



อัตราการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก โดยใช้ฐานข้อมูล  
ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวง

สาธารณสุข

โดย

นางสาวทิพสิริ ไชยคง



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 2 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2561

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

อัตรการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาต้านวัณโรคทางเลือกรแรก โดยใช้  
ฐานข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการ  
อาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 2 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต  
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร  
ปีการศึกษา 2561  
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

RATE OF SEVERE CUTANEOUS ADVERSE REACTIONS DUE TO FIRST LINE  
ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS, HEALTH PRODUCT VIGILANCE CENTER  
DATABASE; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, MINISTRY OF PUBLIC  
HEALTH



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for Master of Pharmacy (CLINICAL PHARMACY)  
Graduate School, Silpakorn University  
Academic Year 2018  
Copyright of Graduate School, Silpakorn University

|                      |  |
|----------------------|--|
| หัวข้อ               | อัตราการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาต้านไวรัสโรค<br>ทางเลือกแรก โดยใช้ฐานข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้าน<br>ผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา<br>กระทรวงสาธารณสุข |
| โดย                  | ทิพัลริ ไชยคง  |
| สาขาวิชา             | เภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 2 ระดับปริญญาโท   |
| อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก | เภสัชกรหญิง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นัทที พรประภา   |

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับพิจารณาอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา  
ตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย  
(รองศาสตราจารย์ ดร.จุไรรัตน์ นันทานิช)

พิจารณาเห็นชอบโดย

..... ประธานกรรมการ  
(เภสัชกรหญิง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พรวลัย บุญเมือง )

..... อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก  
(เภสัชกรหญิง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นัทที พรประภา )

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(เภสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร. วิชัย สันติมาลีวรกุล )

..... ผู้ทรงคุณวุฒิภายนอก  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร. ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ )

59351203 : เกษักรรรมคลินิก แผน ก แบบ ก 2 ระดับปริญญาโทบัณฑิต

คำสำคัญ : ยาต้านวัณโรค, ปฏิกริยาข้างเคียง, SCARs, SJS, TEN, DRESS, AGEP

นางสาว ทิพสิริ ไชยคง: อัตรการเกิดปฏิกริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก โดยใช้ฐานข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : เกษักรรรมหญิง ผู้ป่วยศาสตราจารย์ ดร. นัทที พรประภา

ปฏิกริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง (Severe cutaneous adverse reactions; SCARs) เป็นปฏิกริยาที่มีอันตรายถึงชีวิต สามารถส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บ การนอนโรงพยาบาล และการเสียชีวิตได้ นอกจากนี้ในผู้ป่วยวัณโรคอาจเกิดการรักษาล้มเหลว การแพร่กระจายเชื้อไปสู่ผู้อื่น และเพิ่มโอกาสการเกิดเชื้อดื้อยาได้ จนถึงปัจจุบันการศึกษ้อัตรการเกิด SCARs จากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกในประเทศไทยยังมีไม่มากนัก การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาอัตรการเกิด SCARs จากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก โดยข้อมูลที่ผู้วิจัยมุ่งหวังจะนำไปใช้ในการดูแลผู้ป่วยต่อไป การศึกษานี้จะทบทวนย้อนหลังข้อมูลปฏิกริยาข้างเคียงจากยาต้านวัณโรคที่เกิดเหตุการณ์ตั้งแต่ 1 มกราคม 2555 ถึง 31 ธันวาคม 2559 ซึ่งข้อมูลดังกล่าวได้รับจากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข รายงานของผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเข้าการศึกษาคือรายงานของผู้ที่ใช้ยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก ได้แก่ Isoniazid (INH), Rifampin (RMP), Ethambutol (EMB), Pyrazinamide (PZA), Streptomycin (S) และต้องเป็นรายงานที่ถูกประเมินว่าเกิด SCARs อย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้ Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) และ Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP) รายงานที่บันทึกข้อมูลไม่สมบูรณ์จะถูกคัดออก รายงานที่ซ้ำกันจะถูกบันทึกเป็นเหตุการณ์เดียวกัน จากการทบทวนข้อมูลการเกิดปฏิกริยาข้างเคียงทั้งหมดพบว่าผู้ป่วยที่เกิด SCARs จากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก 229 คน สามารถคำนวณอัตรการเกิด SCARs ได้ 5-6 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี และประมาณการอัตรการเกิด SCARs ได้ 9-11 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี SJS เป็น SCARs ที่พบสูงสุด ประมาณการอัตรการเกิดอยู่ระหว่าง 6-8 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี ขณะที่ TEN, DRESS และ AGEP สามารถประมาณการอัตรการเกิดได้ 1-3, 1-3, และ 0-2 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คน ต่อปีตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยใน โดยพบว่าประเภทผู้ป่วย (ในหรือนอก) มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ภายหลังเกิด SCARs ( $p = 0.017$ ) RMP และ INH เป็นยาสาเหตุหลักของการเกิด SCARs ในการศึกษาี้โดยพบร้อยละ 23.30 และ 21.36 ตามลำดับ ขณะที่ EMB, S, PZA พบชนิดละร้อยละ 19.42, 19.42 และ 16.50 ตามลำดับ ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SJS, TEN, DRESS และ AGEP มีมัธยฐานที่ 15, 36, 31 และ 22 วันตามลำดับ พิจารณาต้านวัณโรคทางเลือกแรกแต่ละตัวที่เป็นสาเหตุการเกิด SJS พบว่า มัธยฐานระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ INH, RMP, EMB, PZA, S จนเกิด SJS เท่ากับ 12, 6, 19, 11 และ 14 วันตามลำดับ โดยระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ RMP จนเกิด SJS ต่างกับยาตัวอื่นอย่างมีนัยสำคัญ

59351203 : Major (CLINICAL PHARMACY)

Keyword : Antituberculosis, SCARs, SJS, TEN, DRESS, AGEP

MISS TIPSIRI CHAIKONG : RATE OF SEVERE CUTANEOUS ADVERSE REACTIONS DUE TO FIRST LINE ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS, HEALTH PRODUCT VIGILANCE CENTER DATABASE; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, MINISTRY OF PUBLIC HEALTH THESIS ADVISOR : ASSISTANT PROFESSOR DR. NATTEE PHORNPRAPA

Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs) are a group of life threatening adverse drug reactions which lead to morbidity, mortality and hospitalization. Moreover, patients have to interrupt their Tuberculosis treatment. This might result in treatment failure, transmission to others, development of drug resistance. However, recent literature searching finds few reports of anti-tuberculosis drugs induced SCARs in Thailand. So this study aims to examine rate of SCARs due to first line anti-tuberculosis drug. The study results are intended to apply patients care. The spontaneous adverse drug reactions reports of patients receiving first line anti-tuberculosis drugs during 1<sup>st</sup> Jan 2012- 31<sup>st</sup> Dec 2016 were comprehensively reviewed. Data were provided by Health Product Vigilance Center database, Thai Food and Drug Administration, Ministry of Public Health. SCARs were defined as patients with Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) and Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP). SCARs induced by Isoniazid (INH), Rifampin (RMP), Ethambutol (EMB), Pyrazinamide (PZA), Streptomycin (S) were included. Reports with incomplete information were excluded. Duplicated reports were screened and recorded as one event. A total of 229 events remained in the study and used for data analysis. Rate of SCARs were 5-6 person/10,000 person/ year and estimated rate of SCARs were 9-11 person/10,000 person/ year. SJS, estimated rate 6-8 person/10,000 person/ year, was the most common SCARs type. Whereas estimated rate of TEN, DRESS and AGEP were 1-3, 1-3 and 0-2 person/10,000 person/ year respectively. Inpatient was the most common patient type. Patient types and SCARs outcome have statistical significant relation ( $p = 0.017$ ). The main suspected drug causes of SCARs were RMP (23.30%) and INH (21.36%), following by EMB (19.42%), S (19.42%), PZA (16.50%). The median time to onset were 15 days, 36 days, 31 days and 22 days for SJS, TEN, DRESS and AGEP, respectively. For SJS, the median onset time were 12 days, 6 days, 19 days, 11 days and 14 days for INH, RMP, EMB, PZA, S. And RMP was associated with shorter time to SJS onset than other first line anti-tuberculosis drugs ( $p=0.014$ ).

## กิตติกรรมประกาศ

การจัดทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ได้ด้วยดี เนื่องจากได้รับความกรุณาจากอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ทุกท่าน ภาณุ.ผศ.ดร. นัทที พรประภา ภก.รศ.ดร.วิชัย สันติมาลีวรกุล ซึ่งได้ถ่ายทอดความรู้ ชี้แนะแนวทาง ให้ข้อคิดเห็นตลอดจนตรวจแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้ รวมทั้งขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.พรพลชัย บุญเมือง และ ผศ.ภก.ดร.ชาญกิจ พุฒิเลอพงส์ ที่ให้ความกรุณามาเป็นประธานและคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ รวมถึงให้คำแนะนำในการแก้ไขวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

ขอขอบพระคุณเภสัชกรหญิงเยาวเรศ อุปมายันต์ พี่บิว รวมถึงเภสัชกรและเจ้าหน้าที่ทุกท่านของ ศูนย์ฝึกระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ที่ให้ความอนุเคราะห์ด้านข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค และตอบข้อสงสัยเกี่ยวกับข้อมูลระหว่างการทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ทุกท่านของสำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ที่ให้ความอนุเคราะห์ด้านข้อมูลผู้ป่วยวัณโรคที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

ขอขอบคุณพี่ๆ เภสัชกรที่โรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์ อำเภอกาญจนดิษฐ์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี ทุกท่าน ที่สนับสนุนการมาศึกษาต่อของข้าพเจ้า

ขอขอบพระคุณคุณพ่อ คุณแม่ น้องสาว บุคคลในครอบครัวของข้าพเจ้าทุกคน สำหรับกำลังใจและการสนับสนุนที่มีให้กันเสมอมา ขอขอบคุณเพื่อนๆ สำหรับมิตรภาพ กำลังใจ ทำให้ผ่านพ้นอุปสรรคต่างๆ จนทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จด้วยดี

ท้ายสุดนี้ขอขอบคุณตัวเองที่อดทนและตั้งใจจนทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์

ทิพสิริ ไชยคง



## สารบัญ

|   | หน้า |
|---|------|
| บทคัดย่อภาษาไทย .....   | ง    |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....  | จ    |
| กิตติกรรมประกาศ.....  | ฉ    |
| สารบัญ.....   | ช    |
| สารบัญตาราง .....   | ญ    |
| บทที่ 1 .....   | 1    |
| บทนำ.....   | 1    |
| ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา .....  | 1    |
| วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....  | 3    |
| ขอบเขตของการวิจัย .....   | 3    |
| ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption).....  | 3    |
| ข้อจำกัดของการวิจัย.....  | 3    |
| นิยามศัพท์เฉพาะ (Definition) .....  | 4    |
| ประโยชน์ที่ได้รับ .....   | 7    |
| บทที่ 2 .....   | 8    |
| วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....  | 8    |
| ยาด้านวัน โรคและการรักษาวัน โรค .....   | 8    |
| อาการไม่พึงประสงค์จากยาด้านวัน โรค .....  | 9    |
| นิยามปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังจากยา.....   | 11   |
| ความรุนแรงของปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังจากยาด้านวัน โรค.....                        | 11   |
| นิยามของปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง (Severe Cutaneous Adverse Reactions; SCARs).... | 13   |



|   |    |
|---|----|
| กลไกการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาต้านวัณโรค.....          | 14 |
| ลักษณะอาการของ SCARs ชนิดต่างๆ.....                                   | 17 |
| ผลกระทบเมื่อเกิด SCARs ในผู้ป่วยวัณโรค .....                          | 20 |
| อัตราการเกิด SCARs จากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก .....                   | 21 |
| บทที่ 3 .....   | 23 |
| วิธีการศึกษา.....   | 23 |
| บทที่ 4 .....   | 30 |
| ผลการศึกษา .....  | 30 |
| การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา.....                                | 30 |
| ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย .....  | 32 |
| อัตราการเกิด SCARs จากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก.....                    | 34 |
| ผลลัพธ์ภายหลังเกิด SCARs .....  | 36 |
| ยาต้านวัณโรคที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs .....                          | 37 |
| ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกจนเกิด SCARs (onset)..... | 39 |
| การทดลองใช้ยาซ้ำ.....   | 41 |
| บทที่ 5 .....   | 44 |
| อภิปรายผลการศึกษา.....  | 44 |
| อัตราการเกิด SCARs และลักษณะของผู้ป่วยในการศึกษา .....                | 44 |
| ผลลัพธ์ภายหลังการเกิด SCARs จากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก.....           | 47 |
| ยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกที่เป็นสาเหตุของ SCARs .....                   | 48 |
| ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกจนเกิด SCARs.....         | 50 |
| สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ.....   | 52 |
| ประโยชน์ที่ได้รับจากการศึกษา.....                                     | 53 |
| ข้อจำกัดงานวิจัย.....   | 54 |

ข้อเสนอแนะ .....54

รายการอ้างอิง .....55

ภาคผนวก .....60

ประวัติผู้เขียน .....69



## สารบัญตาราง

### หน้า

|  |    |
|--|----|
| ตารางที่ 1 แสดงสูตรยารักษาวัณโรคในผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยาในกลุ่มต่างๆ .....  | 9  |
| ตารางที่ 2 ความรุนแรงและการจัดการเมื่อเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังจากคำแนะนำของกระทรวงสาธารณสุขและองค์การอนามัยโลก.....   | 12 |
| ตารางที่ 3 แสดงเกณฑ์การประเมินความรุนแรงของการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังจากยาโดยดัดแปลงจากเกณฑ์การประเมินอาการไม่พึงประสงค์ของ Hartwig and Siegel severity assessment scale..... | 13 |
| ตารางที่ 4 จำนวนและร้อยละผู้ป่วยที่เกิด SCARs เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด ระหว่างปี พ.ศ. 2555-2559 .....  | 32 |
| ตารางที่ 5 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เกิด SCARs ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2555 ถึง 2559 (N=229).....   | 33 |
| ตารางที่ 6 อัตราการเกิด SCARs ต่อผู้ป่วย 10,000 คน ต่อปี (ปีพ.ศ. 2557-2559).....   | 35 |
| ตารางที่ 7 ผลลัพธ์ภายหลังเกิด SCARs แต่ละประเภท (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ.2555-2559; N=226) .....  | 36 |
| ตารางที่ 8 แสดงผลลัพธ์ภายหลังการเกิด SCARs จำแนกตามประเภทผู้ป่วย (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ.2555-2559; N=226).....  | 37 |
| ตารางที่ 9 ยาที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs จำแนกตามจำนวนยาวัณโรคที่เป็นสาเหตุในผู้ป่วยแต่ละราย (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ.2555-2559; N=229).....   | 38 |
| ตารางที่ 10 ยาที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs แต่ละประเภท จำแนกตามจำนวนยาวัณโรคที่เป็นสาเหตุในผู้ป่วยแต่ละราย (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ.2555-2559; N=229) .....                           | 38 |
| ตารางที่ 11 ยาวัณโรคทางเลือกรายแรกในกลุ่ม 1TB suspected drug ที่เป็นสาเหตุของ SCARs แต่ละประเภท (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ. 2555-2559; N=103) .....                                   | 39 |
| ตารางที่ 12 แสดงระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SCARs แต่ละประเภท (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปีพ.ศ. 2555-2559; N=229).....   | 40 |

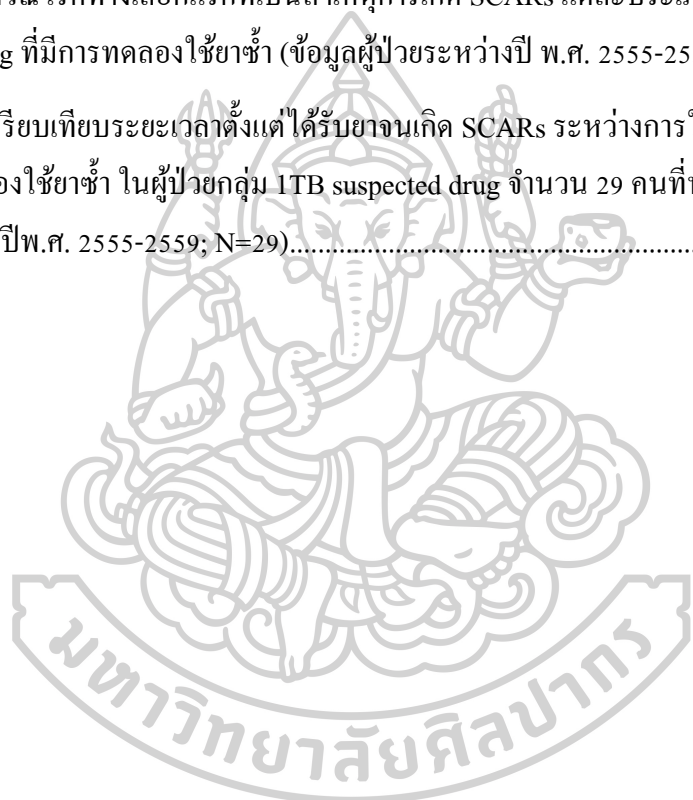
ตารางที่ 13 ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SCARs แต่ละประเภท (onset) จำแนกตามจำนวนยา  
 ด้านวัน โรคที่เป็นสาเหตุ (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปีพ.ศ. 2555-2559; N=229).....40

ตารางที่ 14 ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาวัน โรคทางเลือกแรกแต่ละตัวจนเกิด Stevens-Johnson  
 syndrome (SJS) (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปีพ.ศ. 2555-2559; N=75) .....41

ตารางที่ 15 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในกลุ่ม 1TB suspected drug ที่ทำการทดลองใช้ยาซ้ำ (ข้อมูล  
 ผู้ป่วยระหว่างปีพ.ศ. 2555-2559; N=29).....41

ตารางที่ 16 ยาวินโรคทางเลือกแรกที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs แต่ละประเภท ในกลุ่ม 1TB  
 suspected drug ที่มีการทดลองใช้ยาซ้ำ (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ. 2555-2559; N=29).....42

ตารางที่ 17 เปรียบเทียบระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SCARs ระหว่างการใช้ยาครั้งแรกและ  
 หลังจากทดลองใช้ยาซ้ำ ในผู้ป่วยกลุ่ม 1TB suspected drug จำนวน 29 คนที่ทดลองใช้ยาซ้ำ (ข้อมูล  
 ผู้ป่วยระหว่างปีพ.ศ. 2555-2559; N=29).....43



## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาวัณโรคทางเลือกราก สามารถเกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้อยละ 8-85[1] โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ ปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนัง ตับอักเสบ ซาตาม ปลายมือปลายเท้า อาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น ซึ่งปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด[2-5] ยาวัณโรคทุกตัวสามารถเป็นสาเหตุของการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังได้[6] ปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังนั้นมีตั้งแต่เล็กน้อย เช่น อาการคัน โดยไม่มีผื่น ไปจนถึงปฏิกิริยาชนิดรุนแรงที่มีอันตรายต่อชีวิต เช่น Stevens-Johnson syndrome โดยเมื่อเกิดปฏิกิริยาชนิดรุนแรง การหยุดยาที่สงสัยและการให้การรักษาที่รวดเร็วสัมพันธ์กับพยากรณ์ของโรคที่ดีขึ้น[7]

ปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยา (severe cutaneous adverse reactions; SCARs) เป็นผื่นใดๆ ก็ตามที่มีอันตรายต่อชีวิตซึ่งมีสาเหตุมาจากการได้รับยา ครอบคลุมผื่น acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), Stevens-Johnson syndrome (SJS), and toxic epidermal necrolysis (TEN) มีอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย SJS, TEN, DRESS, AGEP เท่ากับ 10% ขึ้นไป, 10-40%, 5-10% และน้อยกว่า 5% ตามลำดับ อาการแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้คือ การติดเชื้อแบคทีเรีย, เกิดความผิดปกติกับอวัยวะภายใน เช่น ไตวายเฉียบพลัน ตับอักเสบ เกิดรอยโรคที่ปอด ทางเดินอาหาร เป็นต้น[7] มีรายงานผู้ป่วยชาวไทยที่เกิดผื่น TEN มีอัตราการเสียชีวิตเท่ากับ 11% มัชชฐานของระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลเท่ากับ 21.9 วัน[8] มูลค่าการรักษาในผู้ป่วยที่เกิดผื่น SJS หรือ TEN อยู่ระหว่าง \$20,000-\$54,000 ต่อคน ขณะที่ผู้ที่ไม่เกิด SJS หรือ TEN มูลค่าการรักษาประมาณ \$11,000 ต่อคน[9]

เมื่อเกิดผื่นที่มีอาการตามระบบหรือมีอาการตามเชื้อต่างๆ ร่วม แนวทางการวินิจฉัย และการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคในประเทศไทย พ.ศ. 2561 แนะนำให้หยุดยาวัณโรคทุกชนิดไปก่อน ให้ยาด้านอิมมูโนและสเตียรอยด์ เช่น prednisolone รอให้อาการทางคลินิกดีขึ้นและผลทาง

ห้องปฏิบัติการกลับมาสู่ค่าปกติ ค่อยพิจารณาการรักษาโดยใช้ยาทางเลือกกลุ่มอื่น[10] การหยุดยาด้านวัณโรคเมื่อเกิด SCARs นั้นส่งผลต่อการรักษาวัณโรค โดยพบว่าการหยุดยาด้านวัณโรคในระยะเข้มข้นของการรักษาสัมพันธ์กับการล้มเหลวในการรักษา การเสียชีวิต เพิ่มโอกาสการพัฒนาเป็นเชื้อดื้อยาเนื่องจากได้รับยาด้านวัณโรค 1-2 ตัว และเพิ่มโอกาสการแพร่เชื้อไปสู่ผู้อื่นเมื่อหยุดยาภายใน 2 อาทิตย์แรกของการรักษา[6, 11, 12]

สำหรับอัตราการเกิด SCARs จากยาด้านวัณโรค ยังมีการศึกษาไม่มากนัก ในประเทศตุรกีพบว่าผู้ป่วยวัณโรคเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังที่รุนแรงจนต้องหยุดยาด้านวัณโรค ร้อยละ 0.3 ของผู้ป่วยวัณโรคที่เข้าร่วมการศึกษา[13] การศึกษาในโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในประเทศอินเดียพบว่าผู้ป่วยที่ไข้ยาด้านวัณโรคทางเลือกแรกและเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังที่รุนแรง ร้อยละ 0.83 จากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด[14] ส่วนในประเทศไทยนั้นยังไม่มีการศึกษาที่มีวัตถุประสงค์เพื่อหาอัตราการเกิด SCARs จากยาด้านวัณโรคโดยตรง แต่มีการศึกษาที่หาอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังจากยาด้านวัณโรค พบว่ามีรายงานการเกิด SJS ร้อยละ 0.37 ของประชากรที่ศึกษา[15] การศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ร่วมกับวัณโรค พบว่ามีรายงานเกิด SJS และ TEN ร้อยละ 0.65 และ 0.33 ตามลำดับ[16]

SCARs ส่งผลต่อการเจ็บป่วย การนอนโรงพยาบาล และการเสียชีวิต ในผู้ป่วยวัณโรคเมื่อเกิดขึ้นแล้วยังส่งผลต่อผลลัพธ์การรักษาวัณโรคอีกด้วย ในประเทศไทยการศึกษาที่ศึกษาอัตราการเกิด SCARs จากยาด้านวัณโรคยังมีไม่มากนัก การศึกษาที่มีจะเก็บข้อมูลจากโรงพยาบาลบางแห่งซึ่งยังไม่สะท้อนภาพรวมข้อมูลของทั้งประเทศ ดังนั้นการศึกษานี้ซึ่งใช้ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Health Product Vigilance Center; HPVC) สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งเป็นหน่วยงานที่เก็บรวบรวมข้อมูลการไม่พึงประสงค์จากทั่วประเทศ จะสามารถสะท้อนภาพรวมการเกิด SCARs ของทั้งประเทศได้ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ซึ่งมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อหาอัตราการเกิด SCARs จากยาด้านวัณโรคทางเลือกแรกในประเทศไทย ข้อมูลที่ได้นอกจากอัตราการเกิด SCARs แล้วยังมีลักษณะทางคลินิกของ SCARs อาทิเช่น ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดอาการ ความรุนแรงของอาการ เป็นต้น ซึ่งมุ่งหวังจะนำข้อมูลเหล่านี้ไปใช้ในการดูแลผู้ป่วยที่เกิด SCARs จากยาด้านวัณโรคต่อไป

## วัตถุประสงค์ของการวิจัย

### วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาอัตราการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง จากยาวัณโรคทางเลือกแรก

### วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของปฏิกิริยาทางผิวหนังเนื่องจากจากยาวัณโรคทางเลือกแรกต่อผลลัพธ์ของผู้ป่วยภายหลังจากเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง

### ขอบเขตของการวิจัย

ทบทวนข้อมูลของผู้ป่วยที่มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง ในผู้ที่ใช้ยาวัณโรคทางเลือกแรก ได้แก่ Isoniazid, Rifampin, Ethambutol, Pyrazinamide, Streptomycin โดยใช้ข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

### ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

1. ข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ มีความน่าเชื่อถือ เนื่องจากเป็นรายงานที่ได้รับการวินิจฉัยและประเมินอาการจากบุคลากรทางการแพทย์ เช่น แพทย์ เภสัชกร เป็นต้น
2. สำนักวัณโรค กระทรวงสาธารณสุขได้รับรายงานผู้ป่วยวัณโรคจากทั้งภาครัฐและภาคเอกชน ทั่วประเทศ เนื่องจากการส่งรายงานใช้ระบบ web-based และเป็นการเบิกค่าใช้จ่ายคืนให้กับโรงพยาบาล

### ข้อจำกัดของการวิจัย

การศึกษานี้ใช้ข้อมูลจากรายงานอาการไม่พึงประสงค์ จากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ซึ่งเป็นรายงานแบบ spontaneous report รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รายงานเข้ามาอาจน้อยกว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจริง



## นิยามศัพท์เฉพาะ (Definition)

### ยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก (first line Anti-tuberculosis drugs)

หมายถึง ยาต้านวัณโรคที่ใช้เป็นทางเลือกแรกในการรักษาผู้ป่วยเป็นวัณโรค ซึ่งมีทั้งหมด 5 ตัวได้แก่ Isoniazid Rifampin Ethambutol Pyrazinamide Streptomycin[10, 17]

### ผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก

หมายถึง ผู้ป่วยที่ไวต่อยาต้านวัณโรคและขึ้นทะเบียนกับสำนักวัณโรค กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งได้แก่ผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนในกลุ่มผู้ป่วยใหม่ ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยรักษาซ้ำ ภายหลังล้มเหลว ผู้ป่วยรักษาซ้ำภายหลังขาดการรักษา และผู้ป่วยอื่นๆ

โดยผู้ป่วยอื่นๆ นั้น แนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2561 ให้คำนิยามไว้ว่าเป็น ผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาวัณโรคจากคลินิกหรือหน่วยงานเอกชนแล้วตั้งแต่ 1 เดือนขึ้นไป โดยที่ยังไม่เคยขึ้นทะเบียนในฐานะข้อมูล TBCM ของสำนักวัณโรคมาก่อน หรือ เป็นผู้ป่วยที่ไม่ทราบประวัติการรักษาในอดีต หรือ เป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนแต่ไม่ทราบผลการรักษาล่าสุด [18]

### ปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังจากยา (Cutaneous Adverse Drug Reactions; CADR)

หมายถึง การเปลี่ยนแปลงใดๆ ที่ไม่ได้เกิดโดยความตั้งใจ ต่อโครงสร้างหรือการทำงานของผิวหนัง ทรายาค์ หรือ mucous membrane รวมถึงปฏิกิริยาข้างเคียงทั้งหมดที่ทำให้เกิดผื่นแพ้ยาไม่ว่าจะด้วยสาเหตุใดก็ตาม[19]

### ปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยา (Severe Cutaneous Adverse Reactions; SCARs)

หมายถึง ปฏิกิริยาใดๆ ก็ตามทางผิวหนังที่เกิดขึ้นโดยทำนายไม่ได้ มีความรุนแรงซึ่งสัมพันธ์กับการเจ็บป่วย การเสียชีวิต และมักจะนำไปสู่การรักษาตัวในโรงพยาบาล สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดเกิดมาจากยา[20]

โดย SCARs จะครอบคลุมผื่นได้แก่ Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), Drug reaction with eosinophilia and Systemic symptoms/ Drug-induced hypersensitivity syndrome (DRESS/ DIHS), Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP) [7, 20, 21]

### Stevens-Johnson syndrome (SJS)

หมายถึง รายงานที่ประเมินปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังจากยาที่เกิดว่าเป็น “Stevens-Johnson syndrome” ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่มีลักษณะดังนี้ [7, 22]

1. มีอาการนำ: อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ มีไข้  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  คลื่นไส้ อาเจียน เจ็บคอ ปวดเมื่อยร่างกาย

2. ลักษณะผื่น: ผื่นสีแดงเข้มตรงกลางอาจเป็นสีเทาหรือสีดำหรืออาจเป็นตุ่มพองน้ำ และหลุดลอกออกมาเป็นแผ่น ผื่นจะเป็นวงกลมแต่ไม่ครบทั้งสามชั้นเหมือนผื่น erythema multiforme จะเรียกผื่นลักษณะนี้ว่า Atypical target lesion โดยพื้นที่ผิวหนังที่หลุดลอกของ SJS น้อยกว่า 10 % ของพื้นที่ผิวร่างกายทั้งหมด

3. การเกิดรอยโรคที่เยื่อเมือกบุผิว: มีตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป

4. การเกิดความผิดปกติที่อวัยวะภายใน: สามารถเกิดค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้น ค่าไตสูงขึ้นชั่วคราว หรือเกิดเนื้อเยื่อตายที่หลอดเลือดหรือทางเดินอาหาร เป็นต้น ส่วนการเกิดอวัยวะภายในล้มเหลวเฉียบพลันนั้นเกิดขึ้นได้ยากมาก

### Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)

หมายถึง รายงานที่ประเมินปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังจากยาที่เกิดว่าเป็น “Toxic Epidermal Necrolysis” ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่มีลักษณะดังนี้ [7, 22]

1. มีอาการนำ: อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ มีไข้  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  คลื่นไส้ อาเจียน เจ็บคอ ปวดเมื่อยร่างกาย

2. ลักษณะผื่น: ผื่นสีแดงเข้มตรงกลางอาจเป็นสีเทาหรือสีดำหรืออาจเป็นตุ่มพองน้ำ และหลุดลอกออกมาเป็นแผ่น ผื่นจะเป็นวงกลมแต่ไม่ครบทั้งสามชั้นเหมือนผื่น erythema multiforme จะเรียกผื่นลักษณะนี้ว่า Atypical target lesion โดยพื้นที่ผิวหนังที่หลุดลอกของ TEN จะมากกว่า 30 % ของพื้นที่ผิวร่างกายทั้งหมด

3. การเกิดรอยโรคที่เยื่อเมือกบุผิว: มีตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป

4. การเกิดความผิดปกติที่อวัยวะภายใน: สามารถเกิดค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้น ค่าไตสูงขึ้นชั่วคราว หรือเกิดเนื้อเยื่อตายที่หลอดเลือดหรือทางเดินอาหาร เป็นต้น ส่วนการเกิดอวัยวะภายในล้มเหลวเฉียบพลันนั้นเกิดขึ้นได้ยากมาก

## Drug reaction with eosinophilia and Systemic symptoms (DRESS) หรือ Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)

หมายถึง รายงานที่ประเมินปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังจากยาที่เกิดว่าเป็น “Drug reaction with eosinophilia and Systemic symptoms” หรือ “Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)” ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่มีลักษณะดังนี้ [7, 20, 22]

1. มีอาการนำ: มีไข้  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ ต่อม้ำเหลืองโต ปวดแสบร้อนหรือคัน อาการเกิดก่อนผื่นผิวหนังไม่เกิน 2 อาทิตย์
2. ลักษณะผื่น: มีหลายแบบไม่เฉพาะเจาะจง เช่น maculopapular rash, maculopustular rash, SJS, TEN, exfoliative dermatitis เป็นต้น
3. การเกิดรอยโรคที่เยื่อเมือกผิวหนัง: อาจเกิดได้ แต่เกิดเป็นจุดๆ ไม่กระจายไปทั่วเยื่อ
4. การเกิดความผิดปกติที่อวัยวะภายใน: มักจะพบภาวะ eosinophilia นอกจากนี้ยังเกิดจากการแทรกซึมของ eosinophil หรือ lymphocyte เข้าไปในเนื้อเยื่อของอวัยวะต่างๆ เช่น ต่อม้ำเหลือง ตับ ไต ปอด หัวใจ เป็นต้น ทำให้เกิดความผิดปกติกับอวัยวะภายในหลากหลายระบบ อาการที่พบได้บ่อยคือ ต่อม้ำเหลืองโต

## Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP)

หมายถึง รายงานที่ประเมินปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังจากยาที่เกิดว่าเป็น “Acute Generalized Exanthematous Pustulosis” ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่มีลักษณะดังนี้ [20, 22, 23]

1. ไม่มีอาการนำ
2. มีลักษณะผื่น: ผื่นแดงด้านบนเป็นตุ่มหนอง คัน เกิดขึ้นทั่วร่างกายจำนวนมาก มักเกิดบริเวณลำตัวและข้อพับ ผื่นที่เกิดจะเกิดอย่างรวดเร็วหลังจากได้รับยา (acute pustular eruption) ตุ่มหนองที่อยู่ติดกันมากอาจรวมเข้าด้วยกันและแตกออกและมีผิวหนังหลุดลอก ทำให้ดูคล้าย SJS/TEN ข้อแตกต่างคือ ผื่นที่หลุดลอกจาก AGEP จะเป็นเนื้อเยื่อผิวหนังด้านบนบางๆ ส่วน SJS/TEN ผื่นที่ลอกจะหนากว่า
3. การเกิดรอยโรคที่เยื่อเมือกผิวหนัง: พบได้น้อยมาก หากพบจะไม่เกิน 1 ตำแหน่ง
4. การเกิดความผิดปกติที่อวัยวะภายใน: ผู้ป่วยจะมีไข้  $> 38^{\circ}\text{C}$  และระดับเม็ดเลือดขาวสูงขึ้นผิดปกติร่วมด้วย (neutrophilia with or without a mild eosinophilia) ส่วนการเกิดความ

ผิดปกติที่อวัยวะภายในจะเกิดได้น้อยมาก มีรายงานว่าพบไม่เกิน 20% ของผู้ป่วย อวัยวะที่มักพบความผิดปกติคือ ตับ ไต และปอด

### ประโยชน์ที่ได้รับ

1. ทำให้ทราบอัตราการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาต้านวัณโรคทางเลือกรวมถึงลักษณะทางคลินิกของปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง เช่น ระยะเวลาหลังจากได้รับยาจนเกิดอาการ ความรุนแรงของอาการ เป็นต้น
2. ทราบผลการเสียชีวิต, การหายโดยไม่มีร่องรอย, การหายโดยยังมีร่องรอย หรือยังมีอาการอยู่ของผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดต่างๆ



## บทที่ 2

### วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการศึกษานี้ประกอบด้วย 9 หัวข้อ ดังต่อไปนี้

1. ยาต้านวัณโรคและการรักษาวัณโรค
2. อาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค
3. นิยามปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังจากยา
4. ความรุนแรงของปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังจากยาต้านวัณโรค
5. นิยามของปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง (Severe Cutaneous Adverse Reactions; SCARs)
6. กลไกการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาต้านวัณโรค
7. ลักษณะอาการของ SCARs ชนิดต่างๆ
8. ผลกระทบเมื่อเกิด SCARs ในผู้ป่วยวัณโรค
9. อัตราการเกิด SCARs จากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก

#### ยาต้านวัณโรคและการรักษาวัณโรค

##### 1. ยาต้านวัณโรค แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ

**1.1.1 ยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก(first line drugs)** มีทั้งหมด 5 ตัว ได้แก่ Isoniazid (H, INH), Rifampicin (R, RMP), Pyrazinamide (Z, PZA), Ethambutol (E, EMB), Streptomycin (S, Sm) [10, 17]

**1.1.2 ยาต้านวัณโรคแนวที่ 2 (Second line drugs)** เช่น Ethionamide (Eto), Para-aminosalicylic acid (P, PAS), Cycloserine (Cs), Capreomycin, ยาในกลุ่ม Fluoroquinolones (Levofloxacin, Moxifloxacin, Ofloxacin), ยาในกลุ่ม Aminoglycosides (Kanamycin, Amikacin) [24]

**1.2 การรักษาวัณโรค** ปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยาจะให้การรักษาด้วยสูตรยามาตรฐานระยะสั้น (standard short-course; SSC) ซึ่งเป็นระบบยาที่ได้รับการยอมรับในระดับสากลว่ามีประสิทธิภาพและประสิทธิผลดีที่สุดในการรักษาวัณโรค การให้ยาจะมีด้วยกัน 2 ระยะ ได้แก่ ระยะเข้มข้น (Intensive phase) และ ระยะต่อเนื่อง (Continuation phase) โดยในระยะเข้มข้นของการรักษา จะใช้ยาหลายชนิดที่ออกฤทธิ์แตกต่างกัน เพื่อช่วยกำจัดเชื้อวัณโรคให้มีปริมาณลดลงอย่างรวดเร็ว ทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ควบคุมโรค และฟื้นระยะแพร่กระจายเชื้อ ส่วนในระยะต่อเนื่องจะใช้ยาน้อย 2 ชนิด เพื่อช่วยฆ่าเชื้อวัณโรคที่หลงเหลืออยู่ และป้องกันการกลับเป็นซ้ำ [10] สูตรยาที่ใช้รักษาวัณโรคดังตาราง 2.1

ตารางที่ 1 แสดงสูตรยารักษาวัณโรคในผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยากุ่มต่างๆ

| ผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยา           | สูตรยารักษาวัณโรค [10, 17, 24]   |
|-----------------------------------|--|
| ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่              | 2HRZE/4HR<br>หมายเหตุ ต้องส่งเพาะเชื้อเสมหะและส่งทดสอบความไวต่อยาในผู้ป่วยทุกราย |
| ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ                |  |
| ผู้ป่วยรักษาซ้ำภายหลังล้มเหลว     |  |
| ผู้ป่วยรักษาซ้ำภายหลังขาดการรักษา |  |

หมายเหตุ ตัวเลขที่แสดงในสูตรยาคือระยะเวลาในการรักษาด้วยยานั้น ๆ (เดือน)

### อาการไม่พึงประสงค์จากยาด้านวัณโรค

#### 1. อาการไม่พึงประสงค์จากยาด้านวัณโรค

องค์การอนามัยโลกให้คำนิยามอาการไม่พึงประสงค์จากยาว่า คือ การตอบสนองใดๆ ต่อการใช้ยาซึ่งเป็นอันตรายและไม่ได้ตั้งใจให้เกิดขึ้น โดยเกิดเมื่อใช้ขนาดยาปกติในมนุษย์ [25] สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากยาด้านวัณโรคสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

**1.1 Major side effect** [17, 18] คือ ผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายต่อร่างกาย ซึ่งจะต้องหยุดยาด้านวัณโรคทันทีและต้องปรึกษาแพทย์เพื่อทำการรักษา ได้แก่ ผื่นผิวหนัง หูหนวก เวียนศีรษะบ้านหมุน (vertigo) ตากระตุก (nystagmus) ดีซ่าน (ที่ไม่มีสาเหตุอื่น) ตับอักเสบ ตับสลาย การมองเห็นภาพผิดปกติ (ไม่มีสาเหตุอื่น) เกิดภาวะซีด ไตวายเฉียบพลัน ปัสสาวะออกน้อย



**1.2 Minor side effect** [17, 18] คือ ผลข้างเคียงที่ทำให้ร่างกายมีอาการผิดปกติบ้าง ไม่จำเป็นต้องหยุดยาต้านวัณโรค ให้ทำการรักษาผู้ป่วยตามอาการ และอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจ ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ปวดข้อ ชาปลายมือปลายเท้า ง่วง อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่

## 2. อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดต่างๆ จากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก

อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดต่างๆ จากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกจะแตกต่างกันในแต่ละการศึกษาซึ่งอาจมีสาเหตุจาก การเลือกใช้นิยามอาการไม่พึงประสงค์ที่ต่างกัน การรายงานผลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มาจากตัวผู้ป่วยหรือจากบุคลากรทางการแพทย์ การมีหรือไม่มีผลทางห้องปฏิบัติการประกอบ โรคร่วมของผู้ป่วยในแต่ละการศึกษา ความแปรปรวนจากการใช้ยา เช่น ขนาดยาต้านวัณโรค หรือการเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น เป็นต้น[1] สำหรับอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรคที่พบในประเทศไทยนั้น สุทธิพร ภัทรชยากุลและคณะ[5] ได้รายงานไว้ดังนี้ เกิดปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังชนิดไม่รุนแรงร้อยละ 13.8 – 40 เกิดปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังชนิดรุนแรงประมาณร้อยละ 1.3 การเกิดภาวะตับอักเสบร้อยละ 1.3 - 4.5 เกิดอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียนหรือปวดท้องโดยไม่มีภาวะตับอักเสบร่วมด้วย ร้อยละ 5.5 - 20 เกิดปลายประสาทอักเสบ ร้อยละ 0.75 - 17.8 เกิดพิษต่อตา 1.3-8 เกิดอาการปวดข้อและปวดเมื่อยกล้ามเนื้อร้อยละ 2 – 10 เป็นต้น

จะเห็นได้ว่าการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบสูงสุด นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษานอื่นที่สนับสนุนว่าปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรคที่พบสูงสุด ดังนี้

### 2.1 รายงานการศึกษาในประเทศ

การศึกษาของวิลาวัลย์ ทองเรืองและคณะ(2008) [4] เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง และทบทวนข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยย้อนหลัง เพื่อหาอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคทุกประเภท ในการศึกษาผู้ป่วยร้อยละ 97.4 ได้รับยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก ผลการศึกษาพบว่า จากผู้ป่วยทั้งหมด 500 คน มีผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้อยละ 36.6 ของประชากรที่เข้าร่วมการศึกษา อาการไม่พึงประสงค์ที่พบสูงสุดคือ ปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังร้อยละ 15.4 รองลงมาคือ การเกิดตับอักเสบร้อยละ 9.2 เกิดอาการคลื่นไส้/อาเจียนร้อยละ 8.4 ของประชากรที่เข้าร่วมการศึกษา



## 2.2 รายงานการศึกษาในต่างประเทศ

**การศึกษาของ Tan WC และคณะ(2007) [2]** การศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการรักษาวัณโรคทางเลือกแรกที่รักษาในวอร์ดทางเดินหายใจ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษารูปแบบการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาต้านวัณโรค โดยพบว่าจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 820 คน มีผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้อยละ 11.3 โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบสูงสุดคือ ปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังร้อยละ 5.7 เกิดดับอักเสบร้อยละ 4.3 เกิดอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ร้อยละ 1.3 ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

**การศึกษาของ Kurniawati F และคณะ(2012)[3]** เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง และทบทวนข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยย้อนหลัง เพื่อหาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการรักษาในวอร์ดทางเดินหายใจพบว่า ร้อยละ 15.8 ของประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาเกิดอาการไม่พึงประสงค์ โดย อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคือ ปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนัง ร้อยละ 7.8 ตามด้วยเกิดพิษต่อดับร้อยละ 2.6 อาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารร้อยละ 2.5 ของประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด

### นิยามปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังจากยา

การเปลี่ยนแปลงใดๆ ที่ไม่ได้เกิดโดยความตั้งใจ ต่อโครงสร้างหรือการทำงานของผิวหนัง รยางค์ หรือ mucous membrane รวมถึงปฏิกิริยาข้างเคียงทั้งหมดที่ทำให้เกิดผื่นแพ้ยาไม่ว่าจะด้วยสาเหตุใดก็ตาม[19]

### ความรุนแรงของปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังจากยาด้านวัณโรค

การแบ่งความรุนแรงของปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังจากยามีเกณฑ์ที่ใช้แบ่งหลากหลาย ตัวอย่างเช่น แบ่งตามชนิดของปฏิกิริยาจากยาและการเสียชีวิต การนอนรักษาตัวโรงพยาบาล อาการของผู้ป่วย เป็นต้น

## 1. แบ่งตามชนิดของปฏิกิริยา

พบว่า Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), Drug reaction with eosinophilia and Systemic symptoms/ Drug-induced hypersensitivity syndrome (DRESS/ DIHS), Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP) ถูกพิจารณาว่าเป็นปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง[7, 20, 21]

## 2. แบ่งตามอาการที่เกิด

2.1 กระทรวงสาธารณสุขประเทศไทยและองค์การอนามัยโลกได้ให้คำแนะนำการจัดการเมื่อเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังโดยแบ่งตามอาการของผู้ป่วยดังตาราง 2.2[10, 17]

ตารางที่ 2 ความรุนแรงและการจัดการเมื่อเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังจากคำแนะนำของกระทรวงสาธารณสุขและองค์การอนามัยโลก

| ความรุนแรงของอาการข้างเคียงทางผิวหนัง                              | คำแนะนำการจัดการ  |
|--|---|
| อาการคันที่ไม่มีผื่น หรือมีผื่นลักษณะคล้ายสิ่วแต่ไม่มีอาการตามระบบ | รับประทานยารักษาวัณโรคต่อได้ และให้ยาต้านฮิสตามีน   |
| ผื่นผิวหนังที่อาจมีอาการตามระบบ เช่น ไข้ร่วมด้วย                   | หยุดยาทุกชนิด ให้ยาต้านฮิสตามีนและพิจารณา ให้ prednisolone ขนาดต่ำ  |
| ผื่นผิวหนังรุนแรงมากที่มีการอักเสบของเยื่อเมือกต่างๆ ร่วมด้วย      | หยุดยาทุกชนิด ให้ systemic steroid ขนาดสูง เช่น prednisolone 40-60 มก.ต่อวัน และค่อยๆ ลดขนาดยาตามการตอบสนอง ให้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเพื่อวางแผนการรักษาต่อไป |

2.2 คัดแปลงจาก Hartwig and Seigel scale (1992) [26, 27] ซึ่งได้แบ่งความรุนแรงของการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังตามอาการและผลกระทบที่เกิดขึ้น ดังนี้

ตารางที่ 3 แสดงเกณฑ์การประเมินความรุนแรงของการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังจากยาโดยคัดแปลงจากเกณฑ์การประเมินอาการไม่พึงประสงค์ของ Hartwig and Siegel severity assessment scale

| level | อาการ  |
|-------|--|
| 1     | เมื่อปฏิกิริยาทางผิวหนังแล้วไม่มีการหยุดยาที่สงสัย   |
| 2     | เมื่อเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังแล้วมีการให้การรักษา ร่วมกับหยุดยาที่สงสัยหรือมีการเปลี่ยนแปลงใดๆ ไม่จำเป็นต้องให้ยา antidote หรือการรักษาที่จำเพาะใดๆ และไม่เพิ่มระยะเวลาการนอนรักษาตัว |
| 3     | เมื่อเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังแล้วมีการให้การรักษา ร่วมกับหยุดยาที่สงสัยหรือมีการเปลี่ยนแปลงใดๆ และ/หรือมีการให้ยา antidote หรือการรักษาที่จำเพาะ แต่ไม่เพิ่มระยะเวลาการนอนรักษาตัว    |
| 4     | ปฏิกิริยาทางผิวหนังใดๆ ที่จัดอยู่ใน level 3 และเพิ่มระยะเวลานอนรักษาตัวอย่างน้อย 1 วัน หรือเป็นเหตุให้นอนโรงพยาบาล   |
| 5     | ปฏิกิริยาทางผิวหนังใดๆ ก็ตามที่จัดอยู่ใน level 4 ร่วมกับผู้ป่วยต้องรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต  |
| 6     | ปฏิกิริยาทางผิวหนังเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเกิดการบาดเจ็บถาวร  |
| 7     | ปฏิกิริยาทางผิวหนังที่ส่งผลทั้งทางตรงและทางอ้อมให้ผู้ป่วยเสียชีวิต   |

หมายเหตุ level 1-2 ถูกจัดเป็นความรุนแรงระดับเล็กน้อย, level 3-4 ถูกจัดเป็นความรุนแรงระดับปานกลาง, level 5-8 ถูกจัดเป็นความรุนแรงระดับรุนแรง [26, 27]

#### นิยามของปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง (Severe Cutaneous Adverse Reactions; SCARs)

SCARs คือ ปฏิกิริยาใดๆ ก็ตามทางผิวหนังที่เกิดขึ้น โดยทำนายไม่ได้ มีความรุนแรงซึ่งสัมพันธ์กับการเจ็บป่วย การเสียชีวิต และมักจะนำไปสู่การรักษาตัวในโรงพยาบาล สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของการเกิด SCARs มาจากยา[20]

การศึกษานี้จะแบ่งความรุนแรงของ SCARs ตามชนิดของปฏิกิริยาทางผิวหนัง ซึ่งจะครอบคลุมสี่ 4 ชนิดด้วยกัน ได้แก่ Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), Drug reaction with eosinophilia and Systemic symptoms/ Drug-induced hypersensitivity syndrome (DRESS/ DIHS), Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP) [7, 20, 21]

## กลไกการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาต้านวัณโรค

### 1. กลไกเริ่มต้นของการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน

แนวคิดที่ใช้อธิบายกลไกเริ่มต้นของการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย และนำไปสู่การเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังจากยานั้น พบว่ามีแนวคิดที่ถูกเสนอขึ้นมาด้วยกัน 3 แนวคิดดังต่อไปนี้

**1.1 prohapten/ hapten concept**[7, 28] แนวคิดนี้กล่าวว่า โมเลกุลที่เล็กมาก ๆ ขนาดน้อยกว่า 10 kDa ปกติจะไม่สามารถทำหน้าที่เป็น antigen หรือกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ การที่มันจะสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ นั้นมันต้องไปจับโมเลกุลขนาดใหญ่กว่า เช่น โปรตีน ตัวพา หรือ เปปไทด์ ด้วยพันธะโควาเลนต์ เกิดเป็นสารประกอบ polypeptide สารประกอบนั้นจึงจะกลายเป็น antigen และกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ ซึ่งยาส่วนใหญ่จะมีขนาดน้อยกว่า 1000 Da เมื่อมีการสร้างพันธะโควาเลนต์กับโปรตีนใน plasma หรือ tissue สารประกอบระหว่างยาและโปรตีนนั้นจะถูกระบบ Antigen processing cells (APCs) ของร่างกาย เช่น Macrophage และ dendritic cell จัดจำเป็นสิ่งแปลกปลอม ส่วนที่กำหนดความเป็น antigen ของยาเป็นผลมาจากกระบวนการของ APCs และถูกแสดงบน Major Histocompatibility Complex molecule (MHC molecule) เพื่อเป็นตัวกระตุ้นการทำงานของ T cell ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน สามารถเรียกยาที่จับกับโมเลกุลขนาดใหญ่และไปกระตุ้นการทำงานของ APCs ว่า haptens หรือ incomplete antigens แต่ถ้ายาเหล่านั้นต้องไปผ่านกระบวนการก่อน เช่น การเปลี่ยนเป็น metabolite แล้วจึงสามารถจับกับโมเลกุลขนาดใหญ่และกระตุ้นกระบวนการ APCs ได้ จะเรียกยาเหล่านั้นว่า prohapten ยาบางตัวที่มีขนาดใหญ่เช่น insulin สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ โดยไม่ต้องจับกับโมเลกุลอื่น จัดเป็น complete antigen

**1.2 p-i concept** [7, 28] แนวคิดนี้กล่าวว่ายาขนาดโมเลกุลเล็ก น้ำหนักน้อยบางตัวสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ตรงโดยไม่ต้องผ่าน hapten pathway โดยจะอาศัยปฏิกริยาระหว่างยากับ immune receptor (pharmacological interaction of drug with immune receptors) หรือจะเรียกว่า p-i concept ซึ่งไม่จำเป็นว่ายานั้นต้องไปจับกับโมเลกุลขนาดใหญ่หรือต้องไปผ่านกระบวนการ APCs แนวคิดนี้เชื่อว่ายาจะไปจับกับ T cell receptors ได้โดยตรงแบบย้อนกลับได้ คล้ายๆ กันกับการจับกันระหว่าง ligand และ receptors จากนั้นจะเกิดการกระตุ้นของระบบภูมิคุ้มกัน

**1.3 Altered peptide repertoire** [7, 29] แนวคิดนี้กล่าวว่า ยาสามารถไปจับกับ MHC molecule ด้วยพันธะที่ไม่ใช่พันธะโควาเลนต์ในรูปแบบที่จำเพาะ และนำไปสู่การแสดงผลของเปปไทด์ที่เปลี่ยนไป ซึ่งนำไปสู่การกระตุ้นการทำงานของ cytotoxic T cell

จากแนวคิดทั้ง 3 แนวคิดข้างต้นนั้น ปัจจุบันยังไม่สามารถระบุได้แน่ชัดว่ายาต้านฉีกรกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันผ่านทางแนวคิดใด แต่อย่างไรก็ตามทั้ง 3 แนวคิดนั้นจะนำไปสู่การกระตุ้นการทำงานของ T cell ซึ่งผลจากการกระตุ้นการทำงานของ T cell นั้น Gell and Coombs ได้อธิบายและจำแนกปฏิกริยาตาม effector cells เกี่ยวข้อง onset ของการเกิดปฏิกริยา และอาการแสดงของปฏิกริยาต่างๆ โดยปฏิกริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงนั้นถูกอธิบายว่าเป็นปฏิกริยาชนิด Type 4; Delayed type hypersensitivity reactions [7, 28] และถูกแบ่งย่อยเป็น 4 กลุ่ม ดังหัวข้อ 6.2

## 2. Type 4; Delayed type hypersensitivity reactions [7, 28]

Gell and Coombs ได้อธิบาย type 4 reactions ว่ามักจะเป็นเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับผิวหนังซึ่งถูกกระตุ้นโดย activated T cell (CD4+ or CD8+) การตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อ antigen จะถูกกระตุ้นโดย T cell ที่มีความจำเพาะกับ antigen นั้น โดยมีการกระตุ้นให้เกิดการอักเสบผ่านการหลั่ง cytokine และการดึงดูด effector cells ชนิดต่างๆ สามารถแบ่ง type 4 reaction ได้เป็น 4 กลุ่มย่อยตามการประเทของ T cells ที่ตอบสนอง (เช่น Th1 cell, Th2 cell, cytotoxic T cell) กลไกการแสดงผล (เช่น ดึงดูด macrophage, neutrophil หรือ eosinophil) และการแสดงอาการทางคลินิก (เช่น เกิด contact dermatitis, bullous exanths, maculopapular eruptions หรือ pustular exanths เป็นต้น) ดังนี้

**2.1 Type 4a** มี Th1 cells and interferon gamma, monocytes and eosinophil เป็นตัวที่ตอบสนองต่อ antigen มี onset ของการเกิดปฏิกิริยาหลังจากได้รับยา 1-21 วัน ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ Tuberculin reaction, contact dermatitis

**2.2 Type 4b** มี Th2 cells, interleukin-4 and interleukin-5 เป็นตัวตอบสนองต่อ antigen โดยพบว่า T cells ที่จำเพาะกับยาบริเวณผิวหนังและอวัยวะภายในจะถูกกระตุ้นและเป็นสื่อ นำการเกิด DRESS syndrome มี onset ของการเกิดปฏิกิริยาหลังจากได้รับยา 1 ถึง 6 สัปดาห์ ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ Drug reaction with eosinophilia and Systemic symptoms

**2.3 Type 4c** มี cytotoxic T cells, perforin, granzyme B, FasL เป็นตัวตอบสนองต่อ antigen โดย cytotoxic T cells จะตอบสนองต่อส่วนที่เป็น antigen ของยา และไปกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ caspases, protease ทำให้โปรตีนภายในเซลล์ keratinocyte แยกออกเป็นผลให้เกิดการ apoptosis ของเซลล์ในผู้ป่วย SJS และ TEN

T cells สามารถกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ caspase อาจเกิดขึ้นได้ 2 ทาง ได้แก่ Fas-FasL pathway และ the perforin-granzyme pathway การวิเคราะห์ของเหลวในคุ่มน้ำพองของผู้ป่วย SJS หรือ TEN พบว่าประกอบไปด้วย FasL, perforin และ granzyme B โดยความเข้มข้นจะสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการที่เกิดขึ้น

onset ของการเกิดปฏิกิริยาหลังจากได้รับยาอยู่ที่ 4 ถึง 28 วัน ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ Bullous exanthema; fixed drug eruptions, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis

**2.4 Type 4d** T cells and interleukin-8 เป็นตัวตอบสนองต่อ antigen ในผู้ป่วย AGEP พบว่า cytotoxic CD8+ T cell ที่แทรกซึมที่ผิวหนัง ทำให้เกิดการเหนี่ยวนำ neutrophil และกระตุ้นการตอบสนองของ T cell ที่จำเพาะกับยาผ่าน interleukin 8 onset ของการเกิดปฏิกิริยาหลังจากได้รับยามากกว่า 72 hr โดยปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ Acute generalized exanthematous pustulosis



## ลักษณะอาการของ SCARs ชนิดต่างๆ[7, 22, 23, 30]

### 1. Stevens-Johnson syndrome (SJS)

- Mortality rate: อย่างน้อย 10%
- Onset ของการเกิดปฏิกิริยาหลังจากได้รับยา 4-28 วัน
- อาการนำ: อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ มีไข้  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  คลื่นไส้ อาเจียน เจ็บคอ ปวดเมื่อยร่างกาย
- ลักษณะผื่น: ผื่นสีแดงเข้มตรงกลางอาจเป็นสีเทาหรือสีดำหรืออาจเป็นตุ่มพองน้ำ และหลุดลอกออกมาเป็นแผ่น ผื่นจะเป็นวงกลมแต่ไม่ครบทั้งสามชั้นเหมือนผื่น erythema multiforme จะเรียกผื่นลักษณะนี้ว่า Atypical target lesion โดยพื้นที่ผิวหนังที่หลุดลอกของ SJS จะน้อยกว่า 10 % ของพื้นที่ผิวร่างกายทั้งหมด
- รอยโรคที่เยื่อหู: มีตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป
- ความผิดปกติที่อวัยวะภายใน: เอนไซม์ตับสูงขึ้น ค่าไตสูงขึ้นชั่วคราว เกิดเนื้อเยื่อตายที่หลอดเลือดหรือทางเดินอาหาร เป็นต้น ส่วนการเกิดอวัยวะภายในล้มเหลวเฉียบพลันนั้นเกิดได้ยากมาก
- อาการแทรกซ้อน: มักเกิดจากการสูญเสียน้ำและโปรตีน ปริมาณมาก สามารถเกิด hypovolaemia, renal insufficiency, ร่างกายควบคุมอุณหภูมิไม่ได้, ติดเชื้อในกระแสเลือด, เกิดรอยโรคที่ตา ปอด หรือทางเดินอาหาร
- สาเหตุหลักการเสียชีวิต: การติดเชื้อในกระแสเลือด
- ผลกระทบระยะยาว: การอักเสบที่ ocular surface ยังคงมีอยู่แม้ว่าอาการผื่นจะหายแล้วและนำไปสู่ผลกระทบกับตาในภายหลัง เช่น การเกิด conjunctivitis, corneal epithelial defect, photophobia เป็นต้น การเกิดแผลบริเวณเยื่อหูต่างๆ เช่น ที่อวัยวะเพศ หลอดอาหาร เป็นต้น บริเวณปอดสามารถเกิด interstitial pneumonia หรือ obliterative bronchitis ได้



## 2. Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)

- Mortality rate: 10-40%
- Onset ของการเกิดปฏิกิริยาหลังจากได้รับยา: 4-28 วัน
- อาการนำ: อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ มีไข้  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  คลื่นไส้ อาเจียน เจ็บคอ ปวดเมื่อยร่างกาย
- ลักษณะผื่น: ผื่นสีแดงเข้มตรงกลางอาจเป็นสีเทาหรือสีดำหรืออาจเป็นตุ่มพองน้ำ และหลุดลอกออกมาเป็นแผ่น ผื่นจะเป็นวงกลมแต่ไม่ครบทั้งสามชั้นเหมือนผื่น erythema multiforme จะเรียกผื่นลักษณะนี้ว่า Atypical target lesion โดยพื้นที่ผิวหนังที่หลุดลอกของ TEN จะมากกว่า 30 % ของพื้นที่ผิวหนังทั้งหมด
- รอยโรคที่เยื่อหู: มีตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป
- ความผิดปกติที่อวัยวะภายใน: เอนไซม์ตับสูงขึ้น ค่าไตสูงขึ้นชั่วคราว เกิดเนื้อเยื่อตายที่หลอดเลือดหรือทางเดินอาหาร เป็นต้น ส่วนการเกิดอวัยวะภายในล้มเหลวเฉียบพลันนั้น เกิดได้ยากมาก
- อาการแทรกซ้อน: มักเกิดจากการสูญเสียน้ำและ โปรตีนปริมาณมาก สามารถเกิด hypovolaemia, renal insufficiency, ร่างกายควบคุมอุณหภูมิไม่ได้, ติดเชื้อในกระแสเลือด, เกิดรอยโรคที่ตา ปอด หรือทางเดินอาหาร
- สาเหตุหลักการเสียชีวิต: การติดเชื้อในกระแสเลือด
- ผลกระทบระยะยาว: การอักเสบที่ ocular surface ยังคงมีอยู่แม้ว่าอาการผื่นจะหายแล้วและนำไปสู่ผลกระทบกับตาในภายหลัง เช่น เกิด conjunctivitis, corneal epithelial defect, photophobia เป็นต้น การเกิดแผลบริเวณเยื่อต่างๆ เช่น ที่อวัยวะเพศ หลอดอาหาร เป็นต้น บริเวณปอดสามารถเกิด interstitial pneumonia หรือ obliterative bronchitis ได้

## 3. Drug reaction with eosinophilia and Systemic symptoms/ Drug-induced hypersensitivity syndrome (DRESS/ DIHS)

- Mortality rate: 5-10%
- Onset ของการเกิดปฏิกิริยาหลังจากได้รับยา: 1-6 อาทิตย์

- อาการนำ: มีไข้  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ ต่อม้ำเหลืองโต ปวดแสบร้อนหรือคัน อาการเกิดก่อนผื่นผิวหนังไม่เกิน 2 อาทิตย์

- ลักษณะผื่น: ไม่จำเพาะเจาะจงมีหลายแบบ เช่น maculopapular rash, maculopustular rash, SJS, TEN หรือ exfoliative dermatitis

- รอยโรคที่เยื่อหู: อาจเกิดได้แต่เกิดเป็นจุดๆ ไม่กระจายไปทั่วเยื่อหูนั้น

- ความผิดปกติที่อวัยวะภายใน: เกิดจากการแทรกซึมของ eosinophil หรือ lymphocyte เข้าไปในเนื้อเยื่อของอวัยวะต่างๆ เช่น ต่อม้ำเหลืองโต ตับ ไต ปอด หัวใจ เป็นต้น

- อาการแทรกซ้อน:

กระตุ้น human herpesvirus (HHV) family members โดย HHV6 จะเป็นตัวที่มีการศึกษาไว้มากที่สุด ผลจากการกระตุ้น HHV6 คือ ความรุนแรงและระยะเวลาการรักษา DRESS จะมากขึ้น

ระดับ autoantibody สูงขึ้นหลังจากอาการ DRESS ทุเลา เช่น antinuclear antibody (ANA), anti-thyropoxidase (TPO) โดยไม่ได้ทำให้อาการของ DRESS แย่ลง แต่มีรายงานในระยะยาวพบว่าผู้ป่วยที่เกิด autoimmune thyroid disease นั้นเคยมีประวัติ autoantibody สูงขึ้นหลังการเกิด DRESS

- สาเหตุหลักการเสียชีวิต: hepatic necrosis, shock, pulmonary hemorrhage, specific myocardial lesion และ haemophagocytosis

- ผลกระทบระยะยาว: autoimmune disease เช่น fulminant type 1 DM, Alopecia, Graves' disease, Hashimoto's disease, lupus erythematous, Rheumatoid arthritis, autoimmune haemolytic anemia เป็นต้น

#### 4. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP)

- Mortality rate: น้อยกว่า 5%

- Onset ของการเกิดปฏิกิริยาหลังจากได้รับยา: 1-11 วัน

- อาการนำ: ไม่มีอาการนำ

- ลักษณะผื่น: เกิดผื่นแดงด้านบนเป็นตุ่มหนอง คัน ทั่วร่างกายจำนวนมาก มักเกิดบริเวณลำตัวและข้อพับ ผื่นที่เกิดจะเกิดอย่างรวดเร็วหลังจากได้รับยา (acute pustular eruption) ตุ่ม

หนองที่อยู่ติดกันมากอาจรวมเข้าด้วยกันและแตกออกและมีผิวหนังหลุดลอก ทำให้ดูคล้าย SJS/TEN ข้อแตกต่างคือ ผิวหนังที่หลุดลอกจาก AGEP จะเป็นเนื้อเยื่อผิวหนังด้านบนบางๆ ส่วน SJS/TEN ผิวที่ลอกจะหนากว่า นอกจากนี้ผู้ป่วยจะมีไข้  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  และมีระดับ เม็ดเลือดขาวสูงขึ้นผิดปกติ

- รอยโรคที่เยื่อหู: พบได้น้อยมาก หากพบจะไม่เกิน 1 ตำแหน่ง
- ความผิดปกติที่อวัยวะภายใน: เกิดได้น้อยมาก มีรายงานว่าพบไม่เกิน 20% ของผู้ป่วยอวัยวะที่มักพบความผิดปกติคือ ตับ ไต และปอด
- อาการแทรกซ้อน: ไม่ข้อมูลการเกิดอาการแทรกซ้อน
- สาเหตุหลักการเสียชีวิต: การทำงานของอวัยวะภายในหลายๆ ระบบผิดปกติและเกิดลิ่มเลือดอุดตัน
- ผลกระทบระยะยาว: ไม่ข้อมูลการเกิดผลกระทบระยะยาว

### ผลกระทบเมื่อเกิด SCARs ในผู้ป่วยวัณโรค

#### 1. ทำให้เกิดการเจ็บป่วย การเสียชีวิต การนอนรักษาตัวที่โรงพยาบาล

SCARs เป็นปฏิกิริยาที่มีอันตรายถึงชีวิต นำไปสู่การเจ็บป่วย การนอนรักษาตัวที่โรงพยาบาล หรือเสียชีวิตในที่สุด มีรายงานพบว่า mortality rate ของ SJS, TEN, DRESS, AGEP ในระยะเฉียบพลันเท่ากับ ตั้งแต่ 10%, 10-40%, 5-10% และ น้อยกว่า 5% ตามลำดับ[7, 23] มีการศึกษาที่รายงานลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยามาเชื้อแบคทีเรียพบว่า ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังจนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิตเฉลี่ย 10-30 วัน[31] ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกันกับการศึกษาที่หาอัตราการรอดชีวิตจาก TEN ด้วย Kaplan–Meier method ที่พบว่าอัตราการรอดชีวิตลดลงจนกระทั่งที่ 30 วันหลังเกิด TEN[32] อาการแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้หลังเกิด SCARs คือ การติดเชื้อแบคทีเรีย เกิดความผิดปกติกับอวัยวะภายใน เช่น อวัยวะล้มเหลวเฉียบพลัน เกิดรอยโรคบริเวณปอด ทางเดินอาหาร หรือตา เกิดการกระตุ้น herpesvirus ในร่างกาย เป็นต้น[7] มีรายงาน mortality rate ของผู้ป่วยชาวไทยที่เกิดผื่น TEN และมีคะแนนความรุนแรงของผื่น (SCORTEN) ตอน admission ตั้งแต่ 5 คะแนนขึ้นไปเท่ากับ 11% และมีมัธยฐานของระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลเท่ากับ 21.9 วัน[8] มูลค่าการรักษาในผู้ป่วยที่เกิดผื่น SJS หรือ TEN ในประเทศสหรัฐอเมริกา อยู่ระหว่าง \$20,000-\$54,000 ต่อคน ขณะที่ผู้ที่ไม่เกิด SJS หรือ TEN มูลค่าการรักษาประมาณ \$11,000 ต่อคน[9]

## 2. การหยุดยารักษาวัณโรคและการปรับเปลี่ยนสูตรการรักษา

เมื่อเกิดผื่นผิวหนัง แนวทางการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคในประเทศไทย พ.ศ. 2561 และแนวทางการรักษาผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยาขององค์การอนามัยโลกปี 2009 แนะนำให้หยุดยารักษาวัณโรคทุกตัวไปก่อน และรอจนผื่นดีขึ้นค่อยพิจารณาการรักษาด้วยยาทางกลุ่มอื่น [17, 18] การหยุดยาด้านวัณโรคเมื่อเกิด SCARs นั้นส่งผลต่อการรักษาวัณโรค โดยพบว่าการหยุดยารักษาวัณโรคในช่วงระยะเข้มข้นของการรักษาจะสัมพันธ์กับการล้มเหลวในการรักษา การเสียชีวิต เพิ่มโอกาสการพัฒนาเป็นเชื้อดื้อยาเนื่องจากได้รับยาวัณโรค 1-2 ตัว และเพิ่มโอกาสการแพร่เชื้อไปสู่ผู้อื่นเมื่อหยุดยาภายใน 2 อาทิตย์แรกของการรักษา [6, 11, 12]

### อัตราการเกิด SCARs จากยาด้านวัณโรคทางเลือกแรก

การศึกษาที่ศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาด้านวัณโรค นั้น มักจะรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แยกเป็นระบบ เช่น ปฏิกริยาข้างเคียงทางผิวหนัง ตับอักเสบ อาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น มีการศึกษาส่วนน้อยที่รายงานชนิดของปฏิกริยาข้างเคียงทางผิวหนังที่เกิดขึ้น การศึกษาที่มีจะรายงานเป็นอัตราการเกิด SCARs โดยรวมจากยาด้านวัณโรคไม่ได้แยกตามชนิดยา จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีการศึกษาที่รายงานอัตราการเกิด SCARs ทั้งหมด 6 การศึกษาแบ่งเป็นการศึกษาต่างประเทศ 2 การศึกษา และในประเทศ 2 การศึกษา และพบว่าเมื่ออัตราการเกิด SCARs จากการใช้ยาด้านวัณโรคทางเลือกแรกอยู่ระหว่างร้อยละ 0.3 ถึง 3.0

#### 1. การศึกษาต่างประเทศ

การศึกษาของ Tan WC และคณะ (2007) [2] เป็นการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาด้านวัณโรคทางเลือกแรกที่รักษาในอร์ดทางเดินหายใจ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษารูปแบบการเกิดปฏิกริยาทางผิวหนังซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาด้านวัณโรค โดยพบว่าในระยะเวลา 2 ปีมีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 820 คน มีผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้อยละ 11.3 โดยมีผู้ป่วยเกิดปฏิกริยาทางผิวหนังร้อยละ 5.7 และเกิดเป็นปฏิกริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง ซึ่งประกอบด้วย หน้าบวม ผื่นพองหลุดลอก และเกิดรอยโรคบริเวณเยื่อหู ทั้งหมดร้อยละ 0.98 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา

การศึกษาของ Kansal HM และ Goel S (2013) [14] เป็นการศึกษาไปข้างหน้าของการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอด ที่โรงพยาบาลแห่งหนึ่งในประเทศปากีสถาน พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอดทั้งหมด 120 คน มี 36 คนเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนัง และมีรายงานการเกิด Stevens-Johnson syndrome ในผู้ป่วย 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.83

## 2. การศึกษาในประเทศ

การศึกษาของ ชานิดา กาญจนประดิษฐ์ (2555) [15] เป็นการศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดผื่นแพ้จากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกแบบไปข้างหน้า ในโรงพยาบาล 17 แห่งในเขตภาคใต้ของประเทศไทย โดยติดตามการเกิดผื่นแพ้ยาไปจนกว่าสิ้นสุดระยะเข้มข้นของการรักษา การศึกษานี้มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 269 คน เกิดปฏิกิริยาทางผิวหนัง 58 คน (ร้อยละ 21.6) และมีรายงานว่าเกิด SJS ในผู้ป่วย 1 คน คิดเป็นร้อยละ 0.37 และมีมัธยฐานระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดผื่น 10 วัน

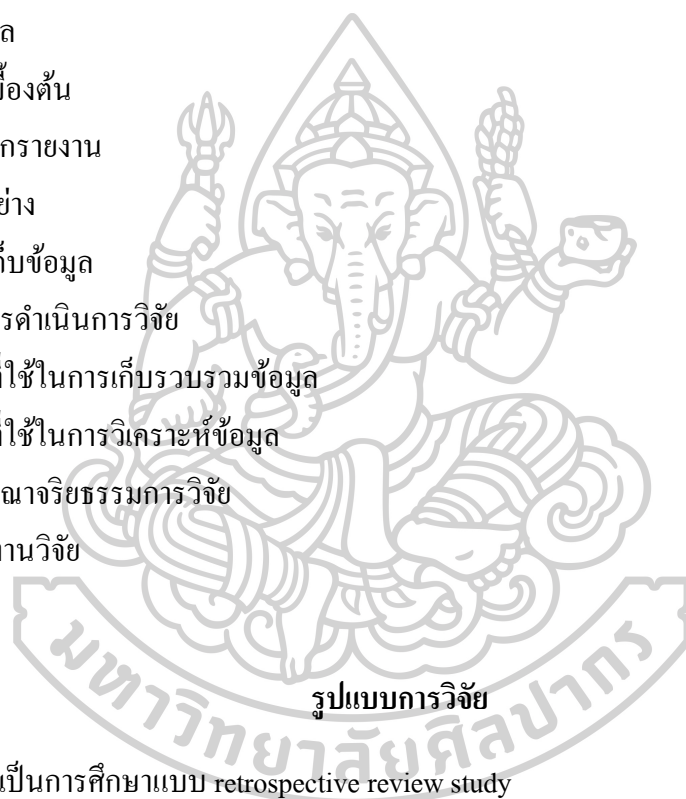
การศึกษาของ Boonyagars L และคณะ(2017) [16] เป็นศึกษาย้อนหลังการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ร่วมกับวัณโรคจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่โรงพยาบาลแห่งหนึ่งในประเทศไทย ตั้งแต่ 1 มกราคม 2551 ถึง 31 ธันวาคม 2558 พบว่าในระยะเวลา 8 ปี มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 307 คน มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนัง 48 คนคิดเป็นร้อยละ 15.6 และมีรายงานการเกิด SCARs 3 คน (ร้อยละ 0.98) โดยเกิดเป็น SJS 2 คน และ TEN 1 คน คิดเป็นร้อยละ 0.65 และ 0.33 ตามลำดับ

### บทที่ 3

#### วิธีการศึกษา

ประกอบด้วยหัวข้อดังต่อไปนี้

1. รูปแบบการวิจัย
2. แหล่งข้อมูล
3. ข้อตกลงเบื้องต้น
4. การคัดเลือกรายงาน
5. ขนาดตัวอย่าง
6. ตัวแปรที่เก็บข้อมูล
7. ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย
8. เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล
9. เครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล
10. การพิจารณาจริยธรรมการวิจัย
11. ข้อจำกัดงานวิจัย



#### แหล่งข้อมูล

1. รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากระทรวงสาธารณสุข
2. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข
3. ข้อมูล case notifications จาก Global Tuberculosis report ขององค์การอนามัยโลก



### ข้อตกลงเบื้องต้น

1. ข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ มีความน่าเชื่อถือ เนื่องจากเป็นรายงานที่ได้รับการวินิจฉัยและประเมินอาการจากบุคลากรทางการแพทย์ เช่น แพทย์ เภสัชกร เป็นต้น
2. สำนักวิจัยโรค กระทรวงสาธารณสุขได้รับรายงานผู้ป่วยวัณโรคจากทั้งภาครัฐและภาคเอกชน ทั่วประเทศ เนื่องจากการส่งรายงานใช้ระบบ web-based และเป็นการเบิกค่าใช้จ่ายคืนให้กับโรงพยาบาล

### การคัดเลือกรายงาน

#### 1. เกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria)

1.1 รายงานที่ผู้ป่วยใช้ยาวัณโรคทางเลือกรายแรก ได้แก่ Isoniazid, rifampin, Pyrazinamide, Ethambutol, Streptomycin

1.2 รายงานที่เกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง ได้แก่ Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), Drug reaction with eosinophilia and Systemic symptoms/ Drug-induced hypersensitivity syndrome (DRESS/ DIHS), Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP)

โดยกำหนดนิยามของรายงานปฏิกิริยาชนิดต่างๆ ดังต่อไปนี้

1.2.1 Stevens-Johnson syndrome หมายถึง รายงานที่ระบุว่าเกิด Stevens-johnson syndrome

1.2.2 Toxic Epidermal necrolysis หมายถึง รายงานที่ระบุว่าเกิด Toxic Epidermal Necrolysis

1.2.3 Acute Generalized Exanthematous Pustulosis หมายถึง รายงานที่ระบุว่าเกิด Acute Generalized Exanthematous Pustulosis



1.2.4 Drug reaction with eosinophilia and Systemic symptoms/ Drug-induced hypersensitivity syndrome หมายถึง รายงานที่มีระบุว่าเกิด Drug reaction with eosinophilia and Systemic symptoms หรือ Drug-induced hypersensitivity syndrome

## 2. เกณฑ์คัดออก (exclusion criteria)

รายงานบันทึกข้อมูลเหล่านี้ไม่สมบูรณ์ ได้แก่ วันที่รายงาน เพศ อายุ ประวัติแพ้ยา ชื่อ ยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุ วันที่เริ่มยา วันที่หยุดยา วันที่เกิดปฏิกิริยาทางผิวหนัง ปฏิกิริยาทางผิวหนังที่พบ ผลประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยาและปฏิกิริยาทางผิวหนัง ความร้ายแรงของอาการ ผลลัพธ์ของผู้ป่วยจากปฏิกิริยาทางผิวหนัง

### ขนาดตัวอย่าง

การศึกษานี้เก็บข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด ที่รายงานมาที่ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัย ที่ตรงตามเกณฑ์การคัดเข้าและเกณฑ์การคัดออก

### ตัวแปรที่เก็บข้อมูล

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เลขที่รายงาน ประเภทผู้ป่วย (ใน/นอก) เพศ อายุ ประวัติแพ้ยา โรคประจำตัว ข้อบ่งชี้ยา วันที่รายงาน
2. ข้อมูลปฏิกิริยาทางผิวหนัง ได้แก่ ชื่อยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุ ชื่อยาที่ใช้รวมขนาด/วิธีใช้ยา วันที่เริ่มยา/ วันที่หยุดยา วันที่เกิดปฏิกิริยาทางผิวหนัง ปฏิกิริยาทางผิวหนังที่พบ ผลประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยาและปฏิกิริยาทางผิวหนัง
3. ความรุนแรง ผลลัพธ์และการจัดการ ได้แก่ ความร้ายแรงของอาการ (ร้ายแรง/ไม่ร้ายแรง) การจัดการหลังเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนัง (หยุดยา/ใช้ยาต่อ) ผลจากการทดลองใช้ยาซ้ำ (เกิดอาการเดิมซ้ำ/ ไม่เกิดอาการเดิมซ้ำ/ ไม่ทราบ) ผลลัพธ์หลังการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนัง (หายเป็นปกติ/ ยังมีอาการ/ เสียชีวิต/ ไม่สามารถติดตามผลได้) โดยนิยามผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นภายหลังเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนัง แบ่งออกเป็น

3.1 หายเป็นปกติ หมายถึง เป็นรายงานที่ถูกประเมินผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นภายหลังเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ว่า “หายเป็นปกติ”

3.2 ยังมีอาการ หมายถึง รายงานที่ถูกประเมินผลที่เกิดขึ้นภายหลังเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ว่า “ยังมีอาการ ”

3.3 เสียชีวิต รายงานที่ถูกประเมินผลที่เกิดขึ้นภายหลังเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ว่า “เสียชีวิตเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ” หรือ “เสียชีวิตเนื่องจากผลิตภัณฑ์สุขภาพ” หรือ เป็น รายงานที่ระบุว่าผู้ป่วยเสียชีวิตภายใน 30 วันหลังเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนัง[31, 32]

3.4 ไม่สามารถติดตามผลได้ หมายถึง เป็นรายงานที่ถูกประเมินผลผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นภายหลังเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ว่า “ไม่สามารถติดตามผลได้”

## ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

### 1. ขั้นเตรียมการ

1.1 ยื่นโครงร่างวิจัยต่อคณะกรรมการจริยธรรมในการวิจัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

1.2 ทำหนังสือไปยังศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากระทรวงสาธารณสุข เพื่อขอข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์

1.3 ทำหนังสือไปยังกรมควบคุมโรค สำนักวัน โรค กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย เพื่อขอจำนวนผู้ป่วยวัณโรคในกลุ่มที่ขึ้นทะเบียนเป็น “ผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยา” ซึ่งได้แก่ ผู้ป่วยวัณโรคในกลุ่มดังต่อไปนี้ ผู้ป่วยรายใหม่ ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยรักษาซ้ำภายหลังล้มเหลว ผู้ป่วยรักษาซ้ำภายหลังขาดการรักษา และผู้ป่วยอื่นๆ ตามนิยามของแนวทางการควบคุมวัณโรค ประเทศไทย พ.ศ. 2561

ผู้ป่วยอื่นๆ ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาวัณโรคจากคลินิกหรือหน่วยงานเอกชนแล้ว ตั้งแต่ 1 เดือนขึ้นไป โดยที่ยังไม่เคยขึ้นทะเบียนในฐานข้อมูล TBCM ของสำนักวันโรคมาก่อน หรือ เป็นผู้ป่วยที่ไม่ทราบประวัติการรักษาในอดีต หรือ เป็นผู้ป่วยที่เคยรับการรักษามาก่อนแต่ไม่ทราบผลการรักษาล่าสุด[18]

1.4 เก็บข้อมูลจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยา

### 2. ขั้นเก็บรวบรวมข้อมูล

2.1 พิจารณาคัดเลือกรายงานตามเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออกโดยข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยจะประกอบด้วยข้อมูลดังต่อไปนี้ เลขที่

รายงาน ประเภทผู้ป่วย (ใน/นอก) เพศ อายุ ประวัติแพ้ยา โรคประจำตัว ข้อบ่งชี้ยา วันที่รายงาน ชื่อโรงพยาบาล ชื่อยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุ ชื่อยาที่ใช้ร่วม ขนาด/วิธีใช้ยา วันที่เริ่มยา/ วันที่หยุดยา วันที่เกิดปฏิกิริยาทางผิวหนัง ปฏิกิริยาทางผิวหนังที่พบ ผลประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยา และปฏิกิริยาทางผิวหนัง ความร้ายแรงของอาการ การจัดการหลังเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนัง ผลจากการทดลองใช้ยาซ้ำ ผลลัพธ์หลังการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนัง

2.2 ไฟล์ข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์นั้นจะอยู่ในรูปแบบไฟล์ Microsoft excel ดังนั้นผู้วิจัยจะใช้ตัวกรองในโปรแกรม Microsoft excel กรองเลขที่รายงาน ของผู้ป่วยครวละเลขที่ เพื่อพิจารณาว่ามีรายงานซ้ำกันหรือไม่ หากไม่ซ้ำก็จะบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายตามหัวข้อ “ตัวแปรที่เก็บข้อมูล” ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น แต่หากมีเลขที่รายงานที่ซ้ำกันก็จะพิจารณาวันที่เกิดเหตุการณ์ เป็นลำดับถัดมาว่าเป็นเหตุการณ์เดียวกันหรือไม่ หากเป็นผู้ป่วยรายเดียวกัน และเหตุการณ์ที่เกิดเป็นเหตุการณ์เดียวกัน จะเก็บข้อมูลเหตุการณ์ที่เกิดเป็น 1 เหตุการณ์ และสรุปชื่อยาสาเหตุเป็นยาทุกตัวที่รายงาน แต่ถ้าหากเหตุการณ์นั้นเป็นคนละเหตุการณ์ก็จะบันทึกข้อมูลผู้ป่วยแยกกัน

2.3 การบันทึกแทนตัวผู้ป่วยในไฟล์เก็บข้อมูลนั้นจะรหัสตัวเลขที่กำหนดขึ้นแทนการบันทึกข้อมูลที่บ่งชี้ถึงตัวผู้ป่วยโดยตรง และทำการบันทึกข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์แยกกันแต่ละปี

### 3. ขั้นตอนนำข้อมูลดังกล่าวมาวิเคราะห์ทางสถิติ

3.1 สถิติเชิงพรรณนา ใช้วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย, จำนวนเหตุการณ์ SCARs, ยาสาเหตุของ SCARs ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยานเกิดผื่น, ผลลัพธ์จาก SCARs โดยจะถูกวิเคราะห์และรายงานในรูปแบบของค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ยหรือมัธยฐาน ส่วนอัตราการเกิด SCARs ในแต่ละปีจะคำนวณดังนี้

$$\text{อัตราการเกิด SCARs ในแต่ละปี} = \frac{\text{จำนวนผู้ป่วยที่เกิด SCARs ในแต่ละปี}}{\text{จำนวนผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนในแต่ละปี}} \times 10,000$$

3.2 สถิติที่ใช้วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างประเภทของ SCARs และตัวแปรจัดประเภท (categorical variable) เช่น เพศ ประวัติแพ้ยา ประวัติโรคร่วม เป็นต้น ได้แก่ Chi-square หรือ Fisher's Exact test ตามความเหมาะสม กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

3.3 สถิติที่ใช้วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างประเภทของ SCARs และตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variable) เช่น อายุ ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับรายงานเกิด SCARs แต่ละประเภท เป็นต้น ได้แก่ Mann-Whitney U test หรือ Kruskal-Wallis test ตามความเหมาะสม กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

### เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล

ในการศึกษานี้ข้อมูลที่ได้จากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ จะอยู่ในรูปแบบ file Microsoft excel ดังนั้นการเก็บรวบรวมข้อมูลและการบันทึกข้อมูลจึงใช้โปรแกรม Microsoft Excel version 2007 และบันทึกข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์เพียงอย่างเดียว

### เครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลจะใช้โปรแกรม PSPP version 1.0.1-g818227 และ โปรแกรม R version 3.5.1

### การพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาและได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

ผู้ที่เข้าถึงไฟล์ที่จะได้รับจากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัย และข้อมูลจากกรมควบคุมโรค รวมถึงไฟล์บันทึกข้อมูลงานวิจัยนี้ มีผู้วิจัยหลักเพียงคนเดียว และมีมาตรการรักษาความลับของผู้ป่วยดังนี้

สำหรับไฟล์บันทึกข้อมูลงานวิจัยนี้จะใช้รหัสตัวเลขแทนตัวผู้ป่วย โดยไม่มีการบันทึกข้อมูลใดๆ ที่จะระบุตัวตนของผู้ป่วยได้อีกเช่น ชื่อ-สกุลผู้ป่วย HN AN เป็นต้น วิธีการเข้ารหัสจะมีผู้วิจัยทราบเพียงผู้เดียว ดังนั้นจะไม่มีผู้อื่นสามารถสืบค้นหรือระบุตัวตนของผู้ป่วยได้ ทั้งนี้ผู้วิจัยจะรักษาความลับการเข้ารหัส ไม่เผยแพร่ไปสู่ผู้อื่น

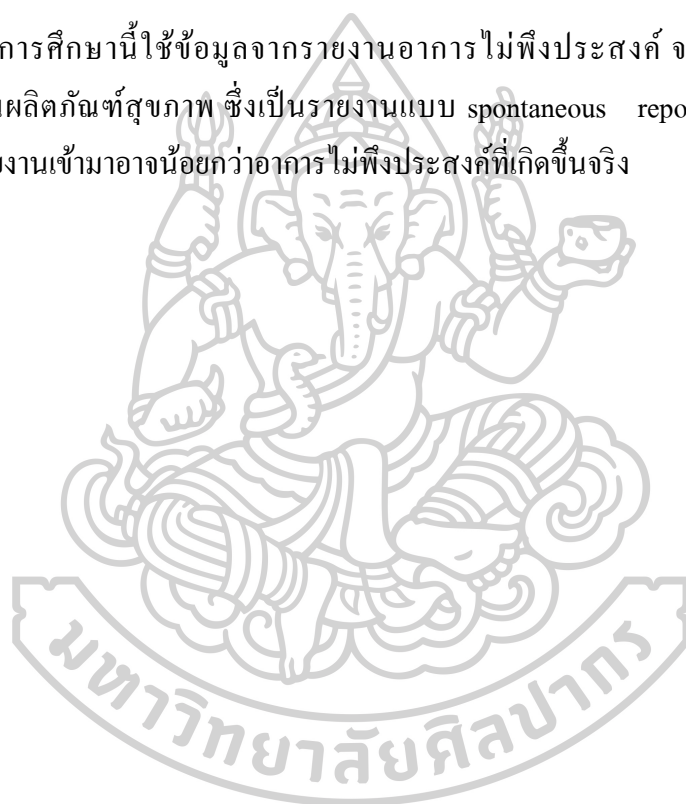
สำหรับข้อมูลจากกรมควบคุมโรค สำนักวันโรคนั้น เป็นจำนวนรวมของผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนผู้ป่วยวันโรคที่ไวต่อยา ดังนั้นจึงไม่มีข้อมูลใดที่สามารถบ่งชี้ถึงตัวผู้ป่วยได้

ไฟล์ข้อมูลที่ได้รับจากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยและข้อมูลจากกรมควบคุมโรค รวมถึงไฟล์งานวิจัยนี้จะถูกเก็บไว้ในคอมพิวเตอร์ส่วนตัวเครื่องเดียว ในรหัสป้องกัน และไม่เผยแพร่รหัสป้องกันให้ผู้ใดทราบ

ภายหลังเสร็จสิ้นงานวิจัย และงานวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ผู้วิจัยจะคืนไฟล์ข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์ ให้กับศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัย

### ข้อจำกัดงานวิจัย

การศึกษานี้ใช้ข้อมูลจากรายงานอาการไม่พึงประสงค์ จากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ซึ่งเป็นรายงานแบบ spontaneous report รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รายงานเข้ามาอาจน้อยกว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจริง



## บทที่ 4

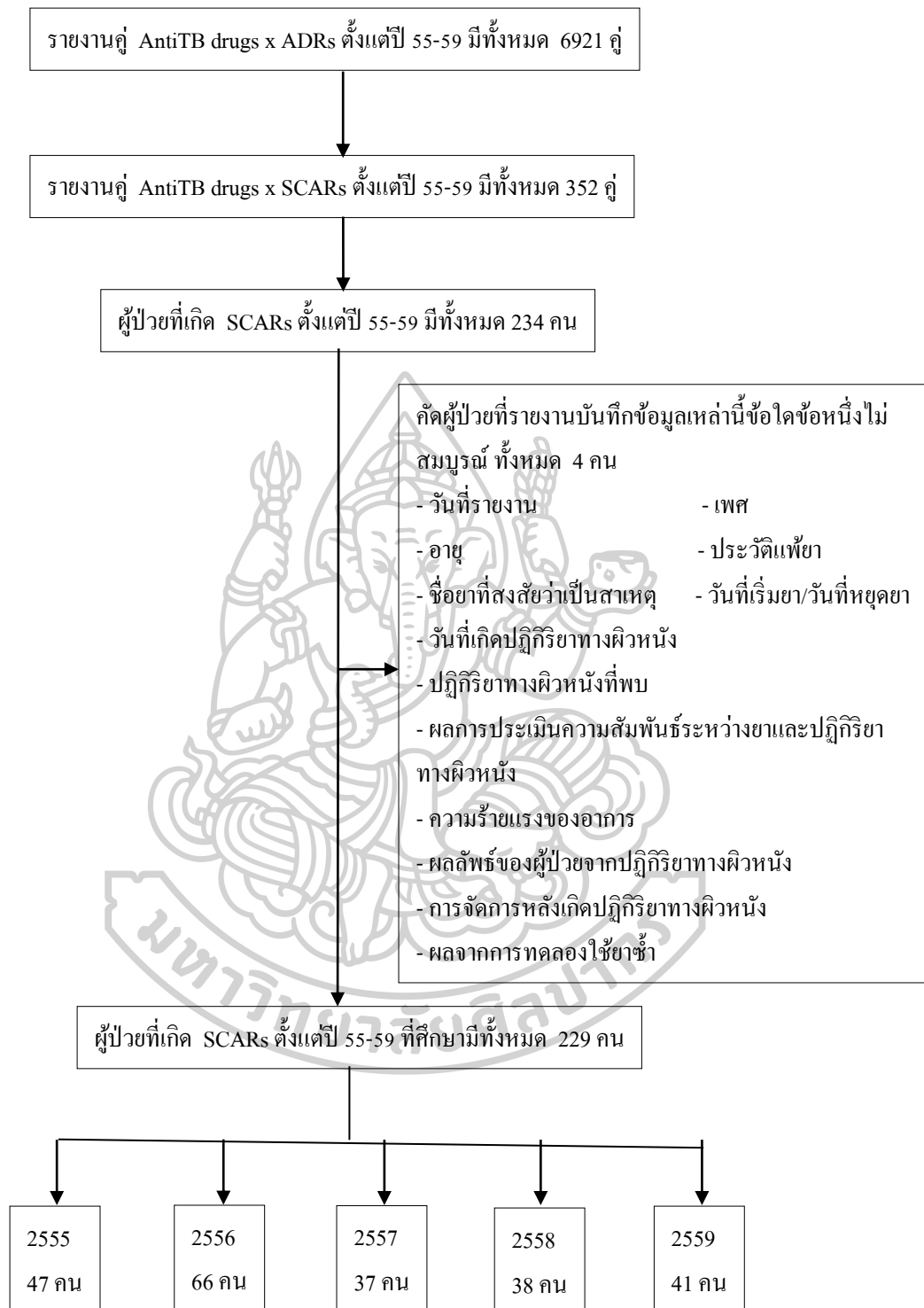
### ผลการศึกษา

ผลการศึกษาที่ได้รายงานเป็น 6 ส่วนดังต่อไปนี้

1. การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา
2. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย
3. อัตราการเกิด SCARs จากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก
4. ผลลัพธ์ภายหลังเกิด SCARs
5. ยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs
6. ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกจนเกิด SCARs

#### การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา

จากข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพตั้งแต่ปีพ.ศ.2555-2559 มีรายงานกลุ่มยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกและอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 6921 คู่ โดยเป็นรายงานกลุ่มยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกและ SCARs ทั้งหมด 352 คู่ เมื่อคัดกรองและรวมเหตุการณ์ที่ซ้ำกัน พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิด SCARs ทั้งหมด 233 คน เป็นผู้ป่วยที่ไม่ระบุวันที่เกิดปฏิกิริยาทางผิวหนัง 4 คน ดังนั้นจึงเหลือผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 229 คน โดยเป็นผู้ป่วยที่เกิด SCARs ในปีพ.ศ. 2555, 2556, 2557, 2558 และ 2559 จำนวน 47, 66, 37, 38 และ 41 คน ตามลำดับ ดังแสดงในแผนภาพที่ 1



แผนภาพที่ 1 การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษาระหว่างปีพ.ศ. 2555-2559



เมื่อพิจารณาจำนวนผู้ป่วยที่เกิด SCARs จากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด พบว่าร้อยละของผู้ป่วยที่เกิด SCARs อยู่ระหว่างร้อยละ 3.99 ถึง 5.69 ของผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดต่อปี ส่วนที่เหลือร้อยละ 94.31 ถึง 96.01 เป็นผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 จำนวนและร้อยละผู้ป่วยที่เกิด SCARs เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด ระหว่างปี พ.ศ. 2555-2559

| year                      | 2555 | 2556 | 2557 | 2558 | 2559 |
|---------------------------|------|------|------|------|------|
| ผู้ป่วยที่เกิด ADRs (คน)  | 1096 | 1159 | 928  | 807  | 892  |
| ผู้ป่วยที่เกิด SCARs (คน) | 47   | 66   | 37   | 38   | 41   |
| ร้อยละการเกิด SCARs       | 4.29 | 5.69 | 3.99 | 4.71 | 4.60 |

#### ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผลการศึกษาแสดงจำนวนผู้ป่วยที่เกิด SCARs ทั้ง 5 ปี 229 คน เป็นผู้ป่วย SJS 157 คน ผู้ป่วย TEN 33 คน ผู้ป่วย DRESS 32 คน และผู้ป่วย AGEP 7 คน มีลักษณะดังแสดงในตารางที่ 5 คือเป็นเพศชาย 133 คน (SJS ร้อยละ 70.68, TEN ร้อยละ 15.79, DRESS ร้อยละ 12.78, AGEP ร้อยละ 0.75) เพศหญิง 96 คน (SJS ร้อยละ 65.63, TEN ร้อยละ 12.50, DRESS ร้อยละ 15.63, AGEP ร้อยละ 6.25) เมื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างเพศและประเภทของ SCARs ที่เกิด พบว่าสัมพันธ์กันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.081$ )

ผู้ป่วยที่เกิด SCARs ในการศึกษานี้มีอายุระหว่าง 19-89 ปี มีฐานอายุของผู้ป่วยที่เกิด SCARs แต่ละชนิดอยู่ระหว่าง 40-47 ปี และมีมัธยฐานรวม 45 ปี เมื่อทดสอบความแตกต่างระหว่างอายุและประเภทของ SCARs ที่เกิด พบว่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.913$ )

ข้อมูลประวัติแพ้ยาของผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่คือผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติแพ้ยาจำนวน 177 คน (SJS ร้อยละ 71.19, TEN ร้อยละ 14.12, DRESS ร้อยละ 12.43, AGEP ร้อยละ 2.26) ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยามีจำนวน 25 คน และไม่ทราบประวัติแพ้ยาจำนวน 27 คน เมื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างประวัติแพ้ยาและประเภทของ SCARs ที่เกิด พบว่าสัมพันธ์กันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.166$ )

ข้อมูลอาการอื่น/โรคร่วม พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่คือผู้ป่วยที่ไม่มีโรคร่วมจำนวน 127 คน (SJS ร้อยละ 73.23, TEN ร้อยละ 10.24, DRESS ร้อยละ 16.54) ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมมีจำนวน 57 คน และไม่ทราบโรคร่วมจำนวน 45 คน เมื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างอาการอื่น/โรคร่วม และ ประเภทของ SCARs ทั้ง 4 ประเภท พบว่าสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.005$ ) แต่เมื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างอาการอื่น/โรคร่วม และ ประเภทของ SCARs (SJS และ non-SJS) พบว่าสัมพันธ์กันแบบไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.209$ )

ผู้ป่วย 192 คนเป็นผู้ป่วยใน (SJS ร้อยละ 64.58, TEN ร้อยละ 16.15, DRESS ร้อยละ 15.63, AGEP ร้อยละ 3.65) และผู้ป่วยจำนวน 37 คน เป็นผู้ป่วยนอก (SJS ร้อยละ 89.19, TEN ร้อยละ 5.41, DRESS ร้อยละ 5.41) เมื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างประเภทผู้ป่วยและประเภทของ SCARs ที่เกิด พบว่าสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.037$ ) ดังแสดงในตาราง 5

ตารางที่ 5 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เกิด SCARs ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2555 ถึง 2559 (N=229)

| ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย 5 ปี |            | SCARs Types; คน(ร้อยละ) |           |           |         |                 | p-value                      |
|-----------------------------|------------|-------------------------|-----------|-----------|---------|-----------------|------------------------------|
|                             |            | SJS                     | TEN       | DRESS     | AGEP    | Total           |                              |
|                             |            | 157(68.56)              | 33(14.41) | 32(13.97) | 7(3.06) | <b>229(100)</b> |                              |
| เพศ                         | ชาย        | 94(70.68)               | 21(15.79) | 17(12.78) | 1(0.75) | <b>133(100)</b> | 0.081                        |
|                             | หญิง       | 63(65.63)               | 12(12.50) | 15(15.63) | 6(6.25) | <b>96(100)</b>  |                              |
| อายุ (median; ปี)           |            | 45                      | 40        | 47        | 46      | <b>45</b>       | 0.913                        |
| ประวัติแพ้ยา                | มี         | 18(72.00)               | 2(8.00)   | 4(16.00)  | 1(4.00) | <b>25(100)</b>  | 0.166                        |
|                             | ไม่มี      | 126(71.19)              | 25(14.12) | 22(12.43) | 4(2.26) | <b>177(100)</b> |                              |
|                             | ไม่ทราบ    | 13(48.15)               | 6(22.22)  | 6(22.22)  | 2(7.41) | <b>27(100)</b>  |                              |
| อาการอื่น/<br>โรคร่วม       | มี         | 37(64.91)               | 12(21.05) | 4(7.02)   | 4(7.02) | <b>57(100)</b>  | 0.005*<br>0.209 <sup>#</sup> |
|                             | ไม่มี      | 93(73.23)               | 13(10.24) | 21(16.54) | 0(0)    | <b>127(100)</b> |                              |
|                             | ไม่ทราบ    | 27(60.00)               | 8(17.78)  | 7(15.56)  | 3(6.67) | <b>45(100)</b>  |                              |
| ประเภท<br>ผู้ป่วย           | ผู้ป่วยใน  | 124(64.58)              | 31(16.15) | 30(15.63) | 7(3.65) | <b>192(100)</b> | 0.037                        |
|                             | ผู้ป่วยนอก | 33(89.19)               | 2(5.41)   | 2(5.41)   | 0(0)    | <b>37(100)</b>  |                              |

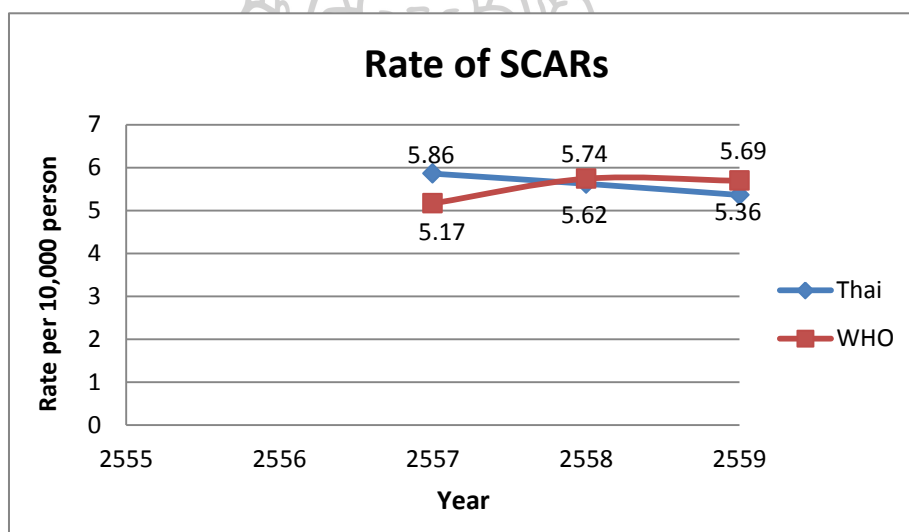
หมายเหตุ \* ทดสอบความสัมพันธ์ระหว่าง ประเภทของ SCARs ทั้ง 4 ประเภท และ อาการอื่น/โรคร่วม

<sup>#</sup> ทดสอบความสัมพันธ์ระหว่าง ประเภทของ SCARs (SJS และ non-SJS) และ อาการอื่น/โรคร่วม

### อัตราการเกิด SCARs จากยาต้านวัณโรคทางเลือกราก

ข้อมูลจำนวนผู้ป่วยวัณโรคไวต่อยาที่ขึ้นทะเบียนมีที่มาจาก 2 แหล่งข้อมูลด้วยกัน ได้แก่ รายงานขององค์การอนามัยโลก (Global Tuberculosis report) และ สำนักวัณโรค กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้สืบเนื่องจากสำนักวัณโรค มีการปรับปรุงระบบการเก็บข้อมูลการขึ้นทะเบียนผู้ป่วยตั้งแต่ปี 2557 เป็นต้นไป จึงไม่มีการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนในปีก่อนหน้า ดังนั้นข้อมูลอัตราการเกิด SCARs จึงมีเฉพาะปีพ.ศ. 2557 – 2559

อัตราการเกิด SCARs ในปี 2557-2559 อยู่ระหว่าง 5 ถึง 6 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คน ต่อปี รูปที่ 1 แสดงอัตราการเกิด SCARs ในปี 2557-2559 อ้างอิงข้อมูลจำนวนผู้ป่วยวัณโรคไวต่อยาจากศูนย์วัณโรคและ WHO



รูปที่ 1 อัตราการเกิด SCARs ต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี ในปีพ.ศ. 2557-2559

เมื่อพิจารณาในรายละเอียดประเภทของ SCARs พบว่า SJS เป็น SCARs ที่พบสูงสุดในการศึกษานี้ โดยทั้งข้อมูลจำนวนผู้ป่วยวัณโรคไวต่อยาจากศูนย์วัณโรคและ WHO มีอัตราการเกิดใกล้เคียงกัน คือ SJS อยู่ระหว่าง 3 ถึง 5 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี ส่วนอัตราการเกิด TEN, DRESS และ AGEP อยู่ระหว่าง 1 ถึง 2 คน, 1 ถึง 2 คน และ 0 ถึง 1 คน ต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 อัตราการเกิด SCARs ต่อผู้ป่วย 10,000 คน ต่อปี (ปีพ.ศ. 2557-2559)

| SCARs types | 2555 |      | 2556 |      | 2557 |       |       | 2558 |       |       | 2559 |       |       | Total |
|-------------|------|------|------|------|------|-------|-------|------|-------|-------|------|-------|-------|-------|
|             | คน   | rate | คน   | rate | คน   | rate  |       | คน   | rate  |       | คน   | rate  |       |       |
|             |      |      |      |      |      | Thai* | WHO** |      | Thai* | WHO** |      | Thai* | WHO** |       |
| SJS         | 35   | -    | 49   | -    | 25   | 4.11  | 3.49  | 23   | 3.49  | 3.48  | 25   | 3.27  | 3.47  | 157   |
| TEN         | 4    | -    | 11   | -    | 9    | 1.48  | 1.26  | 5    | 0.76  | 0.76  | 4    | 0.52  | 0.56  | 33    |
| DRESS       | 8    | -    | 6    | -    | 3    | 0.49  | 0.42  | 5    | 0.76  | 0.76  | 10   | 1.31  | 1.39  | 32    |
| AGEP        | 0    | -    | 0    | -    | 0    | 0.00  | 0.00  | 5    | 0.76  | 0.76  | 2    | 0.26  | 0.28  | 7     |
| total       | 47   | -    | 66   | -    | 37   | 5.86  | 5.17  | 38   | 5.62  | 5.74  | 41   | 5.36  | 5.69  | 229   |

หมายเหตุ \*Thai คือจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยาที่ขึ้นทะเบียนที่สำนักงานโรคประเทศไทย

\*\*WHO คือ จำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยาจากรายงาน Global Tuberculosis Report ขององค์การอนามัยโลก

อัตราการเกิด SCARs ในแต่ละปี =  $\frac{\text{จำนวนผู้ป่วยที่เกิด SCARs ในแต่ละปี}}{\text{จำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยาในแต่ละปี}} \times 10,000$

### ผลลัพธ์ภายหลังเกิด SCARs

จากผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมด 229 คน มีรายงานระบุว่าเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นจำนวน 3 คน ดังนั้นการศึกษาผลลัพธ์จาก SCARs จึงศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 226 คน เป็นผู้ป่วยที่รายงานผลลัพธ์ “หาย” 120 คน (ร้อยละ 53.10) ผลลัพธ์ “ยังมีอาการ” 97 คน (ร้อยละ 42.92) ผลลัพธ์ “เสียชีวิต” 2 คน (ร้อยละ 0.88) ผลลัพธ์ “ไม่สามารถติดตามได้” 7 คน (ร้อยละ 3.10)

ผลลัพธ์ภายหลังเกิด SCARs แต่ละประเภทเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับภาพรวมโดยร้อยละของการ หาย ยังมีอาการ เสียชีวิต และติดตามไม่ได้ของ SJS คือร้อยละ 51.61, 44.52, 0.65 และ 3.23 ตามลำดับ ของ TEN คือร้อยละ 53.13, 43.75, 3.13 และ 0 ตามลำดับ ของ DRESS คือร้อยละ 56.25, 40.63, 0 และ 3.13 ตามลำดับ ของ AGEP คือร้อยละ 71.43, 14.29, 0 และ 14.29 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 7

การทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างประเภทของ SCARs และผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นพบว่าประเภทของ SCARs สัมพันธ์กับผลลัพธ์หลังเกิด SCARs อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.418$ )

ตารางที่ 7 ผลลัพธ์ภายหลังเกิด SCARs แต่ละประเภท (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ.2555-2559; N=226)

| Outcome            | SCARs types; คน(ร้อยละ) |                |                |               |                 |
|--------------------|-------------------------|----------------|----------------|---------------|-----------------|
|                    | SJS                     | TEN            | DRESS          | AGEP          | Total           |
| หาย                | 80(51.61)               | 17(53.13)      | 18(56.25)      | 5(71.43)      | 120(53.10)      |
| ยังมีอาการ         | 69(44.52)               | 14(43.75)      | 13(40.63)      | 1(14.29)      | 97(42.92)       |
| เสียชีวิต          | 1(0.65)                 | 1(3.13)        | 0(0)           | 0(0)          | 2(0.88)         |
| ไม่สามารถติดตามได้ | 5(3.23)                 | 0(0)           | 1(3.13)        | 1(14.29)      | 7(3.10)         |
| <b>Total</b>       | <b>155(100)</b>         | <b>32(100)</b> | <b>32(100)</b> | <b>7(100)</b> | <b>226(100)</b> |

หมายเหตุ มีรายงานระบุว่าผู้ป่วยเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นจำนวน 3 คน ผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์จาก SCARs ในตารางนี้จึงมีทั้งหมด 226 คน

เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ของการรักษา SCARs จำแนกตามประเภทของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล พบว่าผลลัพธ์ที่เกิดในผู้ป่วยที่รายงานว่า “หาย” มีจำนวน 104 คน (ร้อยละ 55.03) “ยังมีอาการ” มีจำนวน 97 คน (ร้อยละ 42.86) “เสียชีวิต” มีจำนวน 1 คน (ร้อยละ 0.53) “ไม่สามารถติดตามได้” มีจำนวน 3 คน (ร้อยละ 1.59) ผลลัพธ์ที่เกิดในผู้ป่วยนอกมีรายงานดังนี้ “หาย” มีจำนวน 16 คน (ร้อยละ 43.24) “ยังมีอาการ” มีจำนวน 16 คน (ร้อยละ 43.24) “เสียชีวิต” มี

จำนวน 1 คน (ร้อยละ 2.70) "ไม่สามารถติดตามได้" มีจำนวน 4 คน (ร้อยละ 10.81) ดังแสดงในตาราง 8

การทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างประเภทผู้ป่วยและชนิดผลลัพธ์ พบว่ามีสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.017$ )

ตารางที่ 8 แสดงผลลัพธ์ภายหลังการเกิด SCARs จำแนกตามประเภทผู้ป่วย (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ.2555-2559; N=226)

| Outcome            | ประเภทผู้ป่วย; คน(ร้อยละ) |                |
|--------------------|---------------------------|----------------|
|                    | ผู้ป่วยใน                 | ผู้ป่วยนอก     |
| หาย                | 104(55.03)                | 16(43.24)      |
| ยังมีอาการ         | 81(42.86)                 | 16(43.24)      |
| เสียชีวิต          | 1(0.53)                   | 1(2.70)        |
| ไม่สามารถติดตามได้ | 3(1.59)                   | 4(10.81)       |
| <b>Total</b>       | <b>189(100)</b>           | <b>37(100)</b> |

หมายเหตุ มีรายงานระบุว่าผู้ป่วยเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นจำนวน 3 คน ผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์จาก SCARs ในตารางนี้จึงมีทั้งหมด 226 คน

### ยาต้านวัณโรคที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs

ในภาพรวม จากรายงานอาการไม่พึงประสงค์ผู้ป่วยทั้ง 229 คน สามารถบ่งชี้ตัวยาหลักที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs (1TB suspected drug) อยู่ระหว่างร้อยละ 36.84 - 62.16 (เฉลี่ยร้อยละ 44.98) ส่วนอีกร้อยละ 55.02 ไม่สามารถสรุปตัวยาหลักที่เป็นสาเหตุได้ โดยจะรายงานเป็นแพ้ยาวัณโรค 2-4 ตัว และ แพ้ยาวัณโรคร่วมกับยาชนิดอื่น ซึ่งพบร้อยละ 2.70-24.24 และ ร้อยละ 14.89-28.95 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 9 โดยยาชนิดอื่นที่พบเป็นสาเหตุการเกิด SCARs ร่วมกับยาวัณโรค ได้แก่ Co-trimoxazole, Dapsone, Fluoroquinolones (Ofloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin), Acyclovir, Propylthiouracil (PTU), Phenytoin, Cephalosporins (Cefazolin, Ceftriaxone), HAART (Efavirenz, GPOvirS), Azithromycin, Fluconazole, Glipizide, Penicillins (Amoxicillin, Cloxacillin)



ตารางที่ 9 ยาที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs จำแนกตามจำนวนยาวัน โรคที่เป็นสาเหตุในผู้ป่วยแต่ละราย (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ.2555-2559; N=229)

| Suspected drug      | year; คน(ร้อยละ) |           |           |           |           | Total      |
|---------------------|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
|                     | 2555             | 2556      | 2557      | 2558      | 2559      |            |
| 1 TB suspected drug | 21(44.68)        | 27(40.91) | 23(62.16) | 14(36.84) | 18(43.90) | 103(44.98) |
| 2 TB suspected drug | 7(14.89)         | 5(7.58)   | 5(13.51)  | 4(10.53)  | 2(4.88)   | 23(10.04)  |
| 3 TB suspected drug | 2(4.26)          | 5(7.58)   | 1(2.70)   | 2(5.26)   | 3(7.32)   | 13(5.68)   |
| 4 TB suspected drug | 10(21.28)        | 16(24.24) | 2(5.41)   | 7(18.42)  | 7(17.07)  | 42(18.34)  |
| TB+ other           | 7(14.89)         | 13(19.70) | 6(16.22)  | 11(28.95) | 11(26.83) | 48(20.96)  |
| Total               | 47(100)          | 66(100)   | 37(100)   | 38(100)   | 41(100)   | 229(100)   |

เมื่อพิจารณาลงไปใน SCARs แต่ละประเภท พบว่าส่วนใหญ่ผู้รายงานสามารถบ่งชี้ตัวยาหลักที่เป็นสาเหตุของ SCARs ได้ทุกประเภท โดยจะรายงานอยู่ระหว่างร้อยละ 33.33 - 47.77 ส่วนรายที่ไม่สามารถสรุปยาที่เห็นสาเหตุได้จะรายงานเป็นแพ้ยา 2-4 ตัวและแพ้ยาวันโรคร่วมกับยาชนิดอื่น ซึ่ง SJS มีการรายงานร้อยละ 4.46 - 19.11 และ ร้อยละ 21.66 ตามลำดับ TEN มีการรายงานร้อยละ 9.09 - 18.18 และ ร้อยละ 24.24 ตามลำดับ DRESS มีการรายงานร้อยละ 9.38 - 18.75 และ ร้อยละ 9.38 ตามลำดับ AGEP มีการรายงานร้อยละ 0 - 14.29 และ ร้อยละ 42.86 ตามลำดับ และหากเปรียบเทียบภายในกลุ่มตัวยาที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs พบว่าไม่ว่าจะเป็นกลุ่มที่บ่งชี้ตัวยาหลักได้ (1TB suspected drug) หรือกลุ่มที่ไม่สามารถบ่งชี้ตัวยาหลักได้ จะพบว่ามีผู้ป่วย SJS สูงสุด ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ยาที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs แต่ละประเภท จำแนกตามจำนวนยาวัน โรคที่เป็นสาเหตุในผู้ป่วยแต่ละราย (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ.2555-2559; N=229)

| Suspected drug      | SCARs Types ;คน(ร้อยละ) |           |           |          | Total      |
|---------------------|-------------------------|-----------|-----------|----------|------------|
|                     | SJS                     | TEN       | DRESS     | AGEP     |            |
| 1 TB suspected drug | 75(47.77)               | 11(33.33) | 14(43.75) | 3(42.86) | 103(44.98) |
| 2 TB suspected drug | 11(7.01)                | 5(15.15)  | 6(18.75)  | 1(14.29) | 23(10.04)  |
| 3 TB suspected drug | 7(4.46)                 | 3(9.09)   | 3(9.38)   | 0(0)     | 13(5.68)   |
| 4 TB suspected drug | 30(19.11)               | 6(18.18)  | 6(18.75)  | 0(0)     | 42(18.34)  |
| TB + other          | 34(21.66)               | 8(24.24)  | 3(9.38)   | 3(42.86) | 48(20.96)  |
| total               | 157(100)                | 33(100)   | 32(100)   | 7(100)   | 229(100)   |



พิจารณาว่ายาต้านวัณโรคทางเลือกรุ่นแรกในกลุ่ม 1TB suspected drug จำนวน 103 คน พบว่า ยาต้านวัณโรคทางเลือกรุ่นแรกทั้ง 5 ตัวเป็นสาเหตุการเกิด SCARS ได้ในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน โดย Rifampin และ Isoniazid เป็นตัวยาสาเหตุหลัก พบร้อยละ 23.30 และ 21.36 ตามลำดับ ส่วน Ethambutol, Streptomycin และ Pyrazinamide พบชนิดละร้อยละ 19.42, 19.42 และ 16.50 ตามลำดับ

ยาทั้ง 5 ตัวสามารถเป็นสาเหตุการเกิด SCARS ประเภทต่างๆ ใกล้เคียงกัน ในผู้ป่วย SJS ยาทั้ง 5 ตัวเป็นสาเหตุการเกิดระหว่างร้อยละ 60.00 – 81.82 ในผู้ป่วย TEN ยาทั้ง 5 ตัวเป็นสาเหตุการเกิดระหว่างร้อยละ 0 – 20.00 ในผู้ป่วย DRESS ยาทั้ง 5 ตัวเป็นสาเหตุการเกิดระหว่างร้อยละ 8.33 – 17.65 ในผู้ป่วย AGEP ยาทั้ง 5 ตัวเป็นสาเหตุการเกิดระหว่างร้อยละ 0 – 5.88 ดังแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 ยาต้านวัณโรคทางเลือกรุ่นแรกในกลุ่ม 1TB suspected drug ที่เป็นสาเหตุของ SCARS แต่ละ

| Suspected drug | SCARs Types ; คน(ร้อยละ) |          |          |         |           |
|----------------|--------------------------|----------|----------|---------|-----------|
|                | SJS                      | TEN      | DRESS    | AGEP    | Total     |
| Isoniazid      | 18(81.82)                | 1(4.55)  | 3(13.64) | 0(0)    | 22(21.36) |
| Rifampin       | 17(70.83)                | 4(16.67) | 2(8.33)  | 1(4.17) | 24(23.30) |
| Pyrazinamide   | 13(76.47)                | 0(0)     | 3(17.65) | 1(5.88) | 17(16.50) |
| Ethambutol     | 12(60.00)                | 4(20.00) | 3(15.00) | 1(5.00) | 20(19.42) |
| Streptomycin   | 15(75.00)                | 2(10.00) | 3(15.00) | 0(0)    | 20(19.42) |

ประเภท (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ. 2555-2559; N=103)

#### ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาต้านวัณโรคทางเลือกรุ่นแรกจนเกิด SCARs (onset)

จากการศึกษาพบว่า ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SJS อยู่ระหว่าง 1-139 วัน มีมัธยฐาน 15 วัน ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด TEN อยู่ระหว่าง 1-139 วัน มีมัธยฐาน 36 วัน ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด DRESS อยู่ระหว่าง 1-152 วัน มีมัธยฐาน 31 วัน ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด AGEP อยู่ระหว่าง 8-47 วัน มีมัธยฐาน 22 วัน ดังแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 แสดงระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SCARs แต่ละประเภท (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ. 2555-2559; N=229)

| SCARs Types  | onset (days)  |        |      |          |
|--------------|---------------|--------|------|----------|
|              | mean±sd       | median | mode | min-max  |
| <b>SJS</b>   | 22.93 ± 21.85 | 15     | 12   | 1 to 139 |
| <b>TEN</b>   | 40.55 ± 35.85 | 36     | 12   | 1 to 139 |
| <b>DRESS</b> | 32.10 ± 28.54 | 31     | 32   | 1 to 152 |
| <b>AGEP</b>  | 22.29 ± 12.51 | 22     | -    | 8 to 47  |

เมื่อพิจารณาระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SCARs แต่ละประเภท จำแนกตามจำนวนยาต้านวัณโรคที่เป็นสาเหตุ พบว่า มีขยฐานระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SJS อยู่ระหว่าง 12-26 วัน มีขยฐานระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด TEN อยู่ระหว่าง 25-42 วัน มีขยฐานระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด DRESS อยู่ระหว่าง 21-37 วัน มีขยฐานระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด AGEP อยู่ระหว่าง 8-23 วัน ดังแสดงในตารางที่ 13

ตารางที่ 13 ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SCARs แต่ละประเภท (onset) จำแนกตามจำนวนยาต้านวัณโรคที่เป็นสาเหตุ (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปีพ.ศ. 2555-2559; N=229)

| Suspected drug             | onset; median(days) |     |       |      |
|----------------------------|---------------------|-----|-------|------|
|                            | SJS                 | TEN | DRESS | AGEP |
| <b>1 TB suspected drug</b> | 12                  | 25  | 28    | 23   |
| <b>2 TB suspected drug</b> | 26                  | 39  | 37    | 8    |
| <b>3 TB suspected drug</b> | 13                  | 28  | 21    | -    |
| <b>4 TB suspected drug</b> | 21                  | 29  | 25    | -    |
| <b>TB + other</b>          | 22                  | 42  | 31    | 19   |

ในกลุ่มผู้ป่วย SJS ที่สามารถสรุปยาที่เป็นสาเหตุการเกิดได้จำนวน 75 คน ค่ามีขยฐานของระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกแต่ละตัวจนเกิด SJS ได้แสดงไว้ในตารางที่ 14 โดยพบว่าระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ Isoniazid จนเกิด SJS อยู่ระหว่าง 2-99 วัน มีมีขยฐาน 12 วัน ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ Rifampin จนเกิด SJS อยู่ระหว่าง 1-30 วัน มีมีขยฐาน 6 วัน ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ Pyrazinamide จนเกิด SJS อยู่ระหว่าง 2-54 วัน มีมีขยฐาน 11 วัน ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ

Ethambutol จนเกิด SJS อยู่ระหว่าง 1-91 วัน มีมัธยฐาน 19 วัน ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ Streptomycin จนเกิด SJS อยู่ระหว่าง 6-47 วัน มีมัธยฐาน 14 วัน

เมื่อทดสอบความแตกต่างทางสถิติพบว่า ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ Rifampin จนเกิด SJS แตกต่างจากยาต้านวัณโรคตัวอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.014$ )

ตารางที่ 14 ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาวัณโรคทางเลือกแรกแต่ละตัวจนเกิด Stevens-Johnson syndrome (SJS) (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปีพ.ศ. 2555-2559; N=75)

| Suspected drug | onset (days) |           |
|----------------|--------------|-----------|
|                | median       | min - max |
| Isoniazid      | 12           | 2 to 99   |
| Rifampin       | 6            | 1 to 30   |
| Pyrazinamide   | 11           | 2 to 54   |
| Ethambutol     | 19           | 1 to 91   |
| Streptomycin   | 14           | 6 to 47   |

#### การทดลองใช้ยาซ้ำ

จากตารางที่ 9 กลุ่มผู้ป่วยที่สามารถบ่งชี้ด้วยหลักที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs ได้จำนวน 103 คน ในจำนวนนี้พบว่า เป็นผู้ป่วยที่ระบุว่าลองใช้ยาซ้ำจำนวน 29 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 12.66 ของผู้ป่วยที่เกิด SCARs ทั้งหมด ส่วนผู้ป่วยเหลือ 74 คน ไม่ได้ระบุว่ามีการลองใช้ยาซ้ำ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในกลุ่ม 1TB suspected drug ที่ทำการทดลองใช้ยาดังแสดงในตารางที่ 15

ตารางที่ 15 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในกลุ่ม 1TB suspected drug ที่ทำการทดลองใช้ยาซ้ำ (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปีพ.ศ. 2555-2559; N=29)

| ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย |            | SJS       | TEN      | DRESS    | AGEP     | Total   |
|------------------------|------------|-----------|----------|----------|----------|---------|
|                        |            | 20(68.97) | 3(10.34) | 3(10.34) | 3(10.34) | 29(100) |
| เพศ                    | ชาย        | 9(81.82)  | 1(9.09)  | 1(9.09)  | 0(0)     | 11(100) |
|                        | หญิง       | 11(61.11) | 2(11.11) | 2(11.11) | 3(16.67) | 18(100) |
| อายุ (median; ปี)      |            | 42        | 40       | 72       | 42       | 42      |
| ประวัติแพ้ยา           | มี         | 3(75.00)  | 0(0)     | 0(0)     | 1(25.00) | 4(100)  |
|                        | ไม่มี      | 15(83.33) | 1(5.56)  | 1(5.56)  | 1(5.56)  | 18(100) |
|                        | ไม่ทราบ    | 2(28.57)  | 2(28.57) | 2(28.57) | 1(14.29) | 7(100)  |
| อาการอื่น/โรคร่วม      | มี         | 5(55.56)  | 1(11.11) | 0(0)     | 3(33.33) | 9(100)  |
|                        | ไม่มี      | 11(91.67) | 1(8.33)  | 0(0)     | 0(0)     | 12(100) |
|                        | ไม่ทราบ    | 4(50.00)  | 1(12.5)  | 3(37.5)  | 0(0)     | 8(100)  |
| ประเภทผู้ป่วย          | ผู้ป่วยใน  | 18(66.67) | 3(11.11) | 3(11.11) | 3(11.11) | 27(100) |
|                        | ผู้ป่วยนอก | 2(100)    | 0(0)     | 0(0)     | 0(0)     | 2(100)  |

ผู้ป่วยที่เกิด SCARs และทดลองใช้ยาซ้ำในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง มีอายุระหว่าง 20-76 ปี (มัธยฐานรวม 42 ปี) ส่วนใหญ่เป็นผู้ไม่มีประวัติแพ้ยา ไม่มีอาการอื่น/โรคร่วม และทำการรักษาเป็นผู้ป่วยใน

ตลอดระยะเวลาทั้ง 5 ปี SCARs ประเภทที่มีการทดลองใช้ยาซ้ำสูงสุดได้แก่ SJS (ร้อยละ 68.97) ขณะที่การทดลองใช้ยาด้านวัน โรคทางเลือกแรกซ้ำใน TEN, DRESS และ AGEP เจอในสัดส่วนที่เท่ากันนั่นคือร้อยละ 10.34

ตารางที่ 16 แสดงยาด้านวันโรคทางเลือกแรกที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs ประเภทต่างๆ ในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 29 คนที่ทำการทดลองใช้ยาซ้ำ พบว่า Rifampin เป็นสาเหตุสูงสุดของการเกิด SCARs (ร้อยละ 34.48) ขณะที่ Isoniazid, Pyrazinamide และ Ethambutol เป็นสาเหตุการเกิด SCARs ในสัดส่วนที่เท่ากันนั่นคือร้อยละ 20.69 ส่วน Streptomycin เป็นยาด้านวันโรคที่พบเป็นสาเหตุการเกิด SCARs น้อยที่สุด (ร้อยละ 3.45)

ตารางที่ 16 ยาด้านโรคทางเลือกแรกที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs แต่ละประเภท ในกลุ่ม 1TB suspected drug ที่มีการทดลองใช้ยาซ้ำ (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ. 2555-2559; N=29)

เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยกลุ่ม ITB suspected drug ที่ทำการทดลองใช้ยาจำนวน 29 คน พบว่าหลังจากผู้ป่วยได้รับยาครั้งแรก ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SCARs มีมัธยฐาน 22 วัน ขณะที่มัธยฐานระยะเวลาหลังจากทดลองใช้ยาจำนวนเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังเท่ากับ 1 วัน ( $p < 0.001$ )

| Suspected drug | SCARs type (คน; ร้อยละ) |          |          |          | Total     |
|----------------|-------------------------|----------|----------|----------|-----------|
|                | SJS                     | TEN      | DRESS    | AGEP     |           |
|                | 20(68.97)               | 3(10.34) | 3(10.34) | 3(10.34) | 29(100)   |
| Isoniazid      | 5(83.33)                | 0(0)     | 1(16.67) | 0(0)     | 6(20.69)  |
| Rifampin       | 7(70.00)                | 2(20.00) | 0(0)     | 1(10.00) | 10(34.48) |
| Pyrazinamide   | 4(66.67)                | 0(0)     | 1(16.67) | 1(16.67) | 6(20.69)  |
| Ethambutol     | 3(50.00)                | 1(16.67) | 1(16.67) | 1(16.67) | 6(20.69)  |
| Streptomycin   | 1(100)                  | 0(0)     | 0(0)     | 0(0)     | 1(3.45)   |

โดยระยะเวลาที่เร็วที่สุดหลังจากทดลองใช้ยาจำนวนเกิดอาการในการศึกษานี้ คือเกิดอาการภายในวันเดียวกับที่เริ่มลองใช้ยา และเกิดอาการช้าได้ช้าสุดที่ 3 วัน ดังแสดงในตารางที่ 17

ตารางที่ 17 เปรียบเทียบระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SCARs ระหว่างการให้ยาครั้งแรกและหลังจากทดลองใช้ยา ในผู้ป่วยกลุ่ม ITB suspected drug จำนวน 29 คนที่ทดลองใช้ยา (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปีพ.ศ. 2555-2559; N=29)

| Drug exposure     | onset (days) |        |      |         |
|-------------------|--------------|--------|------|---------|
|                   | mean         | median | mode | min-max |
| ให้ยาครั้งแรก     | 29.79±28.25  | 22     | 18   | 6-152   |
| หลังจากทดลองใช้ยา | 1.62±0.98    | 1      | 1    | 0-3     |

## บทที่ 5

### อภิปรายผลการศึกษา

การอภิปรายผลประกอบด้วยหัวข้อต่างๆ ดังต่อไปนี้

1. อัตราการเกิด SCARs และลักษณะของผู้ป่วยในการศึกษา
2. ผลลัพธ์ภายหลังการเกิด SCARs จากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก
3. ยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกที่เป็นสาเหตุของ SCARs
4. ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกจนเกิด SCARs
5. สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ
6. ประโยชน์ที่ได้รับจากการศึกษา
7. ข้อจำกัดงานวิจัย
8. ข้อเสนอแนะ

#### อัตราการเกิด SCARs และลักษณะของผู้ป่วยในการศึกษา

อัตราการเกิด SCARs จากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกในการศึกษานี้พบอยู่ระหว่าง 5-6 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี ซึ่งตัวส่วนที่ใช้คำนวณอัตราการเกิด SCARs คือจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยาในแต่ละปี ซึ่งมีที่มาจาก 2 แหล่งข้อมูล ได้แก่ สำนักวัณโรคประเทศไทย และรายงาน Global Tuberculosis report ขององค์การอนามัยโลก ซึ่งทั้ง 2 แหล่งข้อมูลสามารถคำนวณอัตราการเกิด SCARs ใกล้เคียงกัน เนื่องจากข้อมูลผู้ป่วยใน Global Tuberculosis report ได้รับจากสำนักวัณโรคประเทศไทย ทั้งนี้สืบเนื่องจากสำนักวัณโรค มีการปรับปรุงระบบการเก็บข้อมูลการขึ้นทะเบียนผู้ป่วยตั้งแต่ปี 2557 เป็นต้นไป ทางหน่วยงานจึงไม่มีการเปิดเผยข้อมูลผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนในปีก่อนหน้า ดังนั้นข้อมูลอัตราการเกิด SCARs จึงสามารถคำนวณได้เฉพาะปี พ.ศ. 2557 – 2559 โดยการขึ้นทะเบียนผู้ป่วยวัณโรคไปยังสำนักวัณโรค หากเบื้องต้นขึ้นทะเบียนเป็นผู้ป่วยวัณโรคไวต่อยา และภายหลังทราบผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรคคือยาจากผลทดสอบความไวต่อยา ผู้รายงานจะต้องรายงานสรุปผลลัพธ์ของผู้ป่วยรายนั้นเป็นคือยา และขึ้นทะเบียนผู้ป่วยรายเดิมเป็นผู้ป่วยคือยาอีก



ครั้งหนึ่ง โดยไม่มีการลบการขึ้นทะเบียนผู้ป่วยไวต่อยาในครั้งแรก ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยาที่ขึ้นทะเบียนในการศึกษานี้จึงเป็นจำนวนของผู้ป่วยทุกรายที่ใช้ยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การรายงานการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังชนิดรุนแรงผ่านระบบ spontaneous report system จะต่ำกว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจริง[33-35] โดยในประเทศไทยนั้น พบอัตราการรายงานต่ำกว่าความเป็นจริงร้อยละ 44.5[35] ดังนั้นจึงอาจประมาณการได้ว่าอัตราการเกิด SCARs ที่แท้จริงที่พบในการศึกษานี้คือ 9 ถึง 11 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในประเทศไทยของ Boonyagars L และคณะ(2017) ที่เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังเช่นเดียวกัน โดยพบว่าในระยะเวลา 8 ปีที่ศึกษา มีผู้ป่วยเกิด SCARs ทั้งหมดร้อยละ 0.97 (หรือเฉลี่ยต่อปี เท่ากับ ร้อยละ 0.12 คนต่อปี หรือคิดเป็น 12 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คน ต่อปี)[16]

แต่ทั้งนี้ทั้งนั้น อัตราการเกิด SCARs ในการศึกษานี้ต่ำกว่าที่พบในการศึกษาของ ซานิดา กาญจนประดิษฐ์ (2012) ที่รายงานผู้ป่วยเกิด SCARs ร้อยละ 0.37 (หรือคิดเป็น 37 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คน) และการศึกษาต่างประเทศของ Kansal HM และ Goel S (2013) ที่พบผู้ป่วยที่เกิด SCARs ร้อยละ 0.83 (หรือคิดเป็น 83 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี) อัตราการเกิด SCARs ที่ต่างกันอาจมีสาเหตุเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่ใช้เป็นตัวหารในการคำนวณอัตราการเกิด SCARs ในการศึกษาก่อนหน้ามีจำนวนน้อยกว่าจำนวนผู้ป่วยวัณโรคในการศึกษานี้ นอกจากนี้ยังเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าทำให้ผู้วิจัยสามารถติดตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และเก็บข้อมูลอย่างใกล้ชิด[14, 15] โดยการศึกษาก่อนหน้านั้นจะมีการคัดเลือกผู้ป่วยวัณโรคเฉพาะ ได้แก่ ศึกษาในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป สามารถสื่อสารเข้าใจ ไม่อยู่ระหว่างการตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ขณะที่การศึกษานี้ศึกษาในผู้ป่วยวัณโรคที่ใช้ยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกที่ไวต่อยาที่มีการขึ้นทะเบียน ซึ่งครอบคลุมผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ และผู้ป่วยรักษาซ้ำ อีกทั้งการศึกษานี้ยังศึกษาในผู้ป่วยวัณโรคทุกช่วงอายุ ทั้งที่อยู่ระหว่างการตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ทำให้จำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่นำมาใช้คำนวณอัตราการเกิด SCARs น้อยกว่าในการศึกษานี้ อัตราการเกิด SCARs จึงมากกว่าที่พบในการศึกษานี้

สำหรับในประเทศไทยนั้นมีเครือข่าย Thailand Severe Cutaneous Adverse Reactions Registry Network (ThaiSCAR) ซึ่งเป็นหน่วยงานที่เก็บข้อมูลการเกิด SCARs ในประเทศไทย แต่สืบเนื่องจาก ThaiSCAR จะเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่เกิด SCARs แล้วเท่านั้น จึงไม่ได้มีข้อมูลอัตราการเกิด



SCARs เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ใช้ยาชนิดอื่นๆ ดังนั้นจึงไม่สามารถเปรียบเทียบอัตราการเกิด SCARs กับข้อมูลจาก ThaiSCAR ได้

Stevens-Johnson Syndrome (SJS) เป็น SCARS ประเภทที่พบสูงสุดในการศึกษานี้ โดยสามารถประมาณการอัตราการเกิด SJS ได้ 6-8 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คน ต่อปี ขณะที่ TEN, DRESS และ AGEP สามารถประมาณการอัตราการเกิดได้ 1-3, 1-3, และ 0-2 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คน ต่อปี ตามลำดับ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ SJS เป็นผื่นผิวหนังที่สามารถสังเกตความผิดปกติที่เกิดขึ้นได้ชัดเจน เช่น อาการตุ่มน้ำพอง ผื่นลอก หรือ มีรอยโรคตรงเยื่อเมือกต่างๆ จึงทำให้ผู้รายงานสามารถค้นพบได้ง่ายและวินิจฉัยได้ชัดเจน จึงมีการรายงานผื่นชนิดนี้สูงกว่าชนิดอื่น ดังนั้นสถานพยาบาลควรมีแนวทางเพื่อเฝ้าระวังและค้นหาการเกิด SJS โดยเร็วที่สุด เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างรวดเร็ว

ลักษณะผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เกิด SCARS ในการศึกษานี้ เป็นเพศชาย ไม่มีประวัติแพ้ยาอื่นๆ และไม่มีโรคร่วม อายุผู้ป่วยที่เกิด SCARS ในการศึกษานี้อยู่ระหว่าง 19-89 ปี มีรชฐานอายุของผู้ป่วยที่เกิด SCARS แต่ละประเภทอยู่ระหว่าง 40-47 ปี และมีมีรชฐานรวม 45 ปี ดังนั้นอายุใดๆ ก็สามารถเกิด SCARS ได้

เนื่องจากอุบัติการณ์การเกิดวัณโรคในประเทศไทยนั้นพบว่าเพศชายเป็นวัณโรคในสัดส่วนที่มากกว่าเพศหญิง[36] ดังนั้นผู้ป่วยชายจึงมีโอกาสเกิด SCARS ได้มากกว่าผู้ป่วยหญิง อย่างไรก็ตาม เมื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างเพศและประเภทของผื่นที่แสดง พบว่าสัมพันธ์กันแบบไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.081$ ) กล่าวคือ ไม่ว่าผู้ป่วยจะเป็นเพศใด ก็สามารถเกิด SCARS ได้ทุกประเภท

พิจารณาแยกดูผื่นแต่ละประเภทพบว่าข้อมูลเป็นไปในทางเดียวกันนั่นคือ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีประวัติแพ้ยา ดังนั้นการเกิด SCARS จากยาต้านวัณโรคจะเกิดกับใครก็ได้ ทั้งผู้ที่เคยมีประวัติแพ้ยาตัวอื่นมาก่อนหรือไม่เคยมีประวัติ นอกจากนี้การที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ไม่มีโรคร่วมอาจกล่าวได้ว่า ไม่ว่าผู้ที่มีหรือไม่มีโรคร่วม หากใช้ยาต้านวัณโรคทางเลือกรากก็มีโอกาสเกิด SCARS ได้

เมื่อเกิด SCARS ขึ้นแล้วต้องได้รับการรักษาอย่างรวดเร็วและต้องติดตามดูแลอย่างใกล้ชิด ดังนั้นจึงรับผู้ป่วยไว้เป็นผู้ป่วยใน ดังนั้นข้อมูลประเภทของผู้ป่วยจึงพบผู้ป่วยในเป็นส่วนใหญ่

### ผลลัพธ์ภายหลังการเกิด SCARs จากยาด้านวัณโรคทางเลือกแรก

ภายหลังเกิด SCARs นั้น การรายงานผลลัพธ์จะถูก แยกประเภทเป็น “หาย” “ยังมีอาการ” “เสียชีวิต” และ “ไม่สามารถติดตามได้” ซึ่งจากกรอบระยะเวลาการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพได้กำหนดไว้ว่า กรณีเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงให้ส่งรายงานเบื้องต้นภายใน 15 วัน และส่งรายงานเพิ่มเมื่อได้รับข้อมูลเพิ่มเติมภายใน 30 วัน กรณีเสียชีวิตให้ส่งรายงานภายใน 24 ชั่วโมง[37] กล่าวคือหากเบื้องต้นมีการรายงานว่าผู้ป่วยยังมีอาการและพบว่าผู้ป่วยเสียชีวิตในภายหลัง จะต้องมีการส่งรายงานเพิ่มเติมไปยังศูนย์เฝ้าระวังฯ ภายใน 24 ชั่วโมงนับจากการพบเหตุการณ์ ทางศูนย์จะทำการปรับปรุงรายงานฉบับนั้นให้เป็นไปตามผลลัพธ์ที่แท้จริงที่มีการรายงานเพิ่มเข้ามา ดังนั้นผู้ป่วยที่ถูกรายงานผลลัพธ์ว่า “ยังมีอาการ” ในการศึกษาจึงมีแนวโน้มว่าสุดท้ายแล้วจะหายเป็นปกติ

ในการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่หายเป็นปกติหลังเกิด SCARs ร้อยละ 96.02 (ตาราง 4.4) เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ของ SCARs แต่ละประเภทพบว่าผลลัพธ์ไปในทิศทางเดียวกันกับภาพรวม นั่นคือร้อยละ 85.72-96.88 ผู้ป่วยจะหายเป็นปกติ

อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในการศึกษานี้คิดเป็นร้อยละ 0.88 โดยเป็นผู้ป่วยที่เกิด SJS 1 ราย (ร้อยละ 0.65) และเป็นผู้ป่วยที่เกิด TEN 1 ราย (ร้อยละ 3.13) โดยเป็นเหตุการณ์ที่เกิดในปี พ.ศ. 2555 และ 2556 ปีละ 1 ราย ส่วนปี 2557-2559 ไม่พบการรายงานการเสียชีวิต อัตราการเสียชีวิตที่พบในการศึกษานี้ต่ำกว่าที่พบจากการทบทวนวรรณกรรมซึ่งเกิดอย่างน้อยร้อยละ 10 ในผู้ป่วย SJS และ ไม่เกินร้อยละ 40 ในผู้ป่วย TEN[7, 38, 39] โดยอาจมีสาเหตุการศึกษาอัตราการเสียชีวิตจากการทบทวนวรรณกรรมเป็นการศึกษา 15 ถึง 31 ปีก่อนหน้า ซึ่งปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยที่เกิด SJS และ TEN ก็มีความก้าวหน้ามากขึ้น นอกจากนี้ส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในซึ่งบุคลากรทางการแพทย์สามารถดูแลรักษาได้อย่างใกล้ชิด จึงเป็นเหตุให้อัตราการเสียชีวิตในการศึกษานี้ต่ำลง สอดคล้องกับการศึกษาของ Yamane Y et al (2015) [40] เปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตระหว่างปี 2000-2006 และปี 2007-2013 ของผู้เกิด SJS เท่ากับ ร้อยละ 4.5 และ ร้อยละ 0.0 ตามลำดับ ผู้ที่เกิด TEN เท่ากับร้อยละ 23.5 และ ร้อยละ 5.6 ตามลำดับ ซึ่งพบว่ามีอัตราการเสียชีวิตลดลงเมื่อเทียบกับช่วงปีก่อนหน้า ใกล้เคียงกับที่พบในการศึกษานี้

ในการศึกษานี้ไม่พบผู้ที่เสียชีวิตจาก DRESS และ AGEP ซึ่งอาจเป็นเพราะจำนวนผู้ป่วยที่เกิด DRESS และ AGEPในการศึกษาน้อย และ AGEP มีการพยากรณ์ของโรคดี[7] การทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างประเภทของ SCARs และผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นพบว่า ประเภทของ

SCARs ไม่มีความสัมพันธ์กับผลลัพท์หลังเกิด SCARs ( $p = 0.418$ ) อาจกล่าวได้ว่า SCARs แต่ละประเภทสามารถเกิดผลลัพท์ใดๆ ก็ได้ สิ่งที่สำคัญคือการดูแลรักษาผู้ป่วยหลังเกิด SCARs

เมื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างประเภทของผู้ป่วยและผลลัพท์ที่เกิดขึ้นพบว่ามี ความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.017$ ) สามารถกล่าวได้ว่าการดูแลรักษาผู้ป่วยเป็น ผู้ป่วยในหรือผู้ป่วยนอกนั้น จะมีอิทธิพลต่อผลลัพท์หลังเกิด SCARsว่าจะหาย เสียชีวิต หรือติดตาม ไม่ได้ แม้ว่าทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในร้อยละ 86.48-97.89 จะหายเป็นปกติ แต่ผู้ป่วยนอกก็มีร้อย ละการเสียชีวิตและติดตามไม่ได้สูงกว่าผู้ป่วยใน ดังนั้นการที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีแนวโน้มจะหายเป็น ปกติหลังเกิด SCARs นั้นขึ้นอยู่กับ การดูแลรักษาผู้ป่วยเป็นสำคัญ เหล่านี้สามารถสะท้อนว่าการ รักษาผู้ป่วยหลังเกิด SCARs ในประเทศไทยนั้นมีประสิทธิภาพ เพราะแม้ว่า SCARs จะเป็นการแพ้ ที่รุนแรงแต่หากได้รับการรักษาที่เหมาะสมและดูแลอย่างใกล้ชิด ผู้ป่วยจะสามารถหายเป็นปกติ

เมื่อผู้ป่วยวันโรคเริ่มใช้ยาทางเลือกแรกตามสูตรมาตรฐานและเกิด SCARs ให้หยุด ยาต้านวันโรคที่ใช้อยู่ทุกชนิด รับตัวผู้ป่วยไว้รักษาในโรงพยาบาลทันทีเพื่อการให้การติดตามและ รักษาผู้ป่วยเป็นไปอย่างใกล้ชิด พิจารณาการให้ systemic steroid ขนาดสูง ให้การรักษาตามอาการ ได้แก่ รักษาสมดุล hemodynamic ในร่างกาย เช่น การให้ Fluid replacement เป็นต้น ทำผลให้ ผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอ และปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเพื่อวางแผนการรักษาต่อไป

### ยาต้านวันโรคทางเลือกแรกที่เป็นสาเหตุของ SCARs

จากการศึกษาต้านวันโรคที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs ในการศึกษาพบว่า ใน ภาพรวมผู้รายงานสามารถบ่งชี้ตัวยาหลักที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs (ITB suspected drug) ได้ ชัดเจน โดยพบเฉลี่ยถึงร้อยละ 44.98 อาจกล่าวได้ว่าผู้รายงานสามารถสรุปยาที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs ได้ร้อยละ 44.98 ส่วนที่เหลือไม่สามารถสรุปตัวยาหลักที่เป็นสาเหตุได้ และจะรายงาน เป็นแพ้ยาต้านวันโรค 2-4 ตัว หรือแพ้ยาวันโรคร่วมกับยาชนิดอื่น

ในกลุ่มผู้ป่วยที่สามารถบ่งชี้ตัวยาหลักที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs (ITB suspected drug) ได้จำนวน 103 คน พบว่า มีผู้ป่วยที่ระบุว่าจะลองใช้ยาซ้ำจำนวน 29 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 12.66 ของผู้ป่วยที่เกิด SCARs ทั้งหมด การทดลองใช้ยาซ้ำจะช่วยเพิ่มทางเลือกการรักษาให้กับ ผู้ป่วย กล่าวคือผู้ป่วยยังสามารถใช้สูตรยาทดแทนที่ประกอบด้วยยาต้านวันโรคทางเลือกแรกตัวอื่น ที่ไม่แพ้ได้ แทนที่การเลี่ยงไปใช้ยาทางเลือกที่ 2 ซึ่งประสิทธิภาพและความปลอดภัยน้อยกว่ายา ทางเลือกแรก[6, 41] แต่เนื่องจาก SCARs เป็นปฏิกิริยาทางผิวหนังที่มีความรุนแรง และมีการ

แนะนำไม่ให้มีการทดลองใช้ยาซ้ำ ดังนั้นสถานพยาบาลต้องมีการประเมินว่ามีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงและมีความพร้อมในด้านการรักษาและดูแลผู้ป่วยจึงจะพิจารณาการทดลองใช้ยาซ้ำ โดยการศึกษาของ Kura MM and Hira SK (2001)[42] และ Lehloenya RJ et al. (2011)[41] ได้แสดงถึงความสำเร็จของการลองใช้ยาด้านวัณโรคซ้ำหลังจากเกิด SCARs เช่นเดียวกัน โดยที่ไม่มีผู้เสียชีวิตและไม่เกิดปฏิกิริยาที่อันตรายถึงชีวิต ดังนั้นการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ในการทดลองใช้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิด SCARs จากยาด้านวัณโรคทางเลือกแรก โดยที่สามารถสรุปได้ว่าที่เป็นสาเหตุได้สำเร็จและสุดท้ายผู้ป่วยร้อยละ 100 ที่ทำการทดลองใช้ยาซ้ำในการศึกษานี้จะหายจาก SCARs

ส่วนผู้ป่วยที่เหลือ 74 คน ไม่ได้ระบุว่ามีการลองใช้ยาซ้ำ ซึ่งในกลุ่มนี้ผู้วิจัยไม่อาจแจกแจงได้ชัดเจนว่าผู้รายงานสามารถระบุยาที่เป็นสาเหตุได้อย่างไร ดังนั้นประเด็นนี้จึงเป็นประเด็นที่น่าสนใจสำหรับการศึกษาต่อไป

เมื่อพิจารณาสาเหตุในกลุ่ม ITB suspected drug พบว่า ยาด้านวัณโรคทางเลือกแรกทั้ง 5 ตัวเป็นสาเหตุการเกิด SCARs ในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 4.8) โดยพบ Rifampin (RMP) เป็นตัวยาสาเหตุหลักร้อยละ 23.30 และ Isoniazid (INH) พบร้อยละ 21.36 ส่วน Ethambutol (EMB), Streptomycin (Sm) และ Pyrazinamide (PZA) พบชนิดละร้อยละ 19.42, 19.42 และ 16.50 ตามลำดับ เมื่อพิจารณาสาเหตุในกลุ่มที่ทำการทดลองใช้ยาซ้ำ 29 คน (ตารางที่ 4.13) พบว่า RMP เป็นสาเหตุของการเกิด SCARs ร้อยละ 34.48 ซึ่งสนับสนุนว่า RMP เป็นยาด้านวัณโรคทางเลือกแรกที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs ได้สูงสุด เมื่อพิจารณา SJS ซึ่งเป็น SCARs ที่ทำการทดลองใช้ยาซ้ำสูงสุดก็พบว่า RMP เป็นตัวยาสาเหตุหลักเช่นเดียวกัน ซึ่งผลการศึกษานี้ไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาของ Lehloenya RJ et al [41] ที่พบ RMP เป็นสาเหตุสูงสุดของการเกิด SCARs แต่อย่างไรก็ตามพบว่าข้อมูลยาด้านวัณโรคทางเลือกแรกที่เป็นสาเหตุหลักของการเกิด SCARs ยังไม่ได้เป็นไปในทิศทางเดียวกัน โดยยังสามารถพบว่า PZA[2, 43] , INH[44] และ EMB[45] เป็นสาเหตุสูงสุดของการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังได้เช่นกัน

จากการทดลองใช้ยาซ้ำพบ INH, PZA และ EMB เป็นสาเหตุของ SCARs ชนิดละร้อยละ 20.69 ซึ่งใกล้เคียงกับผลในส่วนของ ITB suspected drug ทั้งกลุ่ม ส่วน Sm นั้นพบว่าเป็นสาเหตุของ SCARs ได้น้อยที่สุด (ร้อยละ 3.45) RMP, INH, EMB และ PZA เป็นยาด้านวัณโรคในสูตรมาตรฐาน ใช้รักษาผู้ป่วยวัณโรคทั้งในผู้ป่วยรายใหม่หรือกลับเป็นซ้ำ ขณะที่ Sm จะใช้ในรายที่กลับเป็นซ้ำเท่านั้น จึงเป็นไปได้ที่ Sm จะเป็นสาเหตุของ SCARs น้อยกว่ายาด้านวัณโรคทางเลือกแรกตัวอื่น จากการทบทวนวรรณกรรมก็พบว่า Sm สามารถเป็นสาเหตุของการ

เกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังได้น้อยกว่า RMP, INH และ PZA[41]ขณะที่ในบางการศึกษาพบว่า Sm เป็นสาเหตุของปฏิกิริยาทางผิวหนังได้มากกว่า INH และ RMP[2] ดังนั้นจากการทบทวนวรรณกรรมอาจยังบอกได้ไม่ชัดเจนว่าอุบัติการณ์เกิด SCARs จาก Sm นั้นจะมากหรือน้อยกว่ายาต้านวัณโรคทางเลือกแรกตัวอื่นอย่างไร แต่สืบเนื่องจากการทดลองใช้ยาซ้ำเป็นวิธีการที่ดีที่สุดสำหรับการวินิจฉัยยาที่เป็นสาเหตุการแพ้ ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่ Sm จะเป็นยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกที่ทำให้เกิด SCARs น้อยที่สุด ในส่วนของความแตกต่างของสัดส่วนของ Sm ระหว่างกลุ่ม ITB suspected drug ทั้งกลุ่ม(ร้อยละ 19.42) และ กลุ่มที่ทดลองใช้ยาซ้ำ 29 คน(ร้อยละ 3.45) นั้นยังไม่สามารถระบุสาเหตุได้ชัดเจน

### ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกจนเกิด SCARs

ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SJS, TEN, DRESS และ AGEP คือ 4-28 วัน, 4-28 วัน, 1-6 สัปดาห์ และ 1-11 วัน หลังจากเริ่มยา ตามลำดับ[7, 28] ซึ่งพบว่าระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SJS และ DRESS ไม่ว่าจะยาสาเหตุจะเป็นยาต้านวัณโรคกี่ตัว มีหรือไม่มียาอื่นร่วม จะเป็นไปตามทฤษฎี โดยมีมัธยฐานระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดอาการอยู่ที่ 15 วัน และ 31 วันตามลำดับ ขณะที่ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด TEN และ AGEP นั้นนานกว่าทางทฤษฎีโดยอยู่ที่ 36 วัน และ 22 วัน ตามลำดับ

SCARs เป็นปฏิกิริยาชนิด Delayed type กล่าวคือเมื่อได้รับ antigen ครั้งแรก ระบบ antigen presenting cell จะไปกระตุ้นการสร้าง T-cell ที่จำเพาะเจาะจง เมื่อได้รับ antigen เดิมอีกครั้ง T-cell ที่จำเพาะเจาะจงเหล่านั้นจะถูกกระตุ้นให้แบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเหนี่ยวนำการหลั่ง inflammatory cytokine ที่แตกต่างกันไปตามประเภทของปฏิกิริยา ดังนั้นหากได้รับยาเป็นครั้งแรก ร่างกายจึงต้องใช้เวลาในการสร้าง T cell ที่จำเพาะต่อยา แบ่งตัวเพิ่มจำนวน และกระตุ้นการหลั่ง inflammatory cytokine เพื่อให้เกิดอาการแพ้ในท้ายที่สุด[28]

โดยทั่วไปยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกมักใช้สำหรับข้อบ่งชี้รักษาวัณโรค ไม่ได้ถูกนำไปใช้ในข้อบ่งชี้อื่น ผู้ป่วยที่ได้รับยาจึงมักได้รับเป็นครั้งแรก เมื่อพิจารณาข้อมูลผู้ป่วยในการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วย AGEP ทั้ง 7 รายเป็นผู้ที่ได้รับยาครั้งแรกทั้งสิ้น ส่วนผู้ป่วย TEN นั้นพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 84.85) ได้รับยาเป็นครั้งแรก ดังนั้นการที่ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด AGEP และ TEN ที่พบในการศึกษานี้ นานกว่าทางทฤษฎี จึงอาจมีสาเหตุจากผู้ป่วยได้รับยาเป็นครั้งแรก ทั้งนี้พบว่าในต่างประเทศก็มีการรายงานกรณีศึกษาที่ผู้ป่วยใช้ยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐาน 4 ตัวร่วมกัน (4HRZE/2HR) และเกิด TEN หลังจากเริ่มใช้ยาไป 42 วัน[46] และใน



ประเทศไทยก็มีการรายงานกรณีศึกษาที่ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด AGEP ในผู้ป่วยที่ใช้ INH+RMP+PZA+EMB ร่วมกัน ว่ามีระยะเวลาทั้งสิ้น 16 วัน[47] ซึ่งนานกว่าที่ระบุไว้ในทฤษฎี เช่นเดียวกัน

เมื่อพิจารณาระยะเวลาหลังจากทดลองใช้ยาซ้ำจนเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังอีกครั้ง พบว่าสามารถเกิดปฏิกิริยาซ้ำได้ภายในวันเดียวกันหลังเริ่มยาจนถึง 3 วัน โดยมีมัธยฐานอยู่ที่ 1 วัน (ตารางที่ 4.14) ซึ่งแตกต่างจากระยะเวลาหลังจากการได้รับยาครั้งแรกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) สอดคล้องกับการศึกษาของ Lehloenya RJ et al ที่ทำการทดลองใช้ยาต้านวัณโรคซ้ำและพบว่าเกิดปฏิกิริยาซ้ำภายใน 72 ชั่วโมง[41] ดังนั้นแม้ว่า SCARs จะเป็นปฏิกิริยาชนิด delayed type แต่หากผู้ป่วยแพ้ยา และได้รับยาอีกครั้ง ร่างกายซึ่งมี T-cell ที่จำเพาะเจาะจงต่อยานั้นๆ อยู่แล้วจะกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาข้างเคียงในครั้งถัดไปอย่างรวดเร็ว ดังนั้นผู้ป่วยต้องได้รับการติดตามและดูแลอย่างใกล้ชิดเมื่อทำการทดลองซ้ำ

ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SCARs แต่ละประเภท ที่สอดคล้องกับทฤษฎีนั้น สามารถเป็นการยืนยันว่าการวินิจฉัย SCARs ในรายงานอาการไม่พึงประสงค์ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพมีความแม่นยำ

โดยทั่วไปผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอดเสมหะบวกและเริ่มใช้ยาสูตรมาตรฐาน สถานพยาบาลจะรับตัวผู้ป่วยไว้รักษาเป็นผู้ป่วยในเป็นเวลา 2 สัปดาห์เพื่อลดการแพร่กระจายเชื้อและเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ แต่จากระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SCARs ในการศึกษาพบว่าเกิดอาการหลังจากสัปดาห์ที่สองเป็นต้นไป ดังนั้นควรมีมาตรการที่เฝ้าระวังการเกิด SCARs อย่างใกล้ชิด เช่น เพิ่มความถี่ในการนัดผู้ป่วยในช่วง 1-2 เดือนแรก หรือมีการติดตามทางโทรศัพท์ทุกสัปดาห์ นอกจากนี้บุคลากรทางการแพทย์ควรเน้นย้ำวิธีการสังเกตปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงกับผู้ป่วย โดยเฉพาะ SJS ซึ่งเป็น SCARs ที่พบได้สูงสุด เพื่อให้ผู้ป่วยมีการเฝ้าระวังปฏิกิริยาทางผิวหนังที่อาจเกิดขึ้นเพื่อที่จะได้มาโรงพยาบาลและได้รับการรักษาโดยเร็วที่สุด

ตัวอย่างคำแนะนำการสังเกตอาการ เช่น เมื่อเกิดอาการดังต่อไปนี้ ไข้ ผื่นแดง คุ่มน้ำพอง มีการหลุดลอกของผิวหนัง และบริเวณเยื่อต่างๆ เช่น ในช่องปาก ลำคอ จมูก อวัยวะสืบพันธุ์ และเยื่อตาอักเสบ ให้รีบมาโรงพยาบาลเพื่อปรึกษาแพทย์โดยเร็วที่สุด

การที่ SJS เป็นผื่นที่พบได้สูงสุดในการศึกษานี้ ทำให้เป็นที่น่าสนใจในการศึกษารายละเอียดมากขึ้น โดยพบว่าตัวยาหลักที่เป็นสาเหตุการเกิด SJS เป็นไปตามข้อมูลในภาพรวมนั่นคือ พบ INH และ RMP เป็นสาเหตุสูงสุดในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน แต่เป็นที่น่าสังเกตว่า ระยะเวลา

ตั้งแต่ได้รับ RMP จนเกิด SJS แตกต่างจากยาทางเลือกแรกตัวอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.014$ ) โดยมีพื้นฐานระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ RMP จนเกิด SJS อยู่ที่ 6 วัน ขณะที่ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ INH, PZA, EMB และ S จนเกิด SJS มีพื้นฐานอยู่ที่ 12, 11, 19 และ 14 วันตามลำดับ การค้นพบนี้สามารถนำไปประกอบการวินิจฉัยสาเหตุและลำดับการทดลองใช้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิด SJS ได้ กล่าวคือผู้ป่วยที่ใช่ยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกและเกิด SJS ในช่วงอาทิตย์แรกของการรักษาวัณโรคนั้น โอกาสที่สาเหตุจะเป็น RMP นั้นสูงสุด โดยทั่วไปการพิจารณาทดลองใช้วัณโรคซ้ำมักเริ่มด้วยยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุของการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังน้อยที่สุด[17] และหากสามารถทำการทดลองใช้ยา 3 ตัวแรกได้โดยที่ไม่เกิดปฏิกิริยาใดๆ ยาลำดับสุดท้ายอาจพิจารณาไม่ทดลองซ้ำและสรุปว่าเป็นสาเหตุได้ทันทีดังนั้นการพิจารณาทดลองใช้ยาซ้ำในกรณีนี้ควรจัด RMP เป็นลำดับสุดท้าย เพื่อเป็นการลดความเสี่ยงการเกิด SJS ซ้ำ

### สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ

1. ประเมินการอัตราการเกิด SCARs จากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกในการศึกษานี้ได้ระหว่าง 9-11 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี โดยมี SJS เป็น SCARs ประเภทที่พบสูงสุด สามารถประมาณการอัตราการเกิด SJS ได้ระหว่าง 6-8 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี ส่วน TEN, DRESS และ AGEP นั้นสามารถประมาณการอัตราการเกิดได้ระหว่าง 1-3, 1-3 และ 0-2 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี
2. ผู้ป่วยที่เกิด SCARs ในการศึกษานี้ร้อยละ 96.02 หลีกเลี่ยง SCARs โดยพบว่าผลลัพธ์ภายหลังเกิด SCARs ไม่มีความสัมพันธ์กับประเภทของ SCARs แต่การดูแลรักษาผู้ป่วยภายหลังเกิด SCARs แล้วจะมีผลต่อผลลัพธ์ของผู้ป่วย เห็นได้จากผลทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างประเภทของผู้ป่วยและผลลัพธ์ภายหลังเกิด SCARs ( $p = 0.017$ )
3. ในการศึกษาพบข้อมูลการทดลองใช้ยาซ้ำในผู้ป่วย 29 คน (ร้อยละ 12.66 ของผู้ป่วยที่เกิด SCARs ทั้ง 5 ปี) โดยสามารถสรุปชื่อยาที่เป็นสาเหตุและผู้ป่วยร้อยละ 100 ที่ทดลองซ้ำหายจาก SCARs
4. Rifampin เป็นยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกที่พบว่าเป็นสาเหตุสูงสุดของ SCARs ขณะที่พบ INH, EMB และ PZA เป็นสาเหตุของ SCARs ในสัดส่วนเท่าๆ กัน และมีความเป็นไปได้ที่ Sm จะเป็นสาเหตุของ SCARs น้อยที่สุด



5. มีรhythฐานระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาเกิด SJS, TEN, DRESS และ AGEP อยู่ที่ 15, 36, 31 และ 22 วัน และเมื่อทำการทดลองใช้ยาซ้ำ พบว่าระยะเวลาตั้งแต่ลองใช้ยาจนเกิดปฏิกิริยาอีกครั้งอยู่ระหว่าง 0-3 วัน โดยมีมีรhythฐานอยู่ที่ 1 วัน
6. Rifampin มีระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SJS แตกต่างจากยาต้านวัณโรคตัวอื่นอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.014$ ) โดยมีมีรhythฐานอยู่ที่ 6 วัน ขณะที่ INH, PZA, EMB และ S จนเกิด SJS มีมีรhythฐานอยู่ที่ 12, 11, 19 และ 14 วันตามลำดับ

### ประโยชน์ที่ได้รับจากการศึกษา

1. ทราบอัตราการเกิด SCARs โดยรวมและ SCARs ประเภทต่างๆ จากยาต้านวัณโรคในประเทศไทย
2. เพิ่มความตระหนักในด้านการเร่งค้นหาผู้ป่วยที่เกิด SCARs และการดูแลผู้ป่วยภายหลังเกิด SCARs แล้วเนื่องจากการได้รับการรักษาอย่างรวดเร็วและเหมาะสมจะส่งผลให้ผู้ป่วยหายจาก SCARs
3. SCARs มักเกิดภายหลังจากเริ่มใช้ยาไป 2 สัปดาห์ ไปจนถึง 2 เดือนแรก ดังนั้นในระยะเวลาดังกล่าวอาจต้องมีมาตรการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด บุคลากรทางการแพทย์ต้องเน้นย้ำผู้ป่วยถึงวิธีสังเกตเมื่อเกิด SCARs โดยเฉพาะ SJS ซึ่งเป็น SCARs ประเภทที่พบสูงสุด
4. เมื่อเกิด SJS ภายในสัปดาห์แรกของการรักษา Rifampin คือยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุมากที่สุด เนื่องจากการศึกษานี้พบว่า RMP เป็นยาสาเหตุหลักสูงสุดของการเกิด SCARs และ SJS นอกจากนี้ยังพบว่าระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ RMP จนเกิด SJS สั้นกว่ายาต้านวัณโรคทางเลือกแรกตัวอื่นอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งข้อมูลส่วนนี้สามารถนำไปประกอบการตัดสินใจการทดลองใช้ยาซ้ำได้
5. ระยะเวลาหลังจากเริ่มใช้ยาซ้ำจนเกิดปฏิกิริยาแพ้อีกครั้งนั้นสามารถเกิดได้ภายในวันที่เริ่มยาจนถึง 3 วันหลังจากเริ่มใช้ยา แม้ว่า SCARs จะเป็นปฏิกิริยาชนิด Delayed type ก็ตาม ดังนั้นขณะที่ทำการทดลองใช้ซ้ำผู้ป่วยต้องได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด
6. ข้อมูลการทดลองใช้ยาซ้ำในการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ของการทดลองใช้ยาซ้ำภายหลังผู้ป่วยเกิด SCARs จากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก โดยที่สามารถสรุปข้อยาที่เป็นสาเหตุได้ และผู้ป่วยทั้ง 100% หายจาก SCARs

### ข้อจำกัดงานวิจัย

การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดอยู่ ได้แก่ รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นรายงานชนิด Spontaneous report กล่าวคือ รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่ได้รับจะน้อยกว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจริง แม้ว่าจะสามารถประมาณการอัตราการเกิด SCARs ได้แต่ก็ยังไม่ใช่อัตราการเกิด SCARs ที่แท้จริง ดังนั้นการนำข้อมูลในการศึกษานี้ไปใช้ควรพึงระลึกว่าข้อมูลที่พบอาจน้อยกว่าความเป็นจริง

### ข้อเสนอแนะ

ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยฯ อาจมีมาตรการกระตุ้นให้เกิดการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ เพื่อให้รายงานอาการไม่พึงประสงค์ของศูนย์เฝ้าระวังสะท้อนสถานการณ์ที่เกิดขึ้นจริงในประเทศไทยได้มากยิ่งขึ้น นอกจากนี้อาจเพิ่มเติมการอบรมแนวทางการลงรายงานอาการไม่พึงประสงค์ในระบบ AE reporting online เพื่อให้เป็นไปในทางเดียวกัน เพราะแม้ว่าทางศูนย์เฝ้าระวังจะมีการเผยแพร่คู่มือการลงรายงานระบบ AE reporting online บนหน้าเว็บไซต์ แต่ด้วยเอกสารมีจำนวนมาก อาจทำให้การศึกษารูปแบบการลงรายงานศึกษาได้ไม่ครบถ้วน

ปัจจุบันการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ จะรายงานเป็น term อาการไม่พึงประสงค์นั้นๆ ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยอาจเพิ่มเติมช่องให้กรอกรายละเอียดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดเพื่อเป็นการเพิ่มความน่าเชื่อถือให้กับการวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์นั้น และสามารถเก็บข้อมูลลักษณะอาการที่พบบ่อยของ term นั้น

การศึกษาในอนาคตอาจเก็บข้อมูล SCARs ที่เกิดขึ้นจริงจากโรงพยาบาลทั่วประเทศ และใช้จำนวนผู้ป่วยฉับโรครจากโรงพยาบาลนั้นๆ อัตราการเกิด SCARs ที่ได้จะมีความแม่นยำมากยิ่งขึ้น

## รายการอ้างอิง

- [1] Singh, Abhijeet. et al. (2015). “Prevalence of adverse drug reaction with first-line drugs among patients treated for pulmonary tuberculosis.” **Clinical Epidemiology and Global Health** 3: S80-S90.
- [2] Tan Wooi Chiang. et al. (2007). “Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line anti-tuberculous drugs.” **Med J Malaysia** 62, 2 (June): 143-6.
- [3] Kurniawati, Fivy., Syed Azhar S. Sulaiman, and Syed W. Gillani. (2012). “Adverse drug reactions of primary anti-tuberculosis drugs among tuberculosis patients treated in chest clinic.” **International Journal of Pharmacy & Life Science** 3, 1 (January): 1331-8.
- [4] วิลาวัณย์ ทองเรือง, ณัฐนิช กลินวัฒน์ และนนทกานต์ ลิ้มเจริญ. (2008). “อาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรคและความไม่สำเร็จในการรักษา.” **Thai Pharmaceutical and Health Science Journal** 4, 1 (January-March): 46-51.
- [5] สุทธิกร ภัทรชยากุล, ยุทธิชัย เกษตรเจริญ และ เพชรวรรณ พึ่งรัมย์. แนวทางการติดตามและจัดการอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค. เข้าถึงเมื่อ 14 กรกฎาคม. เข้าถึงจาก [http://www.srisangworn.go.th/depart/pharmacy/download/ADR%20management%20guideline\[1\].pdf](http://www.srisangworn.go.th/depart/pharmacy/download/ADR%20management%20guideline[1].pdf).
- [6] Lehloenya, Rannakoe J., and Keertan Dheda. (2012). “Cutaneous adverse drug reactions to anti-tuberculosis drugs: state of the art and into the future.” **Expert Rev Anti Infect Ther** 10, 4 (April): 475-86.
- [7] Duong, Tu A. et al. (2017). “Severe cutaneous adverse reactions to drugs.” **The Lancet** 390 (October): 1996-2011.
- [8] Charoen Choonhakarn, Panita Limpawattana, and Suteeraporn Chaowattanapanit. (2016). “Clinical profiles and treatment outcomes of systemic corticosteroids for toxic epidermal necrolysis: A retrospective study.” **J Dermatol** 43, 2: 156-61.
- [9] Hsu, Derek Y. et al. (2016). “Morbidity and Mortality of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults.” **J Invest Dermatol** 136, 7: 1387-97.

- [10] กรมการแพทย์. (2561). **แนวทางการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคในประเทศไทย.**  
นนทบุรี: บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด.
- [11] Nahid, Payam. et al. (2011). “Factors associated with mortality in patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis.” **BMC Infectious Diseases** 11, 1: 1-7.
- [12] Jakubowiak, W. et al. (2009). “Treatment interruptions and duration associated with default among new patients with tuberculosis in six regions of Russia.” **International Journal of Infectious Diseases** 13, 3 (May): 362-8.
- [13] Gülbay, Banu Eris. et al. (2006). “Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis.” **Respiratory Medicine** 100, 10 (October): 1834-42.
- [14] Kansal, H.M., and Goel S. (2013). “Cutaneous manifestations in cases of pulmonary tuberculosis: A clinical profile.” **Indian Academy of Clinical Medicine** 14, 3-4 (July-December): 284-6.
- [15] ชานิดา กาญจนประดิษฐ์. (2555). “อุบัติการณ์และการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาด้านวัณโรค.” **วิทยานิพนธ์ปริญญาโทมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์.**
- [16] Boonyagars, L., P. Hirunwiwatkul, and C.P. Hurst. (2017). “CD4 count and risk of anti-tuberculosis drug-associated cutaneous reactions in HIV-infected Thai patients.” **Int J Tuberc Lung Dis** 21, 3: 338-344.
- [17] World Health Organization. (2009). **Treatment of tuberculosis guidelines.** 4<sup>th</sup> ed. Geneva: WHO Press.
- [18] สำนักวัณโรค. (2561). **แนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2561.** กรุงเทพฯ: อักษรกราฟฟิกแอนดส์ดีไซน์.
- [19] Nayak, Surajit., and Basanti Acharjya. (2008). “Adverse Cutaneous Drug Reaction.” **Indian J Dermatol** 53, 1: 2-8.
- [20] Roujeau, Jean-Claude. et al. (2009). “Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs (SCAR): Definitions, Diagnostic Criteria, Genetic Predisposition.” **Dermatol Sinica** 27

(December): 203-9.

- [21] Law, Rebecca M., and David T.S. Law. (2017). “Dermatologic Drug Reactions and Common Skin Conditions.” In **Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach**, 3346. Edited by Dipiro, Joseph T. et al. United States of America: McGraw-Hill Education.
- [22] ชำนาญ ขอบธรรมสกุล. (2551). “ผื่นแพ้ยาที่พบบ่อยในผู้ใหญ่.” ใน **ตรงประเด็นเรื่อง Adverse drug reaction เล่ม 2: การประเมินผื่นแพ้ยา**, 21-42. จันทิมา โยธาพิทักษ์และปราโมทย์ ตระกูลเพียง, บรรณาธิการ. กรุงเทพฯ: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย).
- [23] Szatkowski, Jesse., and Robert A. Schwartz. (2015). “Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update.” **J Am Acad Dermatol** 73, 5 (November): 843-8.
- [24] สำนักวันโรค. (2556). **แนวทางการดำเนินงานควบคุมวันโรคแห่งชาติ พ.ศ. 2556**. 2. กรุงเทพฯ: สำนักงานกิจการโรงพิมพ์.
- [25] World Health Organization. (2002). **Safety of medicines**. Geneva: World Health Organization.
- [26] Hartwig, Steven C., Jerry Siegel, and Philip J. Schneider. (1992). “Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions.” **Am J Hosp Pharm** 49, 9 (October): 2229-32.
- [27] Srinivasan, R., and G. Ramya. (2011). “Adverse drug reaction-causality assessment.” **International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry** 1, 3: 606-12.
- [28] Sylvia, Lynne M. (2017). “Drug allergy.” In **Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach**, 2972-3006. Edited by Dipiro Joseph T. et al. United States of America: McGraw-Hill Education.
- [29] Yun, James. et al. (2016). “T-cell-mediated drug hypersensitivity: immune mechanisms and their clinical relevance.” **Asia Pac Allergy** 6, 2 (April): 77-89.
- [30] Yoko Kano, and Tetsuo Shiohara. (2013). “Long-term outcome of patients with severe cutaneous adverse reactions.” **Dermatologica Sinica** 31, 4 (December): 211-6.
- [31] Ying-Fang Lin. et al. (2014). “Severe cutaneous adverse reactions related to systemic antibiotics.” **Clin Infect Dis** 58, 10 (May): 1377-85.

- [32] Hu, C.H. et al., (2013). "SCORTEN and impaired renal function related to mortality of toxic epidermal necrolysis syndrome patients in the Asian population." **J Eur Acad Dermatol Venereol** 27, 5 (May): 628-33.
- [33] Hazell, Lorna, and Saad A.W. Shakir. (2006). "Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review." **Drug Saf** 29, 5: 385-96.
- [34] Mittmann, Nicole. et al. (2004). "Evaluation of the extent of under-reporting of serious adverse drug reactions: the case of toxic epidermal necrolysis." **Drug Saf** 27, 7 (June): 477-87.
- [35] วิทยา ประชาเฉลิม. (2551). "การประเมินการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ร้ายแรงในระบบ Spontaneous reporting ของประเทศไทย กรณีศึกษาอาการ Stevens-Johnson Syndrome (SJS) และ Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)." วิทยานิพนธ์ปริญญา มหาบัณฑิต สาขาวิทยาศาสตร์ คณะเวชศาสตร์เขตร้อน บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล.
- [36] สำนักวัน โรค. (2561). การขึ้นทะเบียน 2557-2560. เข้าถึงเมื่อ 11 พฤศจิกายน. เข้าถึงจาก <https://tbcmtailand.net/uiform/DashboardTB.aspx>.
- [37] ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. (2559). แนวทางปฏิบัติในการเฝ้าระวัง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพสำหรับบุคลากรทางด้าน สาธารณสุข. นนทบุรี: n.p.
- [38] Schneck, Jurgen. et al. (2008). "Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study." **J Am Acad Dermatol** 58, 1 (January): 33-40.
- [39] Roujeau, Jean-Claude., et al. (1990). "Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome)." **J Am Acad Dermatol** 23,6 Pt 1: 1039-58.
- [40] Yumiko Yamane. et al. (2016). "Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients--Treatment and outcome." **Allergol Int** 65, 1: 74-81.
- [41] Lehloeny, Rannakoe J. et al. (2011). "Outcomes of reintroducing anti-tuberculosis drugs following cutaneous adverse drug reactions." **Int J Tuberc Lung Dis** 15, 12



(December): 1649-57.

- [42] Kura, Mahendra M., and Subhash K. Hira. (2001). "Reintroducing antituberculosis therapy after Stevens-Johnson syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis: role of desensitization." **Int J Dermatol** 40, 7(July): 481-4.
- [43] Yee, Daphne. et al. (2003). "Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis." **Am J Respir Crit Care Med** 167, 11 (June): 1472-7.
- [44] Lehloenya, Rannakoe J. et al. (2016). "Diagnostic patch testing following tuberculosis-associated cutaneous adverse drug reactions induces systemic reactions in HIV-infected persons." **Br J Dermatol** 175, 1: 150-6.
- [45] Tae-Ok Kim. et al. (2019). "Cutaneous adverse drug reactions in patients with peripheral blood eosinophilia during antituberculosis treatment." **Korean J Intern Med** (March).
- [46] Kumar, Brig N. et al. (2006). "Toxic Epidermal Necrolysis : A Case Report." **Med J Armed Forces India** 62, 3: 271-2.
- [47] Chitrapassorn Thienvibul, Vasanop Vachiramon, and Kumutnart Chanprapaph. (2015). "Five-Year Retrospective Review of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis." **Dermatology Research and Practice** 2015 (December): 1-8.





ภาคผนวก

## หนังสือขอความอนุเคราะห์ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ

ที่ ศธ ๖๘๑๔/ 1976

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์

อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม ๗๓๐๐๐

๖ สิงหาคม ๒๕๖๑

เรื่อง ขอความอนุเคราะห์ข้อมูล

เรียน เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

สิ่งที่แนบมาด้วย

โครงการวิทยานิพนธ์

จำนวน ๑ ฉบับ

เอกสารรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

จำนวน ๑ ฉบับ

ด้วยนางสาวทิพสิริ ไชยคง รหัสนักศึกษา ๕๕๑๕๑๒๐๑ นักศึกษาหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับการอนุมัติให้ทำวิทยานิพนธ์เรื่อง อัตราการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก โดยใช้ฐานข้อมูล ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข โดยมี ญญ.ศศ.ดร.นัททิ พรประภา เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งจะศึกษาวิจัย ในประเด็นอัตราการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกและ ผลลัพธ์หลังจากเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง โดยขั้นตอนการทำวิจัยจำเป็นต้องใช้ข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ ของผลิตภัณฑ์สุขภาพ ดังนี้

- Isoniazid
- Ethambutol
- Rifampicin/ Rifampin
- Pyrazinamide
- Streptomycin
- Streptomycin sulfate

รวมถึงยาที่เป็นเม็ดรวม ได้แก่

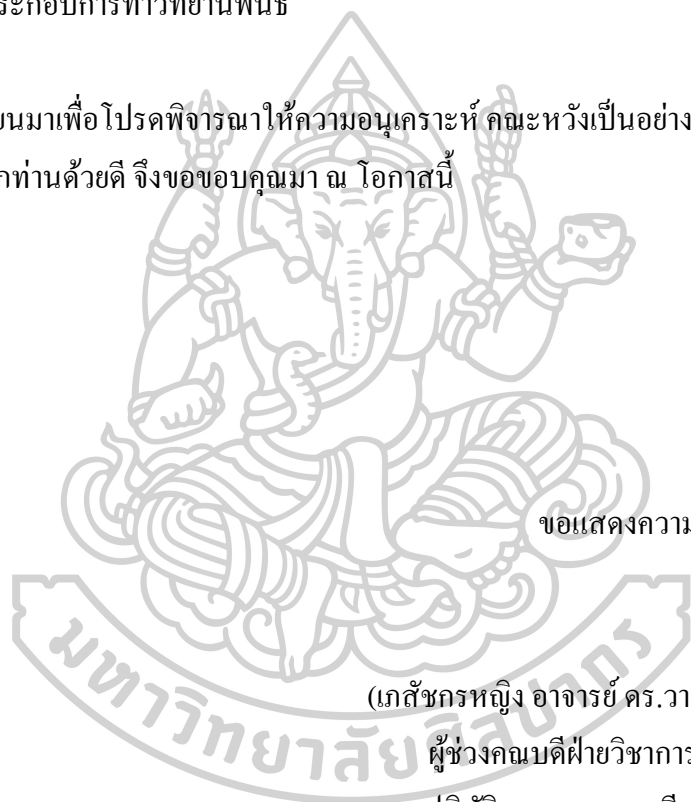
- Isoniazone (Isoniazid + Thiacetazone)
- Ethambutol + combinations
- Rifampin+Isoniazid+Pyrazinamide

- Rifampin+Isoniazid+Pyrazinamide+Ethambutol
- Rifampin+Isoniazid
- Rifamycin

ซึ่งมีเป็นรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดเหตุการณ์ตั้งแต่วันที่ ๑ มกราคม ๒๕๕๕ ถึงวันที่ ๓๑ ธันวาคม ๒๕๕๕ ในรูปแบบ excel file (file.xlsx)

ในการนี้คณะวิชาฯ ขอความอนุเคราะห์ข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว เพื่อให้นักศึกษาใช้ประกอบการทำวิทยานิพนธ์

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณาให้ความอนุเคราะห์ คณะหวังเป็นอย่างยิ่งว่าจะได้รับความอนุเคราะห์จากท่านด้วยดี จึงขอขอบคุณมา ณ โอกาสนี้



ขอแสดงความนับถือ

(เกศัชกรหญิง อาจารย์ ดร. วารุณี บุญช่วยเหลือ)

ผู้ช่วยคณบดีฝ่ายวิชาการ (บัณฑิตศึกษา)

ปฏิบัติการแทน คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

เอกสารแจกแจงขอบเขตข้อมูลสำหรับงานวิจัยที่แนบไปกับหนังสือขอความอนุเคราะห์ข้อมูล

| ข้อมูลของผู้ป่วย   | field name ใน excel  |
|--|--|
| เลขที่รายงาน (HPVC number)   | HPVC No  |
| วันเดือนปีที่รายงาน  | report date  |
| ประเภทของผู้ป่วย (ผู้ป่วยในหรือนอก)  | Type of patients   |
| เพศ  | gender   |
| ภาวะอื่นๆ ของผู้ป่วย   | underlying disease   |
| ประวัติแพ้ยาเดิม   | Allergy history  |
| โรคหรือสาเหตุที่ใช้ผลิตภัณฑ์   | Indication   |
| ชื่อสามัญผลิตภัณฑ์สุขภาพ   | Generic name   |
| ชื่อการค้าผลิตภัณฑ์สุขภาพ  | Brand name   |
| ขนาดและวิธีการใช้ยา  | dose/ administration route   |
| ลักษณะของผลิตภัณฑ์ที่ส่งผลให้เกิด ADE<br>(suspected, other product, interaction) | product category<br>s stands for suspected drug<br>o stands for other drug<br>I stands for product interaction   |
| วันที่เริ่มใช้ผลิตภัณฑ์  | start date   |
| วันที่หยุดใช้ผลิตภัณฑ์   | stop date  |
| ผลการประเมินความสัมพันธ์ของผลิตภัณฑ์<br>กับอาการไม่พึงประสงค์                    | causality<br>ข้อมูลคือผลการประเมินว่าเป็น certain,<br>probable, possible, unlikely, unclassified   |
| เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ  | ADE  |
| ค่าทางห้องปฏิบัติการ   | labs   |
| วันที่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์   | ADE date   |
| ความร้ายแรงของเหตุการณ์  | seriousness  |
| ระดับความร้ายแรงของเหตุการณ์   | Degree of seriousness<br><br>(death, life-threatening, hospitalization-<br>initial/ prolonged, disability, congenital<br>anomaly, required intervention to prevent |

|  |   |
|--|---|
|  | permanent impairment or damage)   |
| การจัดการหลังพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์                  | ADE management<br>(dechallenge, ใช้น้ำต่อไป)  |
| ผลจากการหยุดใช้น้ำ                                     | dechallenge outcome<br>(definite improvement, no improvement, unknown)                                  |
| การใช้น้ำที่ส่งสัยต่อไป                                | continuation dose<br>(same dose, reduced dose)  |
| การทดลองใช้น้ำซ้ำ                                      | Rechallenge<br>(rechallenge, no rechallenge performed)  |
| ผลลัพธ์การทดลองใช้น้ำซ้ำ                               | Rechallenge outcome<br>(recurrence of symptom, no recurrence, unknown)                                  |
| สาเหตุที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์    | cause of ADE<br>(adverse drug reaction, medical error, accident/suicide, product error, misuse, others) |
| ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นภายหลังการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ | outcome after ADE<br>(completely cure, cure with consequence, symptomatic, death, not assessable)       |
| วันที่ได้รับรายงาน                                     | receive date  |
| ชนิดของรายงาน  | report type   |
| สถานพยาบาลที่รายงาน                                    | name of institute   |
| คุณภาพของรายงาน  | report quality  |

ขอขอบพระคุณเป็นอย่างยิ่ง

ลงชื่อ .....

(นางสาวทิพสิริ ไชยคง)

ผู้ทำวิทยานิพนธ์

## หนังสือขอความอนุเคราะห์ข้อมูลจากสำนักวันโรค กรมควบคุมโรค

ที่ ศธ ๖๘๑๔/ 1975

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์

อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม ๗๓๐๐๐

๖ สิงหาคม ๒๕๖๑

เรื่อง ขอความอนุเคราะห์ข้อมูล

เรียน ผู้อำนวยการสำนักวันโรค

สิ่งที่แนบมาด้วย

โครงร่างวิทยานิพนธ์

จำนวน ๑ ฉบับ

เอกสารรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

จำนวน ๑ ฉบับ

ด้วยนางสาวทิพสิริ ไชยคง รหัสนักศึกษา ๕๕๑๕๑๒๐๑ นักศึกษาหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับการอนุมัติให้ทำวิทยานิพนธ์เรื่อง อัตราการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก โดยใช้ฐานข้อมูล ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข โดยมี ภญ.ศศ.ดร.นัททิ พรประภา เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ โดยในขั้นตอนการทำวิจัยจำเป็นต้องใช้ข้อมูลจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยาที่ขึ้นทะเบียนประจำปี ๒๕๕๕-๒๕๕๘ โดยแยกประเภทผู้ป่วยรายใหม่ ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยรักษาซ้ำภายหลังล้มเหลว ผู้ป่วยรักษาซ้ำภายหลังขาดยาและผู้ป่วยอื่นๆ ตามนิยามของแนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ.๒๕๖๑

ในการนี้คณะวิชาฯ ขอความอนุเคราะห์ข้อมูลจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยาที่ขึ้นทะเบียนประจำปี ๒๕๕๕-๒๕๕๘ ในรูปแบบเอกสารเพื่อให้นักศึกษาใช้ประกอบการทำวิทยานิพนธ์ดังกล่าว



จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณาให้ความอนุเคราะห์คณะหวังเป็นอย่างยิ่งว่าจะได้รับความ  
อนุเคราะห์จากท่านด้วยดี จึงขอขอบคุณมา ณ โอกาสนี้

ขอแสดงความนับถือ

(เกศัชกรหญิง อาจารย์ ดร. วารุณี บุญช่วยเหลือ)

ผู้ช่วงคนบดีฝ่ายวิชาการ (บัณฑิตศึกษา)

ปฏิบัติการแทน คณบดีคณะเกศศาสตร์



เอกสารขอเบ็ดข้อมูลสำหรับงานวิจัยที่แนบไปกับหนังสือขอความอนุเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลที่ต้องการได้แก่ จำนวน “ผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยา” ที่ขึ้นทะเบียน โดยกรุณาแยกประเภทผู้ป่วยที่ไวต่อยาประเภทต่างๆ ได้แก่ ผู้ป่วยรายใหม่ ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยรักษาซ้ำภายหลังล้มเหลว ผู้ป่วยรักษาซ้ำภายหลังขาดการรักษา และผู้ป่วยอื่นๆ ตามนิยามของแนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2561
2. เป็นข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2555 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2559 โดยสรุปข้อมูลแยกในแต่ละปี ตัวอย่างตารางสรุปข้อมูลดังต่อไปนี้

| ผู้ป่วยวัณ โรคที่ไวต่อยาที่ขึ้นทะเบียน<br>(คน) | ปี   |      |      |      |      |
|--|------|------|------|------|------|
|  | 2555 | 2556 | 2557 | 2558 | 2559 |
| ผู้ป่วยรายใหม่                                 |      |      |      |      |      |
| ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ                             |      |      |      |      |      |
| ผู้ป่วยรักษาซ้ำภายหลังล้มเหลว                  |      |      |      |      |      |
| ผู้ป่วยรักษาซ้ำภายหลังขาดการรักษา              |      |      |      |      |      |
| ผู้ป่วยอื่นๆ                                   |      |      |      |      |      |
| รวม  |      |      |      |      |      |

ขอขอบพระคุณเป็นอย่างยิ่ง

ลงชื่อ.....

(นางสาวทิพสิริ ไชยคง)

ผู้ทำวิทยานิพนธ์

## เอกสารรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

แบบ จว.5/2552



คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร  
 วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000  
 โทรศัพท์ 034-255800, 034-218770 โทรสาร 034-255801

## เอกสารรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

เอกสารรับรองเลขที่.....8\_1/ 2561.....

ชื่อโครงการ อัตราการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาต้านวัณโรคทางเลือกราก โดยใช้  
 ฐานข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการ  
 อาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

เลขที่โครงการ/รหัส ID .....18/ 2561.....

ชื่อหัวหน้าโครงการ นางสาวทิพสิริ ไชยคง

ขอรับรองว่าโครงการดังกล่าวข้างต้นได้ผ่านการพิจารณาเห็นชอบโดยสอดคล้องกับแนว  
 ปฏิญญาเฮลซิงกิ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย  
 ศิลปากร

ลงนาม

ประธานกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ (เกตุกรรองศาสตราจารย์ ดร.ประเสริฐ อัครมงคลพร)

ลงนาม

คณบดีคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร (เกตุกรรองศาสตราจารย์ ดร.ชนะเศรษฐ์ งามหิรัญพัฒน์)

วันที่รับรอง วัน.....12...../เดือน.....กรกฎาคม.....ปี...2561....

วันที่หมดอายุ วัน.....11...../เดือน.....กรกฎาคม.....ปี...2562....

## ประวัติผู้เขียน

|                   |  |
|-------------------|--|
| ชื่อ-สกุล         | ทิพสิริ ไชยคง  |
| วัน เดือน ปี เกิด | 10 กุมภาพันธ์ 2533   |
| สถานที่เกิด       | จังหวัดตรัง  |
| วุฒิการศึกษา      | พ.ศ. 2556 สำเร็จการศึกษาเกศาสตรบัณฑิต<br>มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา<br>พ.ศ. 2559 ศึกษาต่อระดับปริญญาเกศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเกศาสตร<br>กรรมคลินิก มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมืองนครปฐม จังหวัดนครปฐม |
| ที่อยู่ปัจจุบัน   | 36/29 ถนนโคกขันธ์ ตำบลทับเที่ยง อำเภอเมือง จังหวัดตรัง   |

