

Management of reactions to tuberculosis drugs

การจัดการอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรค



ผ.ญ.จันทิมา โยธาพิทักษ์



ADR story

เจอแบบนี้ ทำยังไงดีนะ?

กินยารักษา TB สูตร
cat. 1 มา 5 วัน
แล้วมีอาการ





ADR story

เจอแบบนี้ ทำยังไงดีนะ?

- Underlying HIV
- Start GPO-vir® มา 2 wks
- ได้ยาป้องกัน OI เป็น Bactrim® มา 1 wk
- แพทย์ตรวจพบ pul TB ให้ยา HRZE กินได้ 1 สัปดาห์ พบอาการ



ADR story

เจอแบบนี้ ทำยังไงดีนะ?

- ได้รับยา anti-TB สูตร HRZE มา 1 เดือน มีอาการ

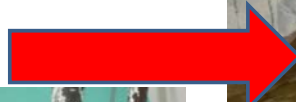




ADR story

เจอแบบนี้ ทำยังไงดีนะ?

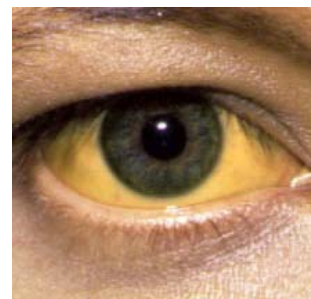
- ได้รับยา anti-TB สูตร HRZE มา 1 เดือน มีอาการ



ADR story

เจอแบบนี้ ทำยังไงดีนะ?

ผู้ป่วยหญิง อายุ 50 ปี นน.45 kg ได้รับการวินิจฉัยวัณโรคปอด ได้รับยา anti-TB drugs (H 300, R 450, Z 1250, E 800 OD hs หลังกินยาได้ 1 สัปดาห์มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน เพลีย ไม่มีแรง ตัวเหลือง ตาเหลือง ปัสสาวะสีเข้ม ตรวจพบ SGOT/SGPT 229/ 195 U/L, TB/DB 3.2/1.7 mg/dl, ALP 220 U/L





ความยุ่งยากในการจัดการ ADR ยา anti-TB

- การรักษา TB จำเป็นต้องให้ยาพร้อมกันหลายชนิด เป็นระยะเวลานาน
- บางครั้งผู้ป่วย TB มี underlying dz ที่จำเป็น ต้องใช้ยารักษาหลายชนิด และยาบางตัวก็อาจทำให้เกิด ADR ได้ เช่นเดียวกับยา TB
- เมื่อพบ ADR ยากที่จะวินิจฉัยหรือตัดสินได้อย่างชัดเจนว่ายาใดเป็นสาเหตุ
- ยาที่เป็น 1st line drug มีความจำเป็นการรักษาทั้งในแง่ทำให้หายจากโรค และการป้องกันการดื้อยา
- การจัดการ ADR เป็นเรื่องยาก และบาง ADR ยังไม่มีมาตรฐานการจัดการที่ชัดเจน ยังคงเป็นเพียงการศึกษาและมีหลายชาย



องค์ความรู้ที่จำเป็นในการจัดการ ADR ยา anti-TB

- ชนิดของยา anti-TB
- อาการไม่พึงประสงค์จากยา anti-TB ทุกชนิด
- กลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา
- การประเมิน ADR
- การจัดการ ----- > รักษา ADR & TB อย่างสมดุล
- ความสามารถในการป้องกัน



ยารักษาวัณโรคที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

- ยาเดี่ยว (single agent)
- ยาเม็ดรวม (fixed dose combination: FDC)
 - ข้อดี
 - ง่ายต่อการรับประทานและจัดการยา
 - ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเลือกทานยาเฉพาะบางรายการได้ ซึ่งจะทำให้ได้ยาแบบ monotherapy เสี่ยงต่อการเกิดวัณโรคดื้อยา
 - ข้อเสีย
 - ปรับขนาดยาก
 - เมื่อผู้ป่วยเกิด ADR ต้องเปลี่ยนมาใช้ยาเดี่ยว



ยารักษาวัณโรคประเภทยาเดี่ยว

- 1st line drug

ชื่อยา	ชื่อย่อ	รูปแบบ/ ความแรง	ขนาดที่ใช้
Isoniazid	I or H	Tab 100 mg	5 mg/kg/day (max 300 mg)
Rifampicin	R	Cap 300, 600 mg Tab 450 mg Syr 100 mg/5 ml	≥50 kg: 600mg/day <50 kg: 450 mg/day
Pyrazinamide	Z	Tab 500 mg	20-30 mg/kg/day (max 2 gm)
Ethambutol	E	Tab 400, 500 mg	15-25 mg/kg/day (max 2.5 gm)
Streptomycin	S	Inj 1 gm	≥ 50 kg: 1 gm/day <50 kg: 750 mg/day อายุ 60 ปีขึ้นไป: 750 mg/day



ยารักษาวัณโรคประเภทยาเดี่ยว

• 1st line drug

ขนาดของยาสำหรับผู้ใหญ่ (อายุมากกว่า 14 ปี)

น้ำหนักก่อนรักษา	ขนาดของยา				
	H (มก.)	R (มก.)	Z (มก.)	E (มก.)	S (มก.)
< 40 กก.	300	300	1,000	800	500
40-50 กก.	300	450	1,500	1,000	750
> 50 กก.	300	600	1,500-2,000	1,200	1,000

ที่มา: แนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ



ยารักษาวัณโรคประเภทยาเดี่ยว

• 2nd line drug

ชื่อยา	ชื่อย่อ	รูปแบบ/ ความแรง	ขนาดที่ใช้/ วิธีการใช้
Kanamycin	K	Inj 1 gm	15 mg/kg/day IM วันละ 1 ครั้ง
Ofloxacin	O	Tab 100, 200, 300 mg	7.5-15 mg/kg/day วันละ 1-2 ครั้ง
Ethionamide	Ethi	Tab 250 mg	10-20 mg/kg/day วันละ 2-3 ครั้ง
Cycloserine	Cs	Tab 250mg	10-20 mg/kg/day วันละ 2-3 ครั้ง
Para-Amino Salicylic acid	P	Tab 1 gm	200 mg/kg/day วันละ 2 ครั้ง
Amikacin	A	Inj 250, 500 mg	15 mg/kg/day IM วันละ 1 ครั้ง



Fixed dose combination: FDC

Trade name	Generic name	Tablets for patient > 50 kg
Rifinah150	Rifam150/INH100	3-4 tabs
Rifinah300	Rifam300/INH150	2 tabs
Rimactazid300/150	Rifam300/INH150	2 tabs
Rimactazid150/75	Rifam150/INH75	4 tabs
Rifampyzid	Rifam120/INH80/PZA250mg	4 tabs+(ETB 2)
Rifater	Rifam120/INH80/PZA250mg	
Rifafour e-275	Rifam150/INH75/PZA400/ ETB275 mg	4 tabs
Rimstar4-FDC	Rifam150/INH75/PZA400/ ETB275 mg	4 tabs



อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรค

- อาการที่พบได้จากยาต้านวัณโรคหลายตัว
- อาการที่พบเฉพาะเจาะจงกับยาบางตัว
- อาการที่ป้องกันได้



ADR ที่พบได้จากยาต้านวัณโรคหลายตัว

อาการผิดปกติของทางเดินอาหาร

- เบื่ออาหาร
- คลื่นไส้ อาเจียน
- ปวดท้องโดยไม่มีภาวะตับอักเสบร่วมด้วย

อาการทางผิวหนัง

อาการพิษต่อตับ



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

กรณีศึกษาที่ 1

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 48 ปี ได้รับวินิจฉัยวัณโรคปอด แพทย์ให้ยาสูตร cat 1 (2HRZE/4 HR) ภายหลังการกินยา dose แรก ผู้ป่วยมีอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ผู้ป่วยอดทนกินยาได้ 3 วันก็มาพบแพทย์

จัดการอย่างไรดี?

- ก. หยุดยาทุกตัว เปลี่ยนไปใช้สูตรอื่น
- ข. หยุดยาทุกตัว แล้วค่อย rechallenge ใหม่ทีหลัง
- ค. หยุดยาทีละตัว เพื่อดูว่าตัวใดเป็นสาเหตุ
- ง. ให้ยาด้านการอาเจียน เช่น domperidone แนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยาหลังอาหาร
- จ. แนะนำให้ผู้ป่วยอดทน และกินยาต่อ



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

อาการเบื่ออาหาร ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน

- มักเกิดในช่วงสัปดาห์แรกของการใช้ยา อาจเกิดตั้งแต่มื้อแรก
- พบอุบัติการณ์ในคนไทย 5.5-20% จากการใช้ยา cat.1
- ยาพบรายงานบ่อยได้แก่ pyrazinamide (5.8%)
- ยาอื่นที่พบรายงานได้แก่
 - rifampicin
 - ethionamide
 - para-aminosalicylic acid (PAS)
 - fluoroquinolones



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

การจัดการ

- กินพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที
- ให้กินก่อนนอน
- split dose
- ให้ยาต้านการอาเจียน เช่น domperidone

ตัวอย่างการจัดการ

แบ่งขนาด PZA จาก 1500 mg OD เป็น 500 mg TID + domperidone 1 tab TID ก่อนการให้ยา ติดต่อกันเป็นเวลา 1 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่เกิด ADR ทุกคนหายจากอาการ ADR และเมื่อกลับมาใช้ยาในขนาดเดิม ผู้ป่วยทุกคนทนต่อยาได้



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

กรณีศึกษาที่ 1

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 48 ปี ได้รับวินิจฉัยวัณโรคปอด แพทย์ให้ยาสูตร cat 1 (2HRZE/4 HR) ภายหลังการกินยา dose แรก ผู้ป่วยมีอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ผู้ป่วยอดทนกินยาได้ 3 วันก็มาพบแพทย์

จัดการอย่างไรดี?

- ก. หยุดยาทุกตัว เปลี่ยนไปใช้สูตรอื่น
- ข. หยุดยาทุกตัว แล้วค่อย rechallenge ใหม่ทีหลัง
- ค. หยุดยาทีละตัว เพื่อดูว่าตัวใดเป็นสาเหตุ
- ง. ให้ยาด้านการอาเจียน เช่น domperidone แนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยาหลังอาหาร
- จ. แนะนำให้ผู้ป่วยอดทน และกินยาต่อ



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

กรณีศึกษาที่ 2

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 45 ปี ได้รับวินิจฉัยวัณโรคปอด แพทย์ให้ยาสูตร cat 1 (2HRZE/4 HR) ภายหลังไป 5 วัน ผู้ป่วย เริ่มมีผื่นแดง คัน ผู้ป่วยทานยาต่ออีก 2 วัน ผื่นเป็นมากขึ้น จึงมาพบแพทย์



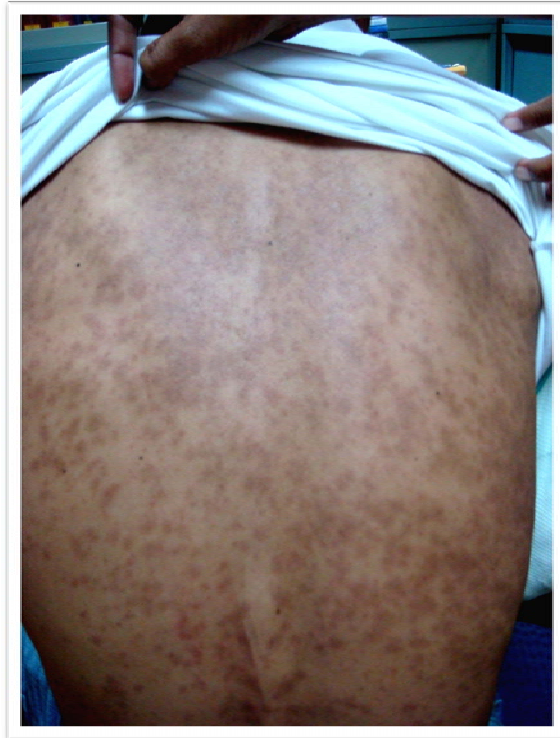


เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

กรณีศึกษาที่ 2

การจัดการ

- ก. หยุดยาทุกตัว จนกว่าผื่นจะหาย จึงค่อยเริ่มรักษาใหม่
- ข. หยุดยาทีละตัว เพื่อหาสาเหตุ
- ค. หยุดยาทุกตัว และเปลี่ยนไปใช้สูตรอื่น
- ง. ไม่หยุดยา ให้ยาแก้แพ้



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

การจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง

- ขึ้นกับความรุนแรง
 - อาการไม่รุนแรง พบในคนไทยประมาณ 13.8-40%
 - คันโดยไม่มีผื่นร่วมด้วย
 - มีผื่นแดงเพียงเล็กน้อย
 - ไม่มี mucous membrane involved
 - อาการรุนแรง พบในคนไทยประมาณ 1.3%
 - เกิดผื่นแดงเป็นบริเวณกว้าง
 - มี mucous membrane involved หรือมีไข้ร่วมด้วย



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

การจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง

- อาการไม่รุนแรง
 - exclude สาเหตุอื่นก่อน
 - ให้ยาสูตรเดิมและให้การรักษาตามอาการด้วยยา anti-histamine เช่น CPM, hydroxyzine
 - ถ้าให้ anti-histamine แล้วอาการไม่ดีขึ้นภายใน 3 วัน ให้ยา prednisolone 5 mg BID ติดต่อกัน 5 วัน
 - continue ยา anti-TB drug
 - ติดตามอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

การจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง

- อาการรุนแรง
 - หยุดยาทั้งหมด
 - รักษาตามอาการด้วยยา oral antihistamine และ topical corticosteroids จนผู้ป่วยหาย
 - เริ่มให้ยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่โดยใช้ยากกลุ่มใหม่ หรือ rechallenge
 - กรณี SJS, TEN, exfoliative dermatitis อาจจำเป็นต้องใช้ systemic corticosteroids



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

แนวทางการ rechallenge ยา กรณีผื่นรุนแรง

- เริ่มให้ยาทีละตัวโดยให้แต่ละตัวห่างกันทุก 2-3 วัน
- เริ่มให้ยา rifampicin ก่อน เนื่องจากมีรายงานการเกิดผื่นน้อย
- ตามด้วย INH, ethambutol และ PZA
- ถ้าเกิดผื่นขึ้นใหม่หลังให้ยาตัวใดให้หยุดยาตัวนั้น
- ถ้าให้ยาไปครบ 3 ตัวแล้วไม่เกิดผื่น ไม่ควรให้ยาตัวที่ 4

ที่มา: ATS, CDC, IDSA 2003



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

Reintroduction of anti-TB drugs following drug rash

Drug	Challenge dose		
	Day 1	Day 2	Day 3
INH	50	300	300
RMP	75	300	Full dose
PZA	250	1 gm	Full dose
EMB	100	500	Full dose
SM	125	500	Full dose

ที่มา: WHO. TB/HIV a clinical manual, 2nd edition.



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

Desensitization of anti-TB drugs following drug rash

- เริ่มให้ยาทีละตัวในขนาด 1 ใน 10 ของขนาดปกติ
- เพิ่มขนาดยาทีละ 1 ใน 10 ของขนาดปกติในแต่ละวัน จนกระทั่งผู้ป่วยได้รับยาในขนาดปกติในวันที่ 10 ของการทำ desensitization
- ขณะที่ทำ desensitization ควรให้ยา anti-TB drugs ที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับมาก่อนจำนวน 2 ชนิด
- การเริ่มทำ desensitization
 - ให้เริ่มจากยา INH --- > EMB --- > RMP

ที่มา: WHO. TB/HIV a clinical manual, 2nd edition.



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

กรณีศึกษาที่ 2

การจัดการ

- หยุดยาทุกตัว จนกว่าผื่นจะหาย จึงค่อยเริ่มรักษาใหม่
- หยุดยาทีละตัว เพื่อหาสาเหตุ
- หยุดยาทุกตัว และเปลี่ยนไปใช้สูตรอื่น
- ไม่หยุดยา ให้ยาแก้แพ้

ทำอย่างไรดี?





เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

กรณีศึกษาที่ 3

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 36 ปี น้ำหนัก 55 kg underlying dz. HIV 10 วันก่อนมาได้รับวินิจฉัยวัณโรคปอด แพทย์ให้ยารักษา ดังนี้ INH (100) 3 tab hs + R (300) 2 cap hs + Z (500) 3 tab hs + E (400) 3 tab hs วันนี้มาพบแพทย์ที่รพ. ด้วยอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ ตัวเหลือง ตาเหลือง ปัสสาวะสีเหลืองเข้ม เพสีย ไม่มีแรง มา 2 วัน

ผู้ป่วยปฏิเสธการแพ้ยา อาหารหรือสารเคมีอื่นใด

ไม่ได้รับรับประทานยา อาหารเสริมหรือสมุนไพรใด นอกจากยาต้านวัณโรคที่ได้รับจากรพ.



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

กรณีศึกษาที่ 3

ผลการตรวจร่างกาย: mild jaundice

ผลการตรวจ U/S: mild hepatosplenomegaly

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

Lab (normal)	Admission	Day 6	Day 12
AST (10-30 U/L)	142	119	88
ALT (9-43 U/L)	60	72	80
ALP (35-110 U/L)	465	339	304
TB (0.2-1.5 mg/dl)	2.2	4.5	6.2
DB (0.5-0.8 mg/dl)	1.3	2.47	3.45

ผลการตรวจทาง immunology: Anti-HAV IgM, HBsAg, HBeAg, Anti-Hbc, anti-HCV -----> negative



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

กรณีศึกษาที่ 3

เกณฑ์การวินิจฉัย hepatotoxic จากยา TB

- Liver enzyme function test > 5 เท่า upper normal limit
- Liver enzyme function test > 3 เท่า upper normal limit ร่วมกับมีอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย
- ไม่พบสาเหตุอื่นที่อาจทำให้เกิด hepatitis เช่น ไวรัสตับอักเสบ ยาอื่น หรือสารเคมีอื่น

ที่มา: สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย 2551



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

กรณีศึกษาที่ 3

ผู้ป่วยรายนี้เกิด hepatotoxic จากยาวัณโรคหรือไม่ ?

- Liver enzyme function test > 3 เท่า upper normal limit ร่วมกับมีอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย
- ไม่พบสาเหตุอื่นที่อาจทำให้เกิด hepatitis เช่น ไวรัสตับอักเสบ ยาอื่น หรือสารเคมีอื่น

Lab (normal)	Admission	Day 6	Day 12
AST (10-30 U/L)	142	119	88
ALT (9-43 U/L)	60	72	80
ALP (35-110 U/L)	465	339	304
TB (0.2-1.5 mg/dl)	2.2	4.5	6.2
DB (0.5-0.8 mg/dl)	1.3	2.47	3.45



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

กรณีศึกษาที่ 3

ผู้ป่วยรายนี้เกิด hepatotoxic จากยาวัณโรคหรือไม่ ?

S : อาการทางคลินิก	---	>	เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ตัวเหลือง ตาเหลือง ปัสสาวะสีเข้ม
O : ผลการตรวจร่างกาย	---	>	mild jaundice
ผลการตรวจ lab	---	>	AST 142/30 = > 4.73 เท่า, ALT 60/43 => 1.39 เท่า, ALP 465/110 = > 4.23 เท่า, TB 2.2/1.5 = > 1.47 เท่า, DB 1.3/0.8 = > 1.63 เท่า
ผลการตรวจทาง immunology:			Anti-HAV IgM, HBsAg, HBeAg, Anti-Hbc, anti-HCV -----> negative
ผลการตรวจ U/S	---	>	mild hepatosplenomegaly



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

กรณีศึกษาที่ 3

ผู้ป่วยรายนี้เกิด hepatic injury แบบใด?

$$R\text{-ratio} = \frac{(\text{ALT} / \text{ULN}_{\text{ALT}})}{(\text{AP} / \text{ULN}_{\text{AP}})}$$

Hepatocellular (↑ALT)	$R \geq 5$	Generally reflects hepatic necrosis; in the case of jaundice, it's life-threatening
Cholestatic (↑ALP)	$R \leq 2$	Cessation or ↓ bile acid secretion; less serious in short term, even jaundice is present
Mixed	$2 < R < 5$	Prognosis is similar to cholestatic injury



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

กรณีศึกษาที่ 3

ผู้ป่วยรายนี้เกิด hepatic injury แบบใด?

$$R \text{ ratio} = \frac{(ALT/ULN)}{(ALP/ULN)} = 1.39/4.23 = 0.33$$

Hepatocellular (↑ALT)	$R \geq 5$	Generally reflects hepatic necrosis; in the case of jaundice, it's life-threatening
Cholestatic (↑ALP)	$R \leq 2$	Cessation or ↓ bile acid secretion; less serious in short term, even jaundice is present
Mixed	$2 < R < 5$	Prognosis is similar to cholestatic injury



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

Fact about anti-TB drug-induced hepatotoxic

- พบรายงานการเกิดจาก INH, Rifampicin และ PZA
- ไม่มีมีผื่น ไม่มีไข้ ไม่มีการเพิ่มของ eosinophil กลไกลึ้นไม่น่าจะผ่านปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน --- > ไม่ใช่แพ้ยา
- กรณี INH เกิดจาก toxic metabolite
- กรณี Rifam เกิดจากยาแย่งจับกับ bilirubin ในการ reuptake เข้า hepatocyte
- กรณีได้รับ INH+Rifam เพิ่มโอกาสเกิด > ได้รับ INH alone เนื่องจาก rifam เป็น enzyme inducer เพิ่มการเกิด reactive metabolite ของยา INH ที่เป็น hepatotoxic
- กรณี PZA ทำให้เกิด fulminant hepatic failure ได้ --- > dose-related



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

Risk Factors anti-TB drug-induced hepatotoxic

- Advanced age
- Alcoholism
- Previous significant liver abnormalities
- HBV, HCV, HIV infection
- Malnourish



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

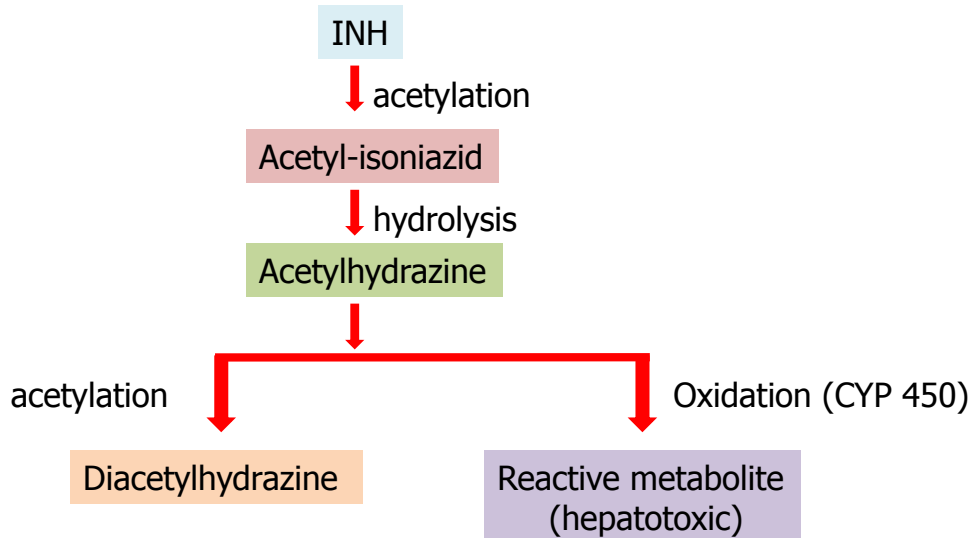
Fact about INH-induced hepatotoxic

- onset ---- > 8-12 สัปดาห์หลังใช้ยา
- มีการเพิ่มขึ้นของ AST/ALT โดยผู้ป่วยไม่มีอาการ --- > 10-20%
 - สามารถหายได้เองถึงแม้จะยังได้รับยาอยู่
- อาการตับอักเสบ เช่น N/V ปวดท้อง ปัสสาวะสีเข้ม ดีซ่าน ~ 0.1-0.6% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา INH เดี่ยวๆ
- ตับอักเสบรุนแรง พบน้อยมาก ~ 0.023%



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

INH-induced hepatotoxic



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

Risk factors for INH-induced hepatotoxic

- Acetylator phenotype
- Age > 35 years
- Alcoholism
- Concurrent rifampicin use
- female
- pre-existing liver disease
- pregnancy (>2-4 เท่า)
- ได้รับยาอื่นที่เป็น hepatotoxic



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

Fact about Rifampicin-induced hepatotoxic

- onset ---- > 2 เดือนแรกของการใช้ยา
- ประเภทของ liver injury ที่มักพบคือ cholestasis
- พบมากขึ้นและเร็วขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ INH
 - 20% earlier onset



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

Fact about Pyrazinamide-induced hepatotoxic

- most severe case พบหลังจากให้ยาประมาณ 1 เดือน
- กลไกการเกิดเป็น dose-dependent
 - พบ 1% ใน standard dose และ 10-20% เมื่อให้ 40-50 mg/kg/dose
- เป็นแบบไม่มีอาการ ~20%
- มีอาการทางคลินิก ~ 10%
- liver injury ที่พบมักเป็นแบบ hepatocellular hepatitis



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

กรณีศึกษาที่ 3

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 36 ปี น้ำหนัก 55 kg underlying dz. HIV 10 วันก่อนมา
ได้รับวินิจฉัยวัณโรคปอด แพทย์ให้ยารักษา ดังนี้ INH (100) 3 tab hs + RMP
(300) 2 cap hs + PZA (500) 2 tab hs + ETB (400) 2 tab hs วันนี้มาพบ
แพทย์ที่รพ. ด้วยอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ ตัวเหลือง ตาเหลือง ปัสสาวะสี
เหลืองเข้ม เพื่อย ไม่มีแรงมา 2 วัน

จัดการอย่างไรดี?

- ก. หยุดยาทุกตัว เปลี่ยนไปใช้สูตรอื่น
- ข. หยุดยาทุกตัว แล้วค่อย rechallenge ใหม่ทีหลัง
- ค. หยุด INH
- ง. หยุด rifampicin และติดตามอาการทางคลินิก monitor LFT อย่างใกล้ชิด
- จ. ลดขนาดยา PZA จาก 1500 mg เป็น 1000 mg/day



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

คำแนะนำในการจัดการกรณีสงสัย Anti-TB drugs induced liver injury

ถ้ามีอาการน่าสงสัยแต่ไม่เข้าเกณฑ์

- อาจให้ยาต่อไปก่อน
- ให้ผู้ป่วยสังเกตอาการ
- ส่งตรวจเลือดซ้ำทุก 3-5 วัน จนอาการหายไปหรือผลตรวจดับเข้าสู่ปกติ
- ถ้าอาการแย่ลงหรือผลตรวจ LFT มีค่าสูงขึ้นให้หยุดยาทุกชนิด



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

คำแนะนำในการจัดการกรณีสงสัย Anti-TB drugs induced liver injury

ระหว่างหยุดยาทุกชนิด

- ถ้าอาการผู้ป่วยค่อนข้างดีหรือเป็น TB ไม่รุนแรง หรือไม่อยู่ในระยะแพร่เชื้อ ระหว่างรอให้ตับดีขึ้น ยังไม่ต้องให้ยาอื่น
- ถ้าอาการรุนแรงหรืออยู่ในระยะแพร่เชื้อให้ streptomycin + ethambutol ไปก่อน ถ้าอาการรุนแรงมากเพิ่ม quinolone

ที่มา: สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย 2551



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

คำแนะนำในการ rechallenge ยา anti-TB กรณีตับอักเสบ

จะ rechallenge ได้ก็ต่อเมื่ออาการทางคลินิกหายและ LFT ลดลงเหลือ < 2 เท่าของค่าปกติ ร่วมกับ TB < 1.5 mg/dl

ยา	Challenge dose			หลังจากให้ยาเสร็จแต่ละตัวให้หยุดยา 3 วัน monitor LFT ถ้า normal เริ่มยาตัวถัดไป
	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3	
INH	100	200	300	
RFP	150	เพิ่มทุกวันๆละ เท่าตัว หรือจนได้ขนาด 10 MKD		
PZA	500	เพิ่มทุกวันๆละ เท่าตัว หรือจนได้ขนาด 25 MKD		

ถ้า LFT normal ให้เริ่มนยาใหม่ + add ETB ตามสูตร 2HRZE(S)/4HR

ที่มา: สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย 2551



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

กรณีไม่สามารถใช้ยา 1-2 ตัวที่ rechallenge
Alternative regimen ได้แก่

- 2SHRE/6HR
- 6RZE
- 2HRE/7HR
- 2HZE/10HE
- 9RE
- 2SH(R)E/10H(R)E
- 2SOE/16OE

H = isoniazid, R = rifampicin, Z = pyrazinamide,
E = ethambutol, S = streptomycin, O = Ofloxacin

ที่มา: สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย 2551



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

Management of symptomatic anti-TB drugs-induced hepatitis

- หยุดยาทุกตัว แต่ยาที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่คือ PZA, INH
- ถ้า TB/DB ขึ้นอย่างเดียว หยุดแต่ RFP
- เริ่มยาใหม่เมื่อ hepatitis ดีขึ้น/ หายเหลือง AST/ALT ≤ 3 เท่า
- PZA ไม่แนะนำให้ใช้อีก
- F/U clinical symptoms และ LFT อย่างใกล้ชิด



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

Reutine practice

วันที่	H	R	Z
1	50		
2	100		
3	150		
4	200		
5	300		
6	300	150	
7	300	300	
8	300	300	
9	300	450	
10	300	450	

If success
No more PZA?



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

กรณีศึกษาที่ 3

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 26 ปี น้ำหนัก 55 kg underlying dz. HIV 10 วันก่อนมา
ได้รับวินิจฉัยวัณโรคปอด แพทย์ให้ยารักษา ดังนี้ INH (100) 3 tab hs + RMP
(300) 2 cap hs + PZA (500) 2 tab hs + ETB (400) 2 tab hs วันนี้มาพบ
แพทย์ที่รพ. ด้วยอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ ตัวเหลือง ตาเหลือง ปัสสาวะสี
เหลืองเข้ม เพื่อย ไม่มีแรงมา 2 วัน

จัดการอย่างไรดี?

- ก. หยุดยาทุกตัว เปลี่ยนไปใช้สูตรอื่น
- ข. หยุดยาทุกตัว แล้วค่อย rechallenge ใหม่ทีหลัง
- ค. หยุด INH
- ง. หยุด rifampicin และติดตามอาการทางคลินิก monitor LFT อย่างใกล้ชิด
- จ. ลดขนาดยา PZA จาก 1000 mg เป็น 500 mg/day



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

คำแนะนำในการป้องกัน Anti-TB drugs induced liver injury

คำแนะนำก่อนเริ่มให้ยา

- อธิบายผลข้างเคียงต่อดับทุกครั้ง
- แนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยาและรีบมาพบแพทย์ทันทีเมื่อมีอาการที่น่าสงสัย เช่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง อ่อนเพลีย ตัวเหลือง ตาเหลือง
- แนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยง เช่น การดื่มสุรา
- เมื่อจะสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงให้ตรวจค่า baseline LFT ทุกครั้ง
- หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มี DI หรือการใช้ยาที่อาจทำให้เกิด hepatotoxic ร่วมด้วย

ที่มา: สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย 2551



เรียนรู้การจัดการ ADR กับกรณีศึกษา

คำแนะนำในการป้องกัน Anti-TB drugs induced liver injury

คำแนะนำระหว่างการให้ยา

- ถ้ามีอาการสงสัย ให้ส่งตรวจการทำงานของตับ
- ถ้าก่อนการรักษา มีภาวะตับผิดปกติ ใน 2 เดือนแรกให้ตรวจการทำงานของตับ ทุก 1-2 สัปดาห์
- ถ้าก่อนการรักษา มีอาการผิดปกติรุนแรง ต้องใช้ยาที่มีผลต่อดับน้อยชั่วคราวก่อน ได้แก่ aminoglycoside, ethambutol, quinolone

ที่มา: สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย 2551



อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรค

อาการที่พบเฉพาะเจาะจงกับยาบางตัว

อาการ	ยาที่เป็นสาเหตุ
ปลายประสาทอักเสบ (Peripheral Neuropathy)	INH
Optic Neuritis	ETB
ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ (joint pain & gouty arthritis)	PZA
พิษต่อหู (hearing loss, vertigo)	Streptomycin



อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรค

INH & Neuropathy

- พบมากในผู้ป่วย
 - HIV-positive
 - DM
 - renal failure
 - alcoholism
 - malnourished or chronic liver disease
 - elderly
 - children
 - pregnancy



อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรค

INH & Neuropathy

- กลไกการเกิด
 - INH จะแย่งกับ vitamin B6 ในการทำหน้าที่เป็น cofactor ในการสังเคราะห์ synaptic neurotransmitters ทำให้เกิด dose-related neurological side effects ได้แก่ peripheral neuropathy, ataxia และ paresthesia
- การป้องกัน
 - ให้ pyridoxine ในขนาด 10 mg/day ในผู้ป่วยปกติ และ 25-50 mg/day ในผู้ป่วยที่มีอย่างน้อย 1 risk high-risk features
- การรักษา
 - ให้ pyridoxine ในขนาด 100-200 mg/day



อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรค

Optic neuritis & Ethambutol



Sudden blurred, "foggy" or dimmed vision.

Blind spots, particularly with central vision. Sudden loss of vision (partial or complete).

Pain with eye movement in the affected eye. 92.2% of pts experienced pain, which actually preceded the visual loss in 39.5% of cases.

Sudden color blindness (red-green color blindness)

Impaired night vision.

Impaired contrast sensitivity



อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรค

Optic neuritis & Ethambutol

- มักพบเมื่อได้ ethambutol นานมากกว่า 2 เดือน
- เป็น reversible process
- เป็น dose-independent
 - 18% พบเมื่อได้ยา > 35 mg/kg/day
 - 5-6% พบเมื่อได้ยา 25 mg/kg/day
 - <1% พบเมื่อได้ยา 15 mg/kg/day



อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรค

Ototoxicity&Nephrotoxicity จากยา Streptomycin

- Damage 8th cranial nerve
 - auditory ----- > hearing loss
 - vestibular ----- > vertigo, ataxia
 - irreversible
- Nephrotoxicity
 - less frequent than other aminoglycosides
 - ~ 2 %
 - reversible



อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรค

ถ้าพบอาการต่อไปนี้ **ไม่ควรให้ยาอีก**

- Hearing loss/ disturbed balance --- > SM
- Renal failure, shock or thrombocytopenia --- > RMP
- Poor vision, and poor color perception --- > EMB
- Hepatitis --- > PZA
- SJS/ TEN/ Exfoliative dermatitis --- > any drugs



การจัดการ ADR จากการใช้ยา anti-TB ตามแนวทางของการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ





อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรค

ประเภท	นิยาม	การจัดการ
Major ADR	ADR ที่ทำอันตรายต่อร่างกายอย่างรุนแรง อาจก่อให้เกิดความพิการ หรือเสียชีวิต	ต้องหยุดยาทันที
Minor ADR	ADR ที่ไม่รุนแรง ทำให้ร่างกายมีความผิดปกติบ้างแต่ไม่มาก สามารถรักษาตามอาการ หรือปรับแผนการรักษาเล็กน้อย	อาการเล็กน้อยผู้ป่วยทนได้ไม่รบกวนชีวิตประจำวัน เช่น คันเล็กน้อย ไม่มีผื่น คลื่นไส้ อาเจียน ปัสสาวะและเหงื่อเป็นสีแดง สามารถให้การรักษาตามแผนเดิมได้ ไม่ต้องหยุดยา หรือให้ยารักษาตามอาการ พร้อมทั้งอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจ กรณีอาการปานกลาง รบกวนชีวิตประจำวันบ้าง อาจปรับเวลาการกินยาหรือให้ยารักษาตามอาการ

ที่มา: แนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ



Major Adverse Drug Reaction

Major Adverse Reactions	ยาที่ก่อให้เกิดอาการ
วิงเวียน เหนื่อย การทรงตัวผิดปกติ (Dizziness)	Streptomycin
หูอื้อ ไม่ได้ยินเสียง (Deafness)	Streptomycin
เกิดความผิดปกติทางการมองเห็น (Visual impairment)	Ethambutol
Jaundice	ยาเกือบทุกตัว
อาการทางผิวหนังที่รุนแรง เช่น Stevens Johnson Syndrome, Exfoliative dermatitis	ยาเกือบทุกตัว
Shock and purple (อาการช็อคแบบขาดออกซิเจน)	Rifampicin

ที่มา: แนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ



การจัดการ ADR ยา anti-TB

ที่มา: แนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ

อาการที่เกิดขึ้น	การแก้ไข
คันไม่มีอาการ	ให้ CPM แก่คัน
ผื่นคันเล็กน้อย	ให้ CPM และ Calamine ทาผื่น ถ้าเป็นผื่นมากอาจให้ Steroid ทา เช่น 0.1% TA cream
ปวดข้อ	ให้ Paracetamol
เจ็บกระเพาะ	- ให้งินยาหลังอาหารทันทีเพื่อลดการระคายเคืองกระเพาะอาหาร - ให้ยาลดกรด
ปลายประสาทอักเสบ มีอาการชาตามปลายมือปลายเท้า	ให้ Vitamin B6 100 mg./day จนอาการหายไปจึงลดเหลือ 10 mg./day (ขนาดของ Vitamin B6 ที่ใช้ป้องกัน คือ 6 - 50 mg./day)
อาการคล้ายหวัด (influenza-like syndrome)	ให้ Paracetamol ถ้ายังคงมีอาการมากลด Rifampicin ลง 150 mg. เป็นเวลา 3 - 5 วัน
คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เมื่ออาหาร	แนะนำให้กินยาหลังอาหารเย็นหรือก่อนนอน อาจให้ยาระงับการคลื่นไส้ อาเจียน เช่น ยา Motilium, Pladil
Drug induced hepatitis ข้อบ่งชี้ที่แสดงว่าเกิด Drug induced hepatitis ได้แก่ 1. AST>3 เท่า ของค่าปกติที่กีดบน (3 times of the upper limit of normal) และมีอาการทางคลินิก เช่น คลื่นไส้, อาเจียน, ตัวเหลือง, ตาเหลือง 2. AST>5 เท่าของค่าปกติที่กีดบน โดยไม่ต้องมีอาการทางคลินิกร่วมด้วย	หยุดยาที่คาดว่าจะ เป็นสาเหตุทันที ซึ่งถ้ากำลังใช้ยา CAT1 หรือ CAT2 หรือ CAT3 ยาที่น่าจะ เป็นสาเหตุคือ H, R, Z ใช้ S, E+O ไปก่อน รอจนอาการคงใช้ดีขึ้นและค่า AST<2 เท่า ของค่าปกติที่กีดบนเริ่ม Challenge ยา H, R, Z ดังนี้ วันที่ 1 ให้ยา H ขนาด 100 มิลลิกรัม วันที่ 2 ให้ยา H ขนาด 300 มิลลิกรัม วันที่ 3 ให้ยา R ขนาด 150 มิลลิกรัม วันที่ 4 ให้ยา R ขนาด 300 มิลลิกรัม วันที่ 5 ให้ยา Z ขนาด 500 มิลลิกรัม วันที่ 6 ให้ยา Z ขนาด 1,500 มิลลิกรัม เมื่อผู้ป่วยมีอาการเป็นสาเหตุของตับอักเสบ อาจเลือกสูตรยาที่เหมาะสม เช่น 2RZE/4RE, 2HRE/7HR, 9HRE, 9 S ₃ H ₃ Z ₃

สรุป

การจัดการ ADR ยา anti-TB

1. ขึ้นกับความรุนแรงของการเกิดเป็นสำคัญ
2. ต้องรักษาผู้ป่วยให้หายจากวัณโรค&ADR
3. ไม่สร้างปัญหา MDR-TB
4. อาจมีหลาย guideline ต้องตัดสินใจบนข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละราย
5. การป้องกันเป็นสิ่งที่สำคัญที่สุด ใช้ยาถูกขนาด monitor ถูกต้อง educate ผู้ป่วยดี

TB หาย และ ปลอดภัยจาก ADR

Thank you



Rx

ภ.ญ.จันทิมา โยธาพิทักษ์