

# Hepatotoxicity in Elderly Tuberculosis Patient With Low NAT2 Activity Receiving Isoniazid: A Case Report

Benyapa Phetpavararak<sup>1\*</sup> , Nicharee Inprasit<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Clinical Pharmacy Section, Division of Pharmacy, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

## Abstract

**Background:** Isoniazid is a medication used in the treatment of tuberculosis. Hepatotoxicity is a common side effect associated with this drug. Currently, studies have investigated the N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene, which plays a role in the metabolism of isoniazid in the liver, converting it into non-hepatotoxic substances that are eliminated from the body. NAT2 polymorphisms determine acetylation phenotype, which can be classified into rapid, intermediate, and slow acetylators.

**Case Presentation:** A 92-year-old Thai female patient weighing 39.6 kg, diagnosed with pulmonary tuberculosis and malnutrition. Genetic testing showed that she had the slow acetylation phenotype of NAT2. The patient was started on a standard anti-tuberculosis regimen, which included isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol, with a daily dose of 300 mg of isoniazid. Liver function tests, including aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and total bilirubin, were monitored regularly. After 16 days of treatment, the levels of AST increased to more than 3 times the upper limit of normal, with no clinical signs. By day 18, these levels surged to more than 5 times the upper limit, leading to a change in the treatment regimen to ethambutol, amikacin, and levofloxacin. Subsequently, AST levels decreased to below twice the normal range, allowing the reintroduction of rifampicin, ethambutol, and levofloxacin. Within 8 days, AST levels returned to normal.

**Conclusions:** This case study presents risk factors that may contribute to isoniazid-induced hepatotoxicity, including advanced age, low NAT2 enzyme activity, and the consideration of an appropriate duration for monitoring liver enzyme levels to prevent severe liver toxicity.

**Keywords:** Tuberculosis, Hepatotoxicity, Isoniazid, N-acetyltransferase 2

**Citation:** Phetpavararak B, Inprasit N. Hepatotoxicity in elderly tuberculosis patient with low NAT2 activity receiving isoniazid: a case report. *Rama Med J.* 2025;48(4):e274746. doi:10.33165/rmj.48.04.e274746

\* **Corresponding Author:**  
benyapa.phar@gmail.com

**Received:** 10 April 2025  
**Revised:** 21 July 2025  
**Accepted:** 23 July 2025  
**Published:** 10 October 2025



Copyright © 2025  
by the Author(s).  
Licensee RMJ. This article is licensed  
under the Creative Commons  
Attribution (CC BY) License.

**About the Journal:** The Ramathibodi Medical Journal (RMJ) has been operating continuously since 1978. This peer-reviewed journal aims to disseminate research findings, academic progress, and innovations in medicine, biomedical science, public health, and medical education to medical personnel and researchers domestically and abroad. RMJ welcomes various article types, including original research, reviews, and case reports.

**Publication Frequency:** The journal publishes four issues annually: No.1 in January - March, No.2 in April - June, No.3 in July - September, and No.4 in October - December.

**Distribution:** The RMJ contents are freely available for our readers to access online, ISSN: 2651-0561 (Online). Current and archived issues are distributed online to our readers worldwide via our website (<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/ramajournal>).

**Article Processing Charge:** RMJ supports the authors in publishing their work without any article processing charge (APC).

**Indexing:** RMJ has been indexed in the Thai Journal Citation Index (TCI), Google Scholar, and Crossref.

**Open Access Policy:** RMJ supports open-access publication, allowing anyone to access and read the journal articles without charge.

# การเกิดภาวะพิษต่อตับในผู้ป่วยสูงอายุโรควัณโรคที่ได้รับยา Isoniazid และมีอัตราการทำงานของเอนไซม์ NAT2 ต่ำ: รายงานผู้ป่วย

เบญญาภา เพชรปวรรักษ์<sup>1\*</sup>, ณิชารีย์ อินทร์ประสิทธิ์<sup>1</sup>

<sup>1</sup> งานเภสัชกรรมคลินิก ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ ประเทศไทย

## บทคัดย่อ

**บทนำ:** Isoniazid เป็นยารักษาวัณโรค อาการพิษต่อตับเป็นอาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่พบบ่อย ปัจจุบันมีการศึกษายีน N-acetyltransferase 2 (NAT2) ที่ควบคุมอัตราการทำงานของเอนไซม์ NAT2 ซึ่งมีหน้าที่ในกระบวนการเมแทบอลิซึมยา isoniazid ที่ตับได้สารที่ไม่มีพิษต่อตับ กำจัดออกจากร่างกาย โดยยีน NAT2 มีการทำงาน 3 รูปแบบ คือ อัตราการทำงานเร็ว (rapid acetylator) อัตราการทำงานปกติ (intermediate acetylator) และอัตราการทำงานต่ำ (slow acetylator)

**การนำเสนอผู้ป่วย:** ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 92 ปี น้ำหนัก 39.6 kg มีภาวะทุพโภชนาการ ได้รับการวินิจฉัยวัณโรคปอด ตรวจพบยีน NAT2 รูปแบบอัตราการทำงานต่ำ เริ่มรักษาด้วยยาสูตรมาตรฐาน isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, และ ethambutol โดยปริมาณยาต่อวันได้รับยา isoniazid ขนาด 300 mg ติดตามค่า aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), และ total bilirubin อย่างต่อเนื่อง หลังได้รับยา 16 วัน ค่า AST เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่า ของค่าปกติ แต่ไม่มีอาการแสดง หลังได้ยา 18 วัน ค่า AST มากกว่า 5 เท่า ของค่าปกติ จึงหยุดยาและเปลี่ยนสูตรเป็น ethambutol, amikacin, และ levofloxacin ติดตามค่า AST ลดลงน้อยกว่า 2 เท่า ของค่าปกติ จึงเริ่มยาสูตร rifampicin, ethambutol, และ levofloxacin ค่า AST ลดลงสู่ค่าปกติใน 8 วัน

**สรุป:** กรณีศึกษานี้แสดงปัจจัยเสี่ยงที่อาจส่งผลให้เกิดภาวะพิษต่อตับจากยา isoniazid ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ การทำงานของเอนไซม์ NAT2 ต่ำ รวมถึงการพิจารณาระยะเวลาการติดตามเอนไซม์ตับที่เหมาะสม เพื่อป้องกันการเกิดภาวะพิษต่อตับที่รุนแรง

**คำสำคัญ:** วัณโรค ภาวะพิษต่อตับ ยา isoniazid เอนไซม์ N-acetyltransferase 2

**Citation:** Phetpavararak B, Inprasit N. Hepatotoxicity in elderly tuberculosis patient with low NAT2 activity receiving isoniazid: a case report. *Rama Med J.* 2025;48(4):e274746. doi:10.33165/rmj.48.04.e274746

\* Corresponding Author: benyapa.phar@gmail.com

Received: 10 April 2025  
Revised: 21 July 2025  
Accepted: 23 July 2025  
Published: 10 October 2025



Copyright © 2025 by the Author(s).

Licensee RMJ. This article is licensed under the Creative Commons Attribution (CC BY) License.

