคร่วมกันอย่างน้อย 4 ชนิด ได้แก่ isoniazid (H) rifampicin (R) pyrazinamide (Z) และ ethambutol (E) ซึ่งทำให้โอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยามีสูง โดยพิษต่อตับพบได้บ่อยเป็นอันดับ 1 หรือ 2 เมื่อเทียบกับอาการไม่พึงประสงค์อื่น เมื่อเกิดขึ้นมักทำให้ต้องหยุดยา การรักษาไม่ต่อเนื่อง การรักษาล้มเหลว และเชื้อวัณโรคดื้อยา ยาต้านวัณโรค 3 ชนิดที่เป็นพิษต่อตับ ได้แก่ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide โดยพบว่าเมตาบอลิท์ของ isoniazid คือ hydrazine เป็นพิษต่อตับ ส่วน rifampicin ทำให้ระดับ bilirubin เพิ่มขึ้น เนื่องจาก rifampicin แย่งกับ bilirubin ออกจากร่างกาย การใช้ rifampicin ร่วมกับ isoniazid ทำให้เป็นพิษต่อตับสูงขึ้น เนื่องจาก rifampicin เป็น enzyme inducer ทำให้ isoniazid เกิดเมตาบอลิซึมมากขึ้น เกิด toxic metabolite จากยา isoniazid มากขึ้น กลไกพิษต่อตับจาก pyrazinamide ยังไม่แน่ชัด หากผู้ป่วยมีความผิดปกติต่อไปนี้ 1) ระดับ alanine aminotransferase (ALT) มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติที่กีดบน ร่วมกับตัวเหลืองตาเหลืองและอาการของตับอักเสบ หรือ 2) ระดับ ALT มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติที่กีดบนโดยมีอาการตับอักเสบร่วมด้วยก็ได้ ต้องรักษาทันที โดยหยุดยาต้านวัณโรคที่มีพิษต่อตับสูง ขณะที่ยังให้ตับปกติ หากอาการวัณโรครุนแรงขึ้นหรือ เสมหะเป็นบวมหรือรับการรักษานานเกิน 2 สัปดาห์ ควรให้ยาต้านวัณโรคที่มีพิษต่อตับต่ำ ได้แก่ ethambutol, streptomycin (S) และยาในกลุ่ม fluoroquinolone (Fx) 1 ชนิด เมื่อเอนไซม์ transaminase ลดสู่ระดับปกติหรือต่ำกว่า 2 เท่าของค่าปกติที่กีดบน จึงเริ่มให้ยากลับที่ละชนิด โดยเริ่มจาก rifampicin ตามด้วย isoniazid โดยห่างกัน 7 วัน หากตับผิดปกติอีกให้หยุดยาชนิดสุดท้ายที่ใหม่ และถือว่ายานั้นคือสาเหตุของพิษต่อตับ ในกรณีที่ยาทั้ง 2 ชนิด คือ rifampicin และ isoniazid กลับเข้าไปแล้วไม่ผิดปกติ อาจไม่จำเป็นต้องให้ pyrazinamide กลับเข้าไป หลังจากนั้นสูตรยาที่เลือกใช้ต่อไปจะขึ้นกับชนิดยาที่เป็นสาเหตุของพิษต่อตับ กรณี rifampicin เป็นสาเหตุให้ใช้ 2HES/10HE ถ้า isoniazid เป็นสาเหตุให้ใช้ 6-9RZE หาก pyrazinamide เป็นสาเหตุควรเลือก 2HRE/7HR ถ้า isoniazid และ rifampicin เป็นสาเหตุให้ใช้ 18-24 SEFx กล่าวโดยสรุปการจัดการที่เหมาะสมจะช่วยให้หายจากพิษต่อตับ ได้รับการรักษาวัณโรคอย่างต่อเนื่อง และหายขาดจากวัณโรค

คำสำคัญ: วัณโรค, พิษต่อตับ, การจัดการ, กลไก, อุบัติการณ์

Abstract

Tuberculosis treatment requires at least 4 antituberculosis (anti-TB) drugs including isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z), and ethambutol (E) leading to a high opportunity to cause adverse drug reactions (ADRs). Anti-TB-induced hepatotoxicity is the first or the second most reported ADR resulting in treatment interruption. Three anti-TB drugs have been reported as the causative agents including isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide. Hydrazine, a toxic metabolite of isoniazid, is responsible for hepatotoxicity. Rifampicin competes with bilirubin for biliary excretion giving rise to hyperbilirubinemia. Rifampicin, a potent enzyme inducer of the CYP450 system, when concomitantly used with isoniazid, increases hepatotoxicity risk. The mechanism of pyrazinamide-induced toxicity is unknown. All potential hepatotoxic drugs including isoniazid, rifampicin and pyrazinamide should be withdrawn immediately if the patient's serum alanine aminotransferase (ALT) levels are more than 3 times the upper limit normal (ULN) with jaundice and/or hepatitis symptoms or are more than 5 times the ULN with or without symptoms. It is recommended to use at least 3 alternative anti-TB agents such as ethambutol, streptomycin (S), and fluoroquinolones (Fx). The sequential reintroduction of anti-TB should be done when ALT level returns to less than 2 times the ULN. Rifampicin should be rechallenged as the first agent followed by isoniazid 7 days apart. If symptoms recur or liver function tests become abnormal as the drugs are introduced, the last drug added should be stopped and considered as a causative agent. In patients who have experienced hepatotoxicity but tolerate the reintroduction of rifampicin and isoniazid, pyrazinamide should be avoided. The further TB regimens depend on which drug is implicated as the cause of hepatotoxicity. If rifampicin is implicated, a suggested regimen is 2HES/10HE. If isoniazid cannot be used, 6-9RZE can be considered. The regimen of 2HRE/7HR will be used if pyrazinamide is a causative agent. If neither isoniazid nor rifampicin can be used, the 18-24SEFx should be an alternative regimen.

Keywords: tuberculosis, hepatotoxicity, management, mechanism, incidence

บทนำ

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก องค์การอนามัยโลกคาดว่า ในปี ค.ศ. 2010 มีผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ประมาณ (estimated incident case) 8.8 ล้านคนทั่วโลก สำหรับประเทศไทยมีผู้ป่วยวัณโรคมากเป็นลำดับที่ 18 ใน 22 ประเทศที่มีภาระวัณโรคสูง (high TB-burden

countries) โดยคาดว่า มีผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ทุกประเภทประมาณ 137 คนต่อประชากรแสนคนต่อปี วัณโรคเป็นโรคที่สามารถรักษาให้หายขาดได้ถ้าได้รับยาที่เหมาะสม ดังนั้นองค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้ประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก รวมถึงประเทศไทยใช้สูตรยามาตรฐานระยะสั้น (standard short course chemotherapy) ใน

การรักษาผู้ป่วยวัณโรค² ซึ่งประกอบด้วยยาหลายชนิด ได้แก่ isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z), ethambutol (E) และ streptomycin (S) สูตรยานี้มีประสิทธิภาพดีในการรักษา แต่การได้รับยาหลายตัวร่วมกันทำให้โอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสูงขึ้น โดยอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรคชนิดที่ไม่รุนแรง ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ปวดข้อ ชาปลายมือปลายเท้า คันโดยไม่มีผื่น ซึ่งสามารถแก้ไขได้โดยการปรับวิธีรับประทานยา หรือให้ยารักษาเพื่อบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์นั้น โดยไม่จำเป็นต้องหยุดยารักษาวัณโรค ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรง ได้แก่ ผื่นคัน ตับอักเสบ ตา มัว ซึ่งจำเป็นต้องหยุดยาหรือเปลี่ยนสูตรยาต้านวัณโรคที่ได้รับ ดังนั้นหากผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค และได้รับการจัดการที่ไม่เหมาะสม อาจทำให้ผู้ป่วยใช้ยาต้านวัณโรคไม่สม่ำเสมอ เป็นผลให้การรักษาวัณโรคไม่สำเร็จ^{3,4} และเกิดภาวะที่เชื้อวัณโรคติดต่ออายุได้^{5,6}

การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ จากยาต้านวัณโรค

สมาคมโรคทรวงอก สหรัฐอเมริกา⁷ ได้กำหนดลักษณะทางคลินิกที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคไว้ดังนี้ 1) ภาวะที่มีระดับ alanine aminotransferase (ALT) มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิกติบน (upper limit of normal: ULN) ร่วมกับผู้ป่วยมีอาการตาเหลือง ตัวเหลือง (jaundice) และ/หรือ มีอาการของตับอักเสบ เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน หรืออ่อนเพลียโดยไม่ทราบสาเหตุ หรือ 2) ภาวะที่มีระดับ ALT มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิกติบน โดยอาจมีอาการหรือไม่มีอาการของตับอักเสบร่วมด้วย การศึกษาเกี่ยวกับการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคส่วนใหญ่ ได้ใช้หลักเกณฑ์ดังกล่าวข้างต้น นอกจากนี้ได้มีการกำหนดลักษณะทางคลินิกอื่นๆของพิษต่อตับเพิ่มเติม เช่น แนวทางของสมาคมโรคทรวงอกประเทศอังกฤษ ได้แนะนำให้พิจารณาระดับ bilirubin ที่เพิ่มขึ้น⁸ หรือ บางการศึกษาแนะนำให้พิจารณาระดับ bilirubin ในเลือดที่ผิดปกติ (มากกว่า 1.5 mg/dL) ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ transaminase^{9,10}

นอกจากนี้สิ่งที่ควรพิจารณาในการวินิจฉัยภาวะดังกล่าว คือ การพิจารณาสาเหตุอื่นของการเกิดพิษต่อตับ เช่น โรคเกี่ยวกับทางเดินน้ำดี (biliary disease) การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือ ซี การดื่มแอลกอฮอล์ หรือการได้รับยาอื่นที่มีพิษต่อตับร่วมด้วย⁷ ในกรณีที่ไม่มีสาเหตุอื่น ควรสงสัยว่าเกิดจากยาต้านวัณโรค

อุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อตับ จากยาต้านวัณโรคและยาที่เป็นสาเหตุ

ภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคนั้น พบมากได้เป็นอันดับ 1¹¹⁻¹³ หรืออันดับ 2^{3,14} เมื่อเทียบกับอาการไม่พึงประสงค์ชนิดอื่นที่พบจากการใช้ยาต้านวัณโรค โดยพบเป็นอันดับ 2 รองจากการ

อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง สำหรับประเทศไทยมีรายงานการเกิดพิษต่อตับร้อยละ 4 – 9^{3,15-18} ส่วนการศึกษาในต่างประเทศ พบการเกิดพิษต่อตับร้อยละ 3 – 15^{14,19,20} สาเหตุที่ทำให้อุบัติการณ์มีความแตกต่างกัน อาจเนื่องจากความแตกต่างของรูปแบบการศึกษาและวิธีเก็บข้อมูล นิยามของพิษต่อตับ ลักษณะผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา และระบาดวิทยาของไวรัสตับอักเสบบี อย่างไรก็ตามเนื่องจากการรักษาวัณโรคต้องใช้ยาต้านวัณโรคหลายชนิดร่วมกัน ดังนั้นอุบัติการณ์ดังกล่าวข้างต้น จึงเป็นอุบัติการณ์พิษต่อตับของยาต้านวัณโรคทุกชนิดที่ผู้ป่วยได้รับ

สำหรับอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับของยาต้านวัณโรคแต่ละชนิดนั้น อาจได้มาจากการศึกษาที่ใช้ยาต้านวัณโรคเพียงชนิดเดียว เช่น การใช้ isoniazid หรือ rifampicin สำหรับ latent tuberculosis infection (ภาวะที่มีการติดเชื้อวัณโรคแฝง แต่ไม่มีอาการของวัณโรค) ซึ่งอุบัติการณ์ของภาวะพิษต่อตับของการใช้ยา isoniazid ชนิดเดียว มีค่าระหว่างร้อยละ 0.1 ถึง 0.6²¹⁻²³ ส่วนอุบัติการณ์ของภาวะพิษต่อตับจากการใช้ยา rifampicin ชนิดเดียวนั้น มีค่าระหว่างร้อยละ 0 ถึง 1.6^{23,24} สำหรับ pyrazinamide นั้นไม่มีรายงานการใช้ยาเดี่ยว ๆ

นอกจากนี้ ข้อมูลอุบัติการณ์ของพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคชนิดเดียวอาจได้จากการศึกษาที่มีการหยุดยาที่มีโอกาสเกิดพิษต่อตับได้สูง และให้ยากลับเข้าไปที่ละชนิด (re-challenge) หลังจากการทำงานของตับผู้ป่วยกลับเข้าสู่ภาวะปกติเพื่อหาสาเหตุที่เป็นสาเหตุของการเกิดพิษต่อตับ Yee และคณะ¹⁴ ได้ติดตามผู้ป่วยวัณโรคจำนวน 430 ราย พบว่าเกิดพิษต่อตับจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 2.7) โดย pyrazinamide ทำให้เกิดพิษต่อตับมากที่สุด โดยอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อตับจาก pyrazinamide และ isoniazid เท่ากับ 0.52 และ 0.18 ต่อ 100 person-month ตามลำดับ Ormerod และคณะ²⁵ ศึกษาในผู้ป่วยวัณโรคจำนวน 1317 ราย พบว่า rifampicin ทำให้เกิดพิษต่อตับสูงสุด (ร้อยละ 1.41) รองลงมาคือ pyrazinamide (ร้อยละ 1.25) และ isoniazid (ร้อยละ 0.30) ตามลำดับ Thongraung และคณะ¹⁵ ได้ทบทวนข้อมูลผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ไม่มีความผิดปกติของตับก่อนเริ่มการรักษาจำนวน 625 ราย พบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ 42 ราย (ร้อยละ 6.7) ในจำนวนนี้มีการให้ยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ 34 ราย ซึ่งพบว่า rifampicin เป็นสาเหตุของการเกิดพิษต่อตับมากที่สุด โดยผู้ป่วยร้อยละ 23.5 (6 ใน 34 ราย) มีค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้นอีกครั้งหลังจากได้รับยา rifampicin และร้อยละ 5.9 (2 ใน 34 ราย) หลังจากได้รับยา pyrazinamide และ rifampicin เป็นสาเหตุของการเกิดพิษต่อตับมากที่สุด อย่างไรก็ตาม สำหรับการศึกษารายของ Thongraung และคณะอาจยังสรุปไม่ได้ว่า การที่เอนไซม์ตับสูงขึ้นหลังจากได้รับ rifampicin นั้น จะบ่งชี้ว่ายา rifampicin เป็นสาเหตุเนื่องจากผู้ป่วยได้รับการ re-challenge ด้วย isoniazid เป็นตัวแรก และตามด้วย rifampicin ดังนั้นขณะที่ได้รับยา rifampicin กลับเข้าใหม่นั้น ผู้ป่วยทั้ง 6 รายได้รับยา isoniazid ร่วมด้วย ซึ่งผลที่เกิดขึ้นอาจเนื่องมาจากปฏิกิริยาระหว่างยา isoniazid กับ

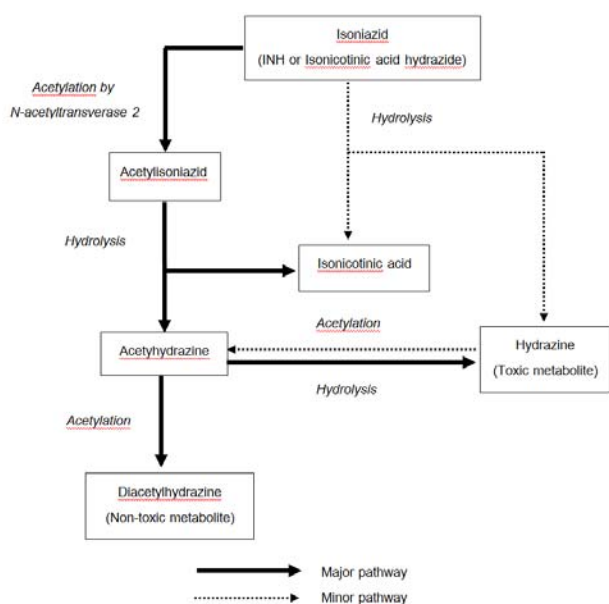
rifampicin ที่ทำให้เกิดพิษต่อตับ²⁶ นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยอื่น ๆ อีกมากมาย²⁷ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคที่ใช้สูตรยาที่มี H, R, Z จำนวน 391 ราย เกิดพิษต่อตับ 32 ราย (ร้อยละ 8.2) และเมื่อให้ยากลับเข้าไปใหม่ พบว่า 20 ราย (ร้อยละ 5.1) เกิดตับอักเสบขึ้นอีกหลังจากได้รับยา pyrazinamide และ 3 ราย (ร้อยละ 0.8) พบตับอักเสบหลังได้รับยา rifampicin ดังนั้น จากข้อมูลข้างต้น จึงอาจยังสรุปไม่ได้ว่ายาต้านวัณโรคชนิดใด เป็นสาเหตุของการเกิดพิษต่อตับมากที่สุด

กลไกการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ยาต้านวัณโรค 3 ชนิดที่มีรายงานว่าเป็นสาเหตุของการเกิดพิษต่อตับ ได้แก่ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide โดยยาแต่ละชนิดมีกลไกทำให้เกิดพิษต่อตับแตกต่างกัน ดังนี้

Isoniazid

พิษต่อตับจากยา isoniazid ไม่ได้เกิดจากยา isoniazid โดยตรง แต่เกิดจากเมตาบอไลต์ของยาที่เป็นพิษคือ hydrazine²⁸ ซึ่งส่งผลให้เกิดการทำลายเซลล์ตับ (hepatocellular damage) กลไกการเกิดพิษต่อตับจาก isoniazid อธิบายโดย รูปที่ 1²⁹ ซึ่งแสดงกระบวนการเมตาบอลิซึมของ isoniazid โดย pathway หลักคือ isoniazid จะถูกเมตาบอไลซ์โดยกระบวนการ acetylation โดยเอนไซม์ N-acetyltransferase 2 ได้เป็น acetylisoniazid ซึ่งจะผ่าน hydrolysis ได้เป็น acetylhydrazine และ isonicotinic acid ต่อมา acetylhydrazine อาจผ่าน acetylation ได้เป็น diacetylhydrazine ซึ่งเป็น non-toxic metabolite หรือ acetylhydrazine อาจผ่าน hydrolysis ได้เป็น hydrazine ส่วนอีก pathway ซึ่งเกิดเพียงเล็กน้อยคือ isoniazid จะผ่านกระบวนการ hydrolysis เป็น isonicotinic acid และ hydrazine ได้โดยตรง



รูปที่ 1 กระบวนการเมตาบอลิซึมและกลไกการเกิดพิษต่อตับของยา isoniazid²⁹

นอกจากนี้ hydrazine อาจผ่าน acetylation กลับไปเป็น acetylhydrazine ได้ด้วย ดังนั้นผู้ป่วยที่ตับมี acetylation ช้า ๆ (slow acetylator) จึงมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยา isoniazid สูงกว่าผู้ป่วยที่เป็น fast acetylator โดยพบว่าผู้ป่วยที่เป็น slow acetylator genotype มีความเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรคมากกว่าผู้ป่วยที่เป็น fast acetylator ประมาณ 3 เท่า (adjusted odds ratio, 3.66; 95% CI, 1.58-8.49; P = 0.003)³⁰ เนื่องจากเมตาบอลิซึมของ isoniazid ในผู้ป่วยที่เป็น slow acetylator จะผ่าน pathway ของการ hydrolysis มากกว่า ซึ่งส่งผลให้เกิด hydrazine ที่เป็นสารที่มีพิษต่อตับมากกว่าในผู้ป่วยประเภทที่เป็น fast acetylator

Rifampicin

Rifampicin ทำให้เกิดความเป็นพิษแบบ hepatocellular injury³¹ และ แบบ cholestatic jaundice³² การเกิดพิษต่อตับจาก rifampicin นั้นอาจเกิดขึ้นได้ 2 กรณี คือ การเกิดพิษต่อตับเนื่องจากยา rifampicin โดยตรง หรือ การเกิดพิษต่อตับเนื่องจากการได้รับยา rifampicin ร่วมกับ isoniazid

กลไกการเกิดพิษต่อตับของ rifampicin จะทำให้เกิดพิษต่อตับในลักษณะของการเพิ่มขึ้นของระดับ bilirubin แบบชั่วคราว (transient hyperbilirubinemia) ซึ่งเป็นผลเนื่องมาจาก rifampicin ไปแย่งกันกับ bilirubin เพื่อขับออกจากร่างกาย ดังนั้นทำให้ bilirubin ขับออกได้น้อยลง จึงมีปริมาณ bilirubin ในเลือดเพิ่มขึ้น แต่เหตุการณ์นี้เป็นการเพิ่มขึ้นแบบชั่วคราวของระดับ bilirubin โดยจะเกิดขึ้นในช่วงแรกที่ได้รับยาและระดับ bilirubin สามารถกลับเข้าสู่ระดับปกติได้เอง โดยการศึกษาของ Capelle และคณะ³³ พบว่าเมื่อให้ยา rifampicin ขนาด 600 mg แบบ single dose แก่ผู้ป่วยวัณโรค พบว่าหลังจากได้รับยา 3 ชั่วโมงผู้ป่วยมีระดับ serum bilirubin เพิ่มขึ้น ส่วนการศึกษาโดย McColl และคณะ³⁴ ให้ยา rifampicin ขนาด 600 mg วันละ 1 ครั้งแก่อาสมาศรสุขภาพดีจำนวน 7 ราย เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าระดับ total bilirubin เพิ่มขึ้นภายในวันที่ 1 (10 ชั่วโมง) หลังจากได้รับยา และค่อย ๆ ลดลงจนเท่ากับระดับ bilirubin ก่อนเริ่มให้ยาประมาณวันที่ 7 ของการได้รับยา

การใช้ rifampicin ร่วมกับ isoniazid มีโอกาสทำให้เกิดพิษต่อตับสูงขึ้น โดยมีรายงานว่าอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับเมื่อให้ isoniazid ร่วมกับ rifampicin จะสูงกว่าการได้รับ isoniazid หรือ rifampicin ชนิดเดียว²³ ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่า rifampicin มีคุณสมบัติเป็น enzyme inducer จึงทำให้ isoniazid เกิดการเมตาบอลิซึมมากกว่าปกติ โดยเฉพาะผู้ป่วยกลุ่ม slow acetylator ซึ่งส่งผลให้ toxic metabolite ที่เกิดจากยา isoniazid มีปริมาณมากขึ้นด้วย²⁶

Pyrazinamide

การใช้ยา pyrazinamide ร่วมกับยาต้านวัณโรคชนิดอื่น ๆ เช่น ethambutol หรือ fluoroquinolone สำหรับภาวะ latent tuberculosis นั้น ทำให้เกิดพิษต่อตับได้สูงกว่าการได้รับยาต้านวัณโรคชนิดเดียว พบว่าผู้ป่วย 12 รายที่ได้รับ pyrazinamide ร่วมกับ ethambutol เกิดพิษต่อตับ 6 ราย (ร้อยละ 50.0)³⁵ และผู้ป่วย 4 รายในจำนวนทั้งหมด 16 ราย (ร้อยละ 25.0) ที่ได้รับ pyrazinamide ร่วมกับ ofloxacin มีระดับเอนไซม์ ALT สูงขึ้นกว่าปกติ โดยมีค่าระหว่าง 491 - 1176 U/L³⁶ เชื่อว่าสาเหตุของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้สูตรยาต้านวัณโรคดังกล่าวมีสาเหตุจากยา pyrazinamide เนื่องจาก ethambutol และ fluoroquinolone นั้นพบรายงานการเกิดพิษต่อตับน้อยมาก ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเกี่ยวกับกลไกการเกิดพิษต่อตับจากยา pyrazinamide สันนิษฐานว่า pyrazinamide อาจมีกลไกการเกิดพิษต่อตับคล้ายกับ isoniazid เนื่องจากมีโครงสร้างโมเลกุลคล้ายกัน จากรายงานการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วย 21 คนที่ได้รับยา pyrazinamide ร่วมกับ rifampicin พบว่าผู้ป่วย 3 คน เคยเกิดพิษต่อตับมาก่อนจากการใช้ยา isoniazid³⁷ นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่า pyrazinamic acid ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ของยา pyrazinamide อาจมีส่วนเกี่ยวข้องต่อการเกิดพิษต่อตับได้³⁸ การเกิดพิษต่อตับจากยา pyrazinamide นั้นจะขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ โดยพบว่าความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับขนาดยา pyrazinamide เกิน 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แต่ไม่เกิน 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับขนาดยา 15 - 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นขนาดยา pyrazinamide ที่แนะนำสำหรับรักษาวัณโรค คือ ไม่เกิน 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน²⁷

การรักษาภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

องค์กรและสถาบันต่าง ๆ ทั้งในประเทศและต่างประเทศ ได้เสนอแนวทางในการดูแลรักษาพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคไว้หลายแนวทางด้วยกัน เช่น แนวทางของสมาคมโรคทรวงอกประเทศสหรัฐอเมริกา⁷ แนวทางขององค์การอนามัยโลก² แนวทางของสมาคมโรคทรวงอก ประเทศอังกฤษ⁸ และแนวทางของสำนักวัณโรค กองควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุขประเทศไทย³⁹ แนวทางเหล่านี้มีรายละเอียดบางประเด็นที่แตกต่าง ทั้งนี้เนื่องจากแนวทางเหล่านี้ไม่ได้มาจากหลักฐานเชิงประจักษ์ (evidence based guidelines) แต่มาจากความคิดเห็นหรือประสบการณ์ของผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น อย่างไรก็ตาม สามารถสรุปเนื้อหาจากแนวทางดังกล่าว เกี่ยวกับการดูแลผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคได้เป็นขั้นตอนดังนี้คือ 1) การจัดการเบื้องต้น 2) การให้ยาทางเลือก (alternative regimens) ระหว่างหยุดยาต้านวัณโรคเดิม 3) เกณฑ์การให้ยาต้านวัณโรคเดิมกลับเข้าไปใหม่ (re-challenge) 4) วิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ และ 5) การเลือกสูตรยาที่ใช้รักษา

วัณโรค (further TB regimen) หลังจากทราบยาที่เป็นสาเหตุ สรุปการเปรียบเทียบแนวทางการดูแลรักษาเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคแสดงในตารางที่ 1

การจัดการเบื้องต้น (initial management)

เมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคทุกแนวทางแนะนำในเบื้องต้นเหมือนกันคือ ให้หยุดยาต้านวัณโรคที่คาดว่าเป็นสาเหตุทันที^{2,7,8,39} เพื่อให้การทำงานของตับกลับเข้าสู่ภาวะปกติแต่เนื่องจากการรักษาวัณโรคต้องใช้ยาต้านวัณโรคอย่างน้อย 4 ชนิดร่วมกัน ดังนั้นจึงควรหยุดยาที่มีรายงานว่ามีโอกาสทำให้เกิดพิษต่อตับได้สูงหรือมีรายงานว่าเป็นสาเหตุทำให้เกิดพิษต่อตับได้บ่อย ซึ่งยาที่ควรหยุดพร้อมกัน ได้แก่ isoniazid rifampicin และ pyrazinamide^{8,39}

การให้ยาทางเลือก (alternative treatment)

ในขณะที่หยุดยาต้านวัณโรคที่คาดว่าเป็นสาเหตุของภาวะพิษต่อตับ เพื่อรอให้การทำงานของตับกลับเข้าสู่ปกตินั้น ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการของวัณโรครุนแรง ยังมีผลเสมหะเป็นบวก หรือได้รับการรักษาไม่เกิน 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยควรได้รับยาต้านวัณโรคชนิดอื่นที่มีอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับต่ำ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวนี้ยังสามารถแพร่เชื้อวัณโรคได้ และหากผู้ป่วยไม่ได้รับยาต้านวัณโรคใด ๆ เป็นระยะเวลาหนึ่ง อาจเสี่ยงต่อการเกิดเชื้อวัณโรคดื้อยา สำหรับยาต้านวัณโรคที่มีอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับต่ำหรือไม่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับ ได้แก่ ethambutol streptomycin และ ยากลุ่ม fluoroquinolones^{2,8} เช่น ofloxacin³⁹ เป็นต้น นอกจากนี้มีข้อมูลจากหลายการศึกษาที่ยืนยันความปลอดภัยต่อตับของยาดังกล่าวข้างต้น ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่มีภาวะตับบกพร่องเดิม และในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดพิษต่อตับขึ้นระหว่างการรักษาวัณโรค Saigal และคณะ⁴⁰ ศึกษาความปลอดภัยของการใช้สูตรยาต้านวัณโรคที่มี ofloxacin เพื่อรักษาผู้ป่วยวัณโรคที่มีภาวะตับผิดปกติเรื้อรังก่อนการรักษาวัณโรค จำนวน 31 คน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ผู้ป่วยกลุ่มแรก จำนวน 15 คน ได้รับสูตรที่ไม่มี pyrazinamide คือ 2HRE/7HR (isoniazid rifampicin และ ethambutol สำหรับ 2 เดือนแรกของการรักษาตามด้วย isoniazid และ rifampicin สำหรับ 7 เดือนต่อมา) กลุ่มที่ 2 จำนวน 16 คน ได้สูตรยาไม่มี rifampicin แต่มี ofloxacin คือ 2HZEO/10HEO (isoniazid pyrazinamide ethambutol และ ofloxacin สำหรับ 2 เดือนแรกของการรักษา ตามด้วย isoniazid ethambutol และ ofloxacin สำหรับ 10 เดือนต่อมา) พบว่ากลุ่มที่ 1 เกิดพิษต่อตับร้อยละ 26.6 ส่วนกลุ่มที่ 2 ไม่พบผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับ ($P = 0.043$) อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อด้อยคือรูปแบบการศึกษาไม่ได้เป็นแบบ randomized control trial ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีลักษณะที่ไม่เสมอเหมือนกันตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษา ซึ่งอาจส่งผลต่อผลการศึกษานี้ได้ นอกจากนี้ยังมี

การศึกษาของ Szklo และคณะ⁴¹ ที่ศึกษาประสิทธิภาพของสูตรยาที่ไม่มี isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide คือ 3SE0/9EO (streptomycin ethambutol และ ofloxacin สำหรับ 3 เดือนแรกของการรักษา ตามด้วย ethambutol และ ofloxacin สำหรับ 9 เดือนต่อมา) สำหรับผู้ป่วยวัณโรคที่มีการทำงานของตับผิดปกติขั้นรุนแรงจำนวน 40 คน พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดภาวะพิษต่อตับเมื่อรักษาด้วยยาสูตรดังกล่าว และการศึกษาของ Ho และคณะ⁴² เปรียบเทียบความปลอดภัยของยากลับ fluoroquinolones สำหรับผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคชนิดที่ 1 (isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide) โดยให้ผู้ป่วยหยุดยา isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide เมื่อเกิดพิษต่อตับ และแบ่งผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับทั้งหมดจำนวน 134 คน เป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 (กลุ่มควบคุม) จำนวน 27 คน ได้รับยา ethambutol (โดยอาจได้รับ streptomycin หรือไม่ก็ได้) กลุ่มที่ 2 (กลุ่มทดลอง) จำนวน 52 คน ได้รับ ethambutol และ levofloxacin (โดยอาจได้รับ streptomycin หรือไม่ก็ได้) และกลุ่มที่ 3 (กลุ่มทดลอง) จำนวน 55 คน ได้รับ ethambutol และ moxifloxacin (โดยอาจได้รับ streptomycin หรือไม่ก็ได้) พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดเสียชีวิตเนื่องจากตับวาย โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ อาการไม่ย่อย ปากแห้ง ท้องเสีย วิงเวียนศีรษะ โดยพบในกลุ่มที่ได้รับ levofloxacin และกลุ่ม moxifloxacin กลุ่มละ 4 คน อย่างไรก็ตาม พบผู้ป่วยเพียง 5 คนที่การทำงานของตับไม่กลับเข้าสู่ภาวะปกติ (กลุ่มควบคุม 1 คน กลุ่ม levofloxacin 1 คน และกลุ่ม moxifloxacin 3 คน) จากการศึกษาจึงสรุปได้ว่าการให้ยา levofloxacin หรือ moxifloxacin สำหรับผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับนั้นมีความปลอดภัยสำหรับประเทศไทย ยา levofloxacin หรือ moxifloxacin เป็นยาที่มีราคาแพง ดังนั้นจึงนิยมเลือกใช้ยากลับ fluoroquinolones ตัวอื่น เช่น ofloxacin⁴³ ซึ่งมีราคาถูกกว่าและมีผลต่อตับน้อยเช่นกัน

การให้ยากลับเข้าไปใหม่ (re-challenge)

การให้ยากลับเข้าไปใหม่ (re-challenge) หมายถึง การให้ยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์กลับเข้าไปใหม่หลังจากได้หยุดยาดังกล่าว⁴⁴ ถึงแม้ว่าการให้ยากลับเข้าไปใหม่อาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย เช่น ภาวะตับวาย (liver failure)⁴⁵ แต่จะช่วยให้บ่งชี้ยาที่เป็นสาเหตุได้ นอกจากนี้ยาด้านวัณโรคชนิดที่ 1 จะมีประสิทธิภาพดีกว่ายาด้านวัณโรคชนิดที่ 2 เช่น ยากลุ่ม fluoroquinolones หรือยากลุ่ม aminoglycosides จึงมีความจำเป็นที่ผู้ป่วยวัณโรคควรได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคชนิดที่ 1 ดังนั้นเมื่อการทำงานของตับกลับเข้าสู่ภาวะปกติซึ่งพิจารณาจากการลดลงของเอนไซม์ transaminase ที่กลับเข้าสู่ระดับปกติ^{2,8} หรือไม่เกิน 2 เท่าของค่าปกติปกติ^{7,39} ควรให้ยาด้านวัณโรคชนิดที่ 1 กลับเข้าไปใหม่

ประเด็นแรกที่ควรพิจารณาเกี่ยวกับการให้ยากลับเข้าไปใหม่คือ จะให้ยากลับเข้าไปพร้อมกันทุกชนิดหรือให้ยาทีละชนิด ซึ่งทุก

แนวทางการรักษา (guidelines) แนะนำว่าควรให้ยากลับเข้าไปใหม่ที่ละชนิด เนื่องจากการให้ยากลับเข้าไปใหม่มีจุดประสงค์หนึ่งคือ เพื่อระบุยาที่เป็นสาเหตุของการเกิดพิษต่อตับ โดยยาที่เป็นสาเหตุคือ ยาที่ผู้ป่วยได้รับเป็นชนิดสุดท้ายก่อนเกิดความผิดปกติของเอนไซม์ตับขึ้นอีกครั้ง การศึกษาแบบ prospective randomized trial ของ Tahaoglu และคณะ⁹ ได้เปรียบเทียบการให้ยาด้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ 2 วิธีคือ วิธีที่ 1 ให้ยากลับเข้าไปทีละชนิด (sequential rechallenge) และค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา โดยเริ่มต้นจาก isoniazid ตามด้วย rifampicin และไม่ให้ pyrazinamide กลับเข้าไปใหม่ วิธีที่ 2 ให้ยากลับเข้าไปพร้อมกันทุกชนิด (simultaneous re-challenge) และให้ pyrazinamide กลับเข้าไปด้วย ผลการศึกษาพบว่า วิธีที่ 1 ไม่พบการเกิด recurrent hepatitis ส่วนวิธีที่ 2 เกิด recurrent hepatitis ร้อยละ 24.0 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.021$) และอีกการศึกษาของ Sharma และคณะ¹⁰ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ prospective randomized trial เช่นกัน โดยแบ่งผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคทั้งหมด จำนวน 237 คน เป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide กลับเข้าไปพร้อมกัน กลุ่มที่ 2 ให้ยากลับเข้าไปทีละชนิดโดยได้รับ rifampicin เริ่มต้นเป็นตัวแรก ตามด้วย isoniazid และ pyrazinamide ตามลำดับ (ตามแนวทางของสมาคมโรคทรวงอกสหรัฐอเมริกา)⁷ และกลุ่มที่ 3 ให้ยากลับเข้าไปทีละชนิด โดยได้รับ isoniazid เริ่มต้นเป็นตัวแรก ตามด้วย rifampicin และ pyrazinamide และเริ่มจากยาขนาดต่ำ แล้วค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาขึ้น (ตามแนวทางของสมาคมโรคทรวงอก สหราชอาณาจักร)⁸ พบว่าอัตราการเกิด recurrent hepatitis ของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ไม่แตกต่างกันทางสถิติ จากการข้อมูลดังกล่าวข้างต้นทั้งหมด จึงควรให้ยากลับเข้าไปใหม่ที่ละตัว ซึ่งตรงตามที่ทุก guideline ได้แนะนำไว้

ประเด็นที่สอง ยาชนิดใดควรให้กลับเข้าไปใหม่เป็นลำดับแรก ในกรณีให้ยากลับเข้าไปทีละชนิด สำหรับยาที่ควรเริ่มให้กลับเข้าไปใหม่เป็นชนิดแรกนั้น ควรเป็นยาที่มีโอกาสทำให้เกิดพิษต่อตับน้อยที่สุด ดังนั้นองค์การอนามัยโลก และสมาคมโรคทรวงอกประเทศสหรัฐอเมริกา จึงแนะนำให้เริ่มต้นจากยา rifampicin^{2,7} ตามด้วย isoniazid สำหรับสมาคมโรคทรวงอก สหราชอาณาจักร และประเทศไทย^{8,39} แนะนำให้เริ่มต้นด้วย isoniazid ตามด้วย rifampicin อย่างไรก็ตาม หากพิจารณาจากอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับ พบว่า rifampicin มีอุบัติการณ์ต่ำที่สุด ดังนั้นยาที่ควรให้กลับเข้าไปเป็นตัวแรกจึงควรเป็น rifampicin ในกรณีที่ให้ rifampicin และ isoniazid กลับเข้าไปใหม่แล้ว ไม่พบอาการผิดปกติใด ๆ ซึ่งแสดงว่ายา 2 ชนิดดังกล่าวอาจไม่ใช่สาเหตุของการเกิดพิษต่อตับ จะแนะนำว่าไม่ต้องลองให้ pyrazinamide กลับเข้าไปใหม่^{2,7,39} เนื่องจาก pyrazinamide อาจเป็นสาเหตุของการเกิดพิษต่อตับได้ และการให้ pyrazinamide กลับเข้าไปใหม่ พบว่าอาจทำให้อัตราการเกิด recurrent hepatitis สูงกว่าไม่ให้⁸

ตารางที่ 1 สรุปแนวทางการดูแลรักษาเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

หัวข้อ	NTP 2551 ³⁹	WHO 2010 ²	ATS 2006 ⁷	BTS 1998 ⁸
เกณฑ์วินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ	1. AST > 3 x ULN และมีอาการทางคลินิก เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ตัวเหลือง ตาเหลือง หรือ 2. AST > 5 x ULN โดยไม่ต้องมีอาการทางคลินิกร่วมด้วย	ไม่ได้กล่าวถึง	1. ALT > 3 x ULN ร่วมกับ jaundice และ/หรือ อาการอื่น ๆ ของตับอักเสบ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง เหลือง โดยไม่ทราบสาเหตุ หรือ 2. ALT > 5 x ULN (อาจมีหรือไม่มีอาการทางคลินิกร่วมด้วย)	1. ALT/AST ≥ 5 x ULN หรือ 2. มีการเพิ่มขึ้นของ bilirubin
การจัดการเบื้องต้น	หยุดยาที่คาดว่าจะป็นสาเหตุทันที โดยยาที่ น่าจะเป็นสาเหตุมากที่สุดเรียงลำดับจาก น้อยไปมาก คือ H, R, Z	หยุดยาที่คาดว่าจะป็นสาเหตุทันที	หยุดยาที่คาดว่าจะป็นสาเหตุทันที	หยุดยา R, H, Z
การให้ยารักษาวัณโรค (alternative regimens) ในขณะที่รอให้การทำงานของตับปกติ	ใช้ยาต้านวัณโรค ได้แก่ E, O, S ไปก่อน	ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง ซึ่งอาจไม่ปลอดภัย หากหยุดการรักษาวัณโรค ควรเลือกใช้ยาต้านวัณโรคที่มีพิษต่อตับน้อย ได้แก่ S, E, Fx 1 ชนิด	ใช้ยาต้านวัณโรคอื่นที่มีผลต่อตับน้อย อย่างน้อย 3 ชนิด (ไม่ระบุชนิดยา)	1. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการไม่รุนแรง หรือมีผลเสมเป็นลบ อาจจะไม่ต้งให้ยาใด ๆ ระหว่างรอให้การทำงานของตับกับเข้าสู่ภาวะปกติ 2. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีเสมหะบวก ควรให้ที่มีพิษต่อตับน้อย เช่น S และ E จนกว่าการทำงานของตับกลับเข้าสู่ภาวะปกติ
เกณฑ์การให้ยากลับเข้าไปใหม่	อาการของผู้ป่วยดีขึ้น และ AST < 2 x ULN	1. LFTs กลับเข้าสู่ภาวะปกติและอาการทางคลินิก เช่น คลื่นไส้ ปวดท้อง หายเป็นปกติ 2. กรณีที่ไม่สามารถตรวจ LFTs ได้ ควรรออน้อย 2 สัปดาห์ หลังจากผู้ป่วยหายจากอาการ jaundice และ ปวดท้องส่วนบน หากอาการของผู้ป่วยไม่หาย หรือ พิษต่อตับเกิดรุนแรง อาจจะให้สูตรยาที่มี E, S, Fx ต่อไปเป็นเวลา 18-24 เดือน	ALT < 2 x ULN	การทำงานของตับกลับเข้าสู่ปกติ
วิธีให้ยากลับเข้าไปใหม่	1. ให้ยากลับเข้าไปใหม่ทีละชนิด (sequential rechallenge) 2. เริ่มต้นยาแต่ละชนิดในขนาดต่ำสุด แล้วค่อยๆเพิ่มขนาดยาขึ้นจนถึงขนาดยาที่ใช้ในการรักษา 3. เริ่มต้นด้วยยา H (H→R) ดังนี้ วันที่ 1 H (50 mg) วันที่ 2 H (100 mg) วันที่ 3 H (150 mg) วันที่ 4 H (200 mg) วันที่ 5 H (300 mg) วันที่ 6 H (300 mg) + R (150 mg) วันที่ 7, 8 H (300 mg) +R (300 mg) วันที่ 9, 10 H (300 mg) +R (450 mg) 4. ระยะเวลาของการเพิ่มขนาดยาจนได้ขนาดยาปกติ คือ 5-7 วัน 5. ติดตามอาการของผู้ป่วย และ ระดับ AST หากผิดปกติ ให้หยุดยาตัวสุดท้ายที่ได้รับเข้าใหม่ 6. ไม่จำเป็นต้องให้ Z กลับเข้าไปใหม่ ในกรณีที่ rechallenge ด้วย H และ R แล้ว AST ไม่เพิ่มขึ้นหรือเพิ่มขึ้นเล็กน้อย	1. ให้ยากลับเข้าไปใหม่ทีละชนิด (sequential rechallenge) 2. ไม่ได้กล่าวว่าจะต้องเริ่มจากขนาดต่ำสุดหรือไม่ 3. เริ่มต้นด้วยยา R (R→H) 4. หลังจากให้ชนิดแรกไปแล้ว 3-7 วัน จึงเริ่มให้ H 5. ติดตามอาการของผู้ป่วย และหากมีอาการหรือ LFTs ผิดปกติ ให้หยุดยาตัวสุดท้ายที่ได้รับเข้าไปใหม่ 6. ไม่จำเป็นต้องให้ Z กลับเข้าไปใหม่ ในกรณีที่ rechallenge ด้วย R และ H แล้วไม่มีอาการผิดปกติ	1. ให้ยากลับเข้าไปใหม่ทีละชนิด (sequential rechallenge) 2. ไม่ได้กล่าวว่าจะต้องเริ่มจากขนาดต่ำสุดหรือไม่ 3. เริ่มต้นด้วยยา R (R→H) หรือ RE (RE→H) (ในกรณีที่หยุด E ด้วย) 4. หลังจากให้ยาชุดแรกไปแล้ว 3-7 วัน จึงเริ่มให้ H 5. ติดตามอาการของผู้ป่วย และ ระดับ ALT หากผิดปกติ ให้หยุดยาตัวสุดท้ายที่ได้รับเข้าไปใหม่ 6. ไม่จำเป็นต้องให้ Z กลับเข้าไปใหม่ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการตับอักเสบที่รุนแรง และ rechallenge ด้วย R และ H แล้วไม่มีอาการผิดปกติ	1. ให้ยากลับเข้าไปใหม่ทีละชนิด (sequential rechallenge) 2. เริ่มต้นยาแต่ละชนิดในขนาดต่ำสุดแล้วค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาขึ้นจนถึงขนาดที่ใช้ในการรักษา 3. เริ่มต้นด้วยยา H (H→R) (HR→Z) ดังนี้ - H (50 mg) → - H (300 mg) → - H+R (75 mg) → - H+R (300 mg) → - H+R (450 or 600 mg) → - HR + Z (250 mg) → - HR+ Z (1000 mg) → - HR+ Z (1500 or 2000 mg) 4. เมื่อให้ยาแต่ละครั้ง ให้ติดตามผู้ป่วยประมาณ 2-3 วัน หากไม่มีอาการผิดปกติใดของตับ จึงให้ยารชนิดหรือขนาดต่อไป 5. หากให้ยาแล้วพบว่า มีอาการผิดปกติเกี่ยวกับตับอีกเกิดขึ้นอีก ยาที่เป็นสาเหตุคือยาที่ให้กลับเข้าไปใหม่ตัวสุดท้าย
การเลือกสูตรยาที่ใช้รักษาวัณโรค (further TB regimens) หลังทราบยาที่เป็นสาเหตุ	เมื่อทราบยาที่เป็นสาเหตุให้เลือกสูตรยาที่เหมาะสม เช่น 9HRE, 9S ₂ H ₂ Z ₃ ^o	เลือกสูตรยาที่ใช้ โดยขึ้นกับชนิดยาที่เป็นสาเหตุ ดังนี้ 1. 2HES/10HE (กรณีไม่สามารถใช้ R) ได้ 2. 6-9RZE (กรณีไม่สามารถใช้ H) 3. 2HRE/7HR (กรณีไม่สามารถใช้ Z ได้และต้งหยุด Z ในช่วงก่อนสิ้นสุด intensive phase) 4. 18-24 SEFX (กรณีไม่สามารถใช้ H และ R)	กรณีไม่สามารถใช้ Z ได้ ควรขยายระยะเวลาทั้งหมดของการรักษาด้วย H และ R เป็น 9 เดือน	1. หากให้ยาแล้วไม่พบอาการผิดปกติใดๆ ก็สามารถให้ยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐานต่อไปได้ พร้อมหยุดยาทางเลือก (alternative drugs) 2. ในกรณีที่พบว่า pyrazinamide เป็นสาเหตุ สูตรยาที่ควรได้รับ คือ 2HRE/7HR

NTP: National Tuberculosis Control Program; **WHO:** World Health Organization; **ATS:** The American Thoracic Society; **BTS:** The British Thoracic Society; **AST:** Aspartate aminotransferase; **ALT:** Alanine aminotransferase; **ULN:** Upper limit of normal; **LFTs:** Liver Function Tests **H:** Isoniazid; **R:** Rifampicin; **Z:** Pyrazinamide; **E:** Ethambutol; **S:** Streptomycin; **Fx:** Fluoroquinolone; **O:** Ofloxacin; ^o**9S₂H₂Z₃** หมายถึง สูตรยารักษาวัณโรคที่ประกอบด้วย streptomycin, isoniazid และ pyrazinamide โดยบริหารยาสัปดาห์ละ 3 วัน เป็นเวลา 9 เดือน

การเลือกสูตรยาที่ใช้รักษาหลังจากทราบยาที่เป็นสาเหตุของการเกิดพิษต่อตับ

การเลือกสูตรยาต้านวัณโรคที่ใช้ในการรักษาต่อไป จะขึ้นกับยาที่เป็นสาเหตุของพิษต่อตับ ดังนี้

- ในกรณีที่พบว่า rifampicin เป็นสาเหตุ ควรใช้สูตรยา 2HES/10HE คือ ให้ยา isoniazid ethambutol และ streptomycin 2 เดือนตามด้วย isoniazid และ ethambutol 10 เดือน

- ในกรณีที่พบว่า isoniazid เป็นสาเหตุ ควรใช้สูตรยา 6-9RZE คือให้ยา rifampicin pyrazinamide และ ethambutol 6 - 9 เดือน
- ในกรณีที่พบว่า pyrazinamide เป็นสาเหตุ และหยุดการใช้ยา pyrazinamide ก่อนสิ้นสุด intensive phase ควรจะขยายระยะเวลาทั้งหมดสำหรับการให้ isoniazid และ rifampicin เป็น 9 เดือน ดังนั้นสูตรยาสำหรับการรักษาควรเป็น 2HRE/7HR
- ในกรณีที่พบว่า isoniazid และ rifampicin เป็นสาเหตุ ควรใช้สูตรยาที่มีพิษต่อตับต่ำ ได้แก่ streptomycin ethambutol และ ยากลุ่ม fluoroquinolones 1 ชนิด โดยให้ยาเป็นระยะเวลา นาน 18 - 24 เดือน

บทสรุป

การรักษาวัณโรคซึ่งต้องใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ โดยเฉพาะการเกิดพิษต่อตับ ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ดังนั้นผู้ป่วยวัณโรคทุกคน ควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการรักษา เพื่อจะได้ติดตามสังเกตอาการของตนเองอย่างสม่ำเสมอ และมาโรงพยาบาลทันทีเมื่อพบอาการผิดปกติ สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ เช่น แพทย์ เภสัชกร และพยาบาล ควรมีการติดตามผลการรักษาและอาการผิดปกติของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดด้วยวิธีต่าง ๆ เช่น การนัดมาติดตามผลการรักษาอย่างน้อยทุก 1 - 2 สัปดาห์ โดยเฉพาะในช่วง 2 เดือนแรกของการรักษา หรือการติดตามเยี่ยมบ้านของผู้ป่วย หากพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับระหว่างการรักษาวัณโรค ควรให้การจัดการที่เหมาะสมและรวดเร็ว ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยหายจากอาการพิษต่อตับ และหายขาดจากวัณโรคต่อไป อย่างไรก็ตามเมื่อเกิดพิษต่อตับขึ้นแล้ว จะต้องหยุดการใช้ยาด้านวัณโรคเป็นระยะเวลาหนึ่ง ดังนั้นควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับวิธีการป้องกันหรือลดโอกาสการเกิดพิษต่อตับจากยาด้านวัณโรค โดยเฉพาะในผู้ป่วยคนไทย เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยารักษาวัณโรคได้อย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่อง ซึ่งจะส่งผลในการลดโอกาสการเกิดเชื้อวัณโรคได้อย่างดี

เอกสารอ้างอิง

- World Health Organization. Global Tuberculosis Control: WHO report 2011 WHO/HTM/TB/2011.16. Geneva: WHO Press. 2011.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines-4th ed. WHO/ HTM/TB/2009.420. Geneva: WHO, 2010.
- วิลาวัณย์ ทองเรือง, ณัฐนิช กลสินวัฒน์, นนทกานต์ ลิ้มเจริญ, เกตุวดี หงษ์รัตน์ แก้ว. อาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาด้านวัณโรคและความไม่สำเร็จในการรักษา. *ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ* 2552;4(1):46-51.
- 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):291-299.
- 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.
- 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.
- Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An Official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(8):935-952.
- British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 1998; 53(7):536-548.
- Tahaoğlu K, Ataç G, Sevim T, et al. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(1):65-69.
- Sharma SK, Singla R, Sarda P, et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. *Clin Infect Dis* 2010; 50(6):833-839.
- Gholami K, Kamali E, Hajiabdolbaghi M, Shalviri G. Evaluation of anti-tuberculosis induced adverse reactions in hospitalized patients. *Pharm Pract* 2006;4(3):134-138.
- Marra F, Marra CA, Bruchet N, et al. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(8): 868-875.
- Gulbay BE, Gurkan OU, Yildiz QA, et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respir Med* 2006;100(10):1834-1842.
- 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):1472-1477.
- Thongraung W, Sittidach M, Khwansuwan P, Sariyasuntorn K, Wongsampan S. Evaluation of the physicians' approach to the diagnosis and treatment of patients with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *J Eval Clin Pract* 2012;18(6):1119-1125
- อุไร พุ่มพฤษ, รัตนา ชัยสุขสุวรรณ. อาการแทรกซ้อนที่เกิดจากยาเม็ดแยกขนานรวม 4 ชนิด ที่ใช้ใน 2 เดือนแรกของการรักษาวัณโรคด้วยระบบยาระยะสั้น 6 เดือน. *วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก* 2539; 17(2):103-116.
- วิศิษฐ์ อุดมพานิชย์, ดาวรุ่ง ศีลาจรรูญ, สมเกียรติ วงษ์ทิม, ฉันทชา สิริพันธ์. ผลข้างเคียงจากการรักษาวัณโรคโดยสูตรยามาตรฐานระยะสั้น. *วารสารวัณโรคและทรวงอก* 2547;25(1):29-33.
- สาริณีย์ กฤตยานันต์, รุ่งเพชร สกุลบำรุงศิลป์, ศุภกิจ วงศ์วิวัฒน์กิจ, วิศาล สุทธิพัฒนางกูร. ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาด้านวัณโรคในผู้ป่วยคนไทย. *ไทยเภสัชสาร* 2545;26(3-4):121-128.
- Makhlouf HA, Helmy A, Fawzy E, El-Attar M, Rashed HA. A prospective study of antituberculous drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases. *Hepatol Int* 2008;2(3):353-360.
- Fernandez-Villar A, Sopena B, Fernandez-Villar J, Vazquez-Gallardo R, Ulloa F, Leiro V. The influence of risk factors on the severity of anti-

- tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(12):1499-1505.
21. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999;281(11):1014-1018.
 22. Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest* 2005; 128(1):116-123.
 23. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. *Chest* 1991;99(2):465-471.
 24. Ziakas PD, Mylonakis E. 4 months of rifampin compared with 9 months of isoniazid for the management of latent tuberculosis infection: a meta-analysis and cost-effectiveness study that focuses on compliance and liver toxicity. *Clin Infect Dis* 2009;49(12):1883-1889.
 25. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis* 1996;77(1):37-42.
 26. Sarma GR, Immanuel C, Kailasam S, Narayana AS, Venkatesan P. Rifampin-induced release of hydrazine from isoniazid: a possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing isoniazid and rifampin. *Am Rev Respir Dis* 1986;133(6):1072-1075.
 27. อนงนุช อันพุ่ม. ขนาดของยา pyrazinamide และอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับ. *วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล* 2010;20(3):221-231.
 28. Sarich TC, Yoissefi M, Zhou T, Adam SP, Wall RA, Wright JM. Role of hydrazine in the mechanism of isoniazid hepatotoxicity in rabbits. *Arch Toxicol* 1996;70(12):835-840.
 29. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(2):192-202.
 30. Huang YS, Chern HD, Su WJ, et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for anti-tuberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2002;35(4):883-889.
 31. Navarro V, Senior JR. Drug-related Hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354(20):731-739.
 32. Mohi-ud-din R, Lewis JH. Drug-and chemical-induced cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004;8(1):95-132.
 33. Capelle P, Dhumeaux D, Mora M, Feldmann G, Berthelot P. Effects of rifampicin on liver function in man. *Gut* 1972;13(5):366-371.
 34. McColl KE, Thompson GG, el Omar E, Moore MR, Park BK, Brodie MJ. Effect of rifampicin on haem and bilirubin metabolism in man. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23(5):553-559.
 35. Younossian AB, Rochat T, Ketterer JP, Wacker J, Janssens JP. High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J* 2005;26(3):462-464.
 36. Horn DL, Hewlett D Jr, Alfalla C, Peterson S, Opal SM. Limited tolerance of ofloxacin and pyrazinamide prophylaxis against tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330(17):1241.
 37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations-United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50(34):733-735.
 38. Tostmann A, Aarnoutse RE, Peters WH, Richard PN, Boeree MJ. Xanthine oxidase inhibition by allopurinol increases in vitro pyrazinamide-induced hepatotoxicity in HepG2 cells. *Drug Chem Toxicol* 2010;33(3):325-328.
 39. สำนักวิจัยโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการดำเนินงานควบคุมโรคแห่งชาติ. กรุงเทพฯ. โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2551: น. 50-51.
 40. Saigal S, Agarwal SR, Nandeesh HP, Sarin SK. Safety of an ofloxacin-based antitubercular regimen for the treatment of tuberculosis in patients with underlying chronic liver disease: a preliminary report. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(9):1028-1032.
 41. 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):775-780.
 42. Ho CC, Chen YC, Hu FC, Yu CJ, Yang PC, Luh KT. Safety of fluoroquinolone use in patients with hepatotoxicity induced by anti-tuberculosis regimens. *Clin Infect Dis* 2009;48(11):1526-1533.
 43. Thongraung W, Lertphongpiroon W, Punggrassami P, Ratanajamit C. Physicians' practices regarding the management of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2012;43(3):724-734.
 44. Girard M. Conclusiveness of rechallenge in the interpretation of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23(1):73-79.
 45. Andrade RJ, Robles M, Lucena MI. Rechallenge in drug-induced liver injury: the attractive hazard. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8(6):709-714.

Editorial note

*Manuscript received in original form on February 18, 2012;
accepted in final form on November 12, 2012.*