## บทนำ

ประเทศไทยเป็น 1 ใน 30 ประเทศ ที่พบปัญหาการติดเชื้อวัณโรค จากรายงานขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ในปี พ.ศ. 2566 ประเมินการผู้ป่วยวัณโรครายใหม่มากกว่า 111,000 รายต่อปี และมีการเสียชีวิตเนื่องจากการติดเชื้อวัณโรคมากกว่า 14,000 รายต่อปี จากสถิติของกองวัณโรค กรมควบคุมโรค ปีงบประมาณ พ.ศ. 2566 ประเทศไทยมีผู้ติดเชื้อรายใหม่และกลับมาเป็นซ้ำทั้งคนไทยและไม่ใช่นักไทย ขึ้นทะเบียนรักษา จำนวน 78,955 ราย รายงานอัตราผลสำเร็จของการรักษาวัณโรคในผู้ป่วยรายใหม่และกลับเป็นซ้ำที่ขึ้นทะเบียนรักษา พ.ศ. 2565 (เป็นระยะเวลาที่ผู้ป่วยขึ้นทะเบียนรักษาสามารถนำมาประเมินผลการรักษาได้) พบอัตราความสำเร็จในการรักษา ร้อยละ 79.8 สาเหตุหลักที่ทำให้ไม่ประสบความสำเร็จในการรักษามาจากการเสียชีวิตร้อยละ 9.8 และขาดยาร้อยละ 5.6<sup>1</sup>

Isoniazid เป็นยาปฏิชีวนะสำหรับใช้ในการป้องกันและรักษาโรควัณโรค บริหารยาโดยการรับประทาน พิจารณากำหนดขนาดยาตามข้อบ่งชี้ ความถี่ในการให้ยา และน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ขนาดยาทั่วไป ในผู้ใหญ่ คือ 5 mg/kg รับประทานวันละ 1 ครั้ง ด้วยยาออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสังเคราะห์กรด mycolic ที่มีผลทำให้รบกวนการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis*<sup>2</sup> ซึ่งยา isoniazid จะถูกเมแทบอลิซึมผ่าน 2 เส้นทางหลัก ได้แก่ acetylation ด้วยเอนไซม์

N-acetyltransferase 2 (NAT2) และ hydrolysis ได้สาร hydrazine และ acetyl hydrazine เป็นสารเมแทบอไลต์กึ่งกลาง ซึ่งสารนี้จะถูกเอนไซม์ NAT2 ย่อยอีกครั้งเป็นสาร diacetyl hydrazine ซึ่งไม่มีพิษต่อตับ ส่วนสาร acetyl hydrazine และส่วนที่เหลือจะผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ cytochrome P450 2E1 ได้สารที่มีพิษต่อตับ ในคนที่มีอัตราการการทำงานของเอนไซม์ NAT2 ปกติ จะเกิดพิษต่อตับน้อยเนื่องจากสามารถย่อยสลายยาได้สารที่ไม่มีพิษต่อตับ ในขณะที่คนที่มีอัตราการการทำงานของเอนไซม์ NAT2 ต่ำกว่าปกติ จะมีปริมาณ acetyl hydrazine เพิ่มขึ้น และก่อให้เกิดพิษต่อตับในที่สุด<sup>3</sup> โดยการทำงานของเอนไซม์ NAT2 แบ่งตาม genotype เป็น 3 รูปแบบ คือ rapid acetylator แสดงว่าเอนไซม์ NAT2 มีอัตราการทำงานเร็ว intermediate acetylator แสดงว่าเอนไซม์ NAT2 มีอัตราการทำงานปกติ และ slow acetylator แสดงว่าเอนไซม์ NAT2 มีอัตราการทำงานต่ำ<sup>4</sup> จากการศึกษาของ Thanyanuch และคณะ<sup>5</sup> ในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคคนไทยพบเอนไซม์ NAT2 แบบอัตราการทำงานต่ำ ร้อยละ 37.30 ในขณะที่แบบอัตราการทำงานปกติและอัตราการทำงานเร็ว พบร้อยละ 49.62 และ 13.08 ตามลำดับ และการศึกษาของ Wattanapokayakit และคณะ<sup>6</sup> พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ NAT2 แบบอัตราการทำงานต่ำ มีโอกาสเกิดพิษต่อตับร้อยละ 71.7 ในขณะที่แบบอัตราการทำงานปกติและอัตราการทำงานเร็ว มีโอกาสเกิดพิษต่อตับร้อยละ 22.6 และ 5.7 ตามลำดับ ดังนั้น อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับยา isoniazid นอกจากอาการชาตามปลายมือปลายเท้า ผื่นผิวหนัง และง่วงซึมแล้ว ภาวะพิษต่อตับ (hepatotoxicity) โดยเฉพาะในกลุ่มเสี่ยงก็จะเป็นภาวะที่ต้องมีการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด<sup>7</sup>

การเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ การติดตามเอนไซม์ตับ และการพิจารณาปรับขนาดยาตามลักษณะพันธุกรรม จึงเป็นแนวทางที่สำคัญในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง และส่งเสริมให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างครบถ้วนตามแนวทางการรักษาวัณโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งบทบาทของเภสัชกรในทีมสหสาขาวิชาชีพในการวางแผน เฝ้าระวัง และให้คำแนะนำผู้ป่วยเฉพาะราย ถือเป็นองค์ประกอบสำคัญในระบบการแพทย์แม่นยำ

## การนำเสนอผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 92 ปี น้ำหนักตัว 39.6 kg (น้ำหนักเริ่มต้นเดิม 40.6 kg) มาตรวจตามนัด ผู้ป่วยนอกคลินิกผู้สูงอายุ ช่วง 1 เดือน ก่อนมาโรงพยาบาล พบมีอาการขาอ่อนแรง ล้ม 2-3 ครั้ง ปฏิบัติกิจวัตรประจำวันได้ลดลง ตรวจพบปอดพบเสียงผิดปกติ จึงส่งตรวจ chest x-ray และ computerized tomography (CT) ผลแสดงสงสัยการติดเชื้อในปอด ผู้ป่วยจึงถูกส่งตัวไปแผนกฉุกเฉินเพื่อส่งตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมและถูกส่งต่อไปยังหอผู้ป่วยเพื่อให้การรักษาที่เหมาะสม จากการซักประวัติอาการแสดง ผลตรวจร่างกาย ภาพถ่าย chest x-ray CT-chest และผลตรวจเสมหะพบเชื้อ *M. tuberculosis* ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นวัณโรคปอด จึงเริ่มการรักษาด้วยยารักษาวัณโรคปอดแบบไม่ดื้อยา สูตรมาตรฐาน ประกอบด้วย isoniazid 100 mg 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน rifampicin 450 mg 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน pyrazinamide 500 mg 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน ethambutol 400 mg 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน เนื่องจากทางทีมรักษาประเมินอาการและภาพถ่าย chest x-ray พบว่า อาการแสดงและโรคมีความรุนแรง จึงปรับขนาดยาในวันที่ 2 หลังเริ่มการรักษาเป็น isoniazid 100 mg 3 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน และ ethambutol 400 mg 1.5 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน ส่วน rifampicin และ pyrazinamide ยังคงขนาดยาเท่าเดิม

ก่อนเริ่มการรักษามีการส่งตรวจยีนที่ควบคุมอัตราการทำงานของเอนไซม์ NAT2 พร้อมติดตามเอนไซม์ตับ พบว่า ค่า aspartate aminotransferase (AST) 17 U/L, alanine aminotransferase (ALT) 6 U/L และ total bilirubin (TB) 0.4 mg/dL อยู่ในค่าปกติ จึงตรวจติดตามหลังได้ยาทุก 3 วัน หรือตามความเหมาะสม (ตารางที่ 1) หลังเริ่มยาสูตรมาตรฐาน 7 วัน ผลรายงาน NAT2 genotype แสดงผลเป็น NAT2\*6/\*7 คาดว่าเอนไซม์ NAT2 ในผู้ป่วยรายนี้มีอัตราการทำงานต่ำ (ตารางที่ 2) ทั้งนี้ จากเอนไซม์ตับของผู้ป่วยยังคงปกติร่วมกับภาวะโรคที่มีความรุนแรง จึงพิจารณาให้ยา isoniazid ในขนาดเดิมต่อไปและติดตามเอนไซม์ตับอย่างใกล้ชิด

หลังได้รับยาสูตรมาตรฐาน 16 วัน ระดับเอนไซม์ตับ AST เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่า ของค่าปกติ (AST 140 IU/L) แต่ไม่มีอาการแสดงถึงภาวะพิษต่อตับจนกระทั่งหลังจากได้รับยา 18 วัน AST สูงมากกว่า

5 เท่า ของค่าปกติ (AST 282 IU/L) จึงหยุดยา isoniazid, rifampicin, และ pyrazinamide เปลี่ยนเป็น ยา ethambutol, amikacin, และ levofloxacin ตามแนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2564<sup>7</sup> หลังจากนั้นตรวจติดตามเอนไซม์ตับอย่างใกล้ชิดจนกระทั่ง AST และ ALT ลดลงน้อยกว่า 2 เท่า ของค่าปกติ (AST 42 IU/L, ALT 70 IU/L) และ TB ลดลงจนน้อยกว่า 1.5 mg/dL (TB 0.6 mg/dL) จึงเริ่มยาสูตร rifampicin, ethambutol, และ levofloxacin และติดตามระดับเอนไซม์ตับพบว่า เอนไซม์ตับ AST, ALT, และ TB (AST 29 IU/L, ALT 56 IU/L, TB 0.5 mg/dL) ลดลงจนกลับสู่ค่าปกติใน 8 วัน และสามารถจำหน่าย ผู้ป่วยกลับบ้านได้

| ตารางที่ 1. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในระหว่างนอนโรงพยาบาล |                              |     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----------------------------------------------------------|------------------------------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| การตรวจทาง                                               | วันที่รับประทานยารักษาวัณโรค |     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|                                                          | Baseline                     | D0* | D1   | D4   | D8   | D11  | D16  | D18  | D20  | D22  | D24  | D25  | D28  |
| AST (5-34 IU/L)                                          | 17                           | -   | 30   | 46   | 75   | 87   | 140  | 282  | 258  | 97   | 42   | 29   | 26   |
| ALT (0-55 IU/L)                                          | 6                            | -   | 9    | 6    | 27   | 41   | 57   | 62   | 76   | 87   | 70   | 56   | 35   |
| ALP (44-122 IU/L)                                        | 69                           | -   | 78   | 77   | 94   | 160  | 231  | 230  | 258  | 200  | 142  | 124  | 118  |
| GGT (< 36 IU/L)                                          | 12                           | -   | 18   | 20   | 36   | 63   | 70   | 95   | 113  | 107  | 86   | 77   | 73   |
| TB (0.2-1.2 mg/dL)                                       | 0.4                          | -   | 1.5  | 0.9  | 1.2  | 1.2  | 1.3  | 1.4  | 0.8  | 0.9  | 0.6  | 0.5  | 0.5  |
| DB (0-0.5 mg/dL)                                         | 0.2                          | -   | 0.8  | 0.4  | 0.7  | 0.8  | 0.9  | 1.0  | 0.5  | 0.3  | 0.4  | 0.3  | 0.3  |
| Alb (29-45 g/L)                                          | 25.2                         | -   | 28.3 | 24.7 | 24.8 | 22.9 | 18.2 | 16.3 | 14.4 | 15.0 | 15.5 | 14.6 | 14.1 |

Alb, albumin; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; DB, direct bilirubin; GGT, gamma-glutamyl transferase; TB, total bilirubin.

\* D0 คือ วันที่เริ่มให้ยารักษาวัณโรค

| ตารางที่ 2. ผลตรวจยีนที่ควบคุมอัตราการทำงานของเอนไซม์ N-acetyltransferase 2 (NAT2) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| รายการส่งตรวจ                                                                      | ผลการตรวจ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Pharmacogenetic for NAT2                                                           | Genotype: NAT2*5 341T>C (rs1801280): Homozygous wild type (TT) NAT2*6 590G>A (rs1799930): Heterozygous mutant (GA) NAT2*7 857G>A (rs1799931): Heterozygous mutant (GA) Predicted genotype: NAT2*6/*7<br>Predicted phenotype: เอนไซม์ NAT2 มีอัตราการทำงานต่ำ (slow acetylator)<br>Therapeutic recommendation:<br>1) สำหรับยา isoniazid เนื่องจากเอนไซม์ NAT2 ในผู้ป่วยรายนี้มีอัตราการทำงานต่ำส่งผลให้ยา isoniazid ถูกกำจัดออกจากร่างกายได้ลดลงเกิดการสะสมของยาในกระแสเลือด และอาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ เช่น ภาวะตับอักเสบ จึงควรปรับลดขนาดยาลงหรือเปลี่ยนไปใช้ยาอื่นแทน<br>2) สำหรับยาอื่น ๆ การใช้ยาที่มีการเปลี่ยนแปลงยาผ่านเอนไซม์นี้ในขนาดมาตรฐานควรให้ความระมัดระวัง เนื่องจากผู้ป่วยมีโอกาสการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้ |

## อภิปรายผล

ประเทศไทยเป็นหนึ่งในประเทศที่พบปัญหาการติดเชื้อวัณโรค และยังคงพบการเสียชีวิตมากกว่า 14,000 รายต่อปี อัตราผลสำเร็จของการรักษาวัณโรคในผู้ป่วยรายใหม่และกลับเป็นซ้ำที่ขึ้นทะเบียนรักษา พ.ศ. 2565 คิดเป็นร้อยละ 79.8 สาเหตุหลักที่ทำให้ไม่ประสบความสำเร็จในการรักษามาจากการเสียชีวิต ร้อยละ 9.8 และขาดยาร้อยละ 5.6<sup>1</sup>

แนวทางการรักษาวัณโรคที่ไม่ดื้อยาเป็นการรักษาด้วยยา 4 ชนิดร่วมกัน ในช่วง 2 เดือนแรก หรือ ระยะเข้มข้น ประกอบด้วยยา isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, และ ethambutol ตามด้วยการรักษาต่อเนื่องด้วยยา 2 ชนิด คือ isoniazid และ rifampicin เป็นเวลาอย่างน้อย 4 เดือน รวมระยะเวลาการรักษาทั้งหมดอย่างน้อย 6 เดือน ซึ่งผลข้างเคียงที่สำคัญของยาด้านวัณโรคที่มีผลทำให้ระยะเวลาการรักษานานมากขึ้นหรือทำให้การรักษาล้มเหลว เช่น อาการคลื่นไส้อาเจียน อาการผื่นแพ้ยา และภาวะพิษต่อตับ ซึ่งเกิดได้ทั้งชนิด hepatocellular hepatitis และ cholestatic jaundice อัตราการเกิดภาวะพิษต่อตับพบได้ร้อยละ 11.50<sup>8</sup> และสัมพันธ์กับขนาดยา isoniazid, rifampicin, และ pyrazinamide ในผู้ป่วยรายนี้ เริ่มการรักษาวัณโรคปอดด้วยยารักษาวัณโรคในปอดที่ไม่ดื้อยาสูตรมาตรฐาน ประกอบด้วย ยา isoniazid 100 mg 3 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน คิดเป็น 7.5 mg/kg ยา rifampicin 450 mg 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน คิดเป็น 11.3 mg/kg ยา pyrazinamide 500 mg 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน คิดเป็น 25.2 mg/kg และยา ethambutol 400 mg 1.5 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน คิดเป็น 15.1 mg/kg

จากการประเมินขนาดยาในผู้ป่วยรายนี้พบว่า isoniazid มีขนาดยาที่ควรได้รับต่อวันที่สูงกว่า 4-6 mg/kg แต่ไม่เกิน 300 mg ซึ่งสอดคล้องตามคำแนะนำของแนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2564 ร่วมกับผู้ป่วยสูงอายุ มีภาวะทุพโภชนาการ<sup>9</sup> (น้ำหนักลดลงร้อยละ 2.5 ใน 1 สัปดาห์) มีความเสี่ยงเกิดภาวะพิษต่อตับได้ จึงทำการติดตามการทำงานของเอนไซม์ตับก่อนเริ่มการรักษาและหลังการเริ่มยาตามความเหมาะสม และมีการส่งตรวจยีนที่ควบคุมอัตราการทำงานของเอนไซม์ NAT 2 ของผู้ป่วยรายนี้ ถึงแม้ปัจจุบันการตรวจดังกล่าวยังไม่ใช้ขั้นตอนมาตรฐาน ด้วยเหตุที่ประเทศไทยยังมีข้อจำกัดของสถานที่ในการวิเคราะห์สิ่งส่งตรวจ ระยะเวลาออกผลผลการตรวจยีน NAT2 ที่อาจต้องใช้เวลาราว 7 วัน รวมถึงสิทธิการรักษาพยาบาลของผู้ป่วยในประเทศไทย อย่างไรก็ตาม กระทรวงสาธารณสุขมีความพยายามในการผลักดันให้การตรวจ NAT2 genotype เป็นสิทธิประโยชน์ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เนื่องจากการรู้ผล NAT2 genotype จะช่วยสนับสนุนการตัดสินใจในการรักษาและการติดตามอาการข้างเคียงจากยาได้อย่างใกล้ชิด ตามแนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2564 แนะนำการตรวจเลือดเพื่อวิเคราะห์การทำงานของตับระหว่างรักษาวัณโรคในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงการเกิดภาวะพิษต่อตับ ได้แก่ ผู้สูงอายุมากกว่า 60 ปี ตี๋มสุราเป็นประจำ มีประวัติเคยเป็นโรคตับ หรือมีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี การติดเชื้อเอชไอวี มีภาวะทุพโภชนาการ หญิงตั้งครรภ์ เป็นต้น ให้พิจารณาตรวจติดตามค่า AST, ALT, และ TB ทุก 1-2 สัปดาห์ ภายใน 1 เดือนแรกหลังเริ่มการรักษา หลังจากนั้นพิจารณาตามความเหมาะสม และพิจารณาการหยุดหรือใช้ยาต่อดังนี้ ถ้า TB มากกว่า 3 mg/dL แต่เอนไซม์ตับ AST หรือ ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติหรือเพิ่มขึ้นไม่เกิน 3 เท่า ให้หยุดเฉพาะ rifampicin หรือเอนไซม์ตับ AST หรือ ALT มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติและมีอาการคลื่นไส้อาเจียน ให้หยุดยา isoniazid, rifampicin, และ pyrazinamide และพิจารณาเป็นยาทางเลือกอื่นไปก่อน เมื่อผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้อาเจียนดีขึ้นและเอนไซม์ตับกลับสู่ปกติพิจารณาให้ยา rifampicin และ isoniazid เป็นอย่างน้อย หรือเอนไซม์ตับ AST หรือ ALT มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติ ให้หยุดยา isoniazid, rifampicin, และ pyrazinamide และพิจารณาเป็นยาทางเลือกอื่น<sup>7</sup>

แนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2564 การปรับขนาดยา isoniazid ที่มีการตรวจ NAT2 genotype ยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจน<sup>7</sup> จากการศึกษาของ Thanyanuch และคณะ<sup>5</sup> ในผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นวัณโรคปอดครั้งแรกพบว่า การรักษาวัณโรคในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการการทำงานของเอนไซม์ NAT2 ต่ำ ด้วยยา isoniazid ขนาดปกติ และผู้ป่วยที่ได้รับการลดขนาดยา ส่งผลให้เกิดภาวะพิษต่อตับไม่ต่างกัน ( $P > .05$ ) ในขณะที่การศึกษาของ Azuma และคณะ<sup>10</sup> ในกลุ่มประชากรญี่ปุ่น การปรับขนาดยาตามการทำงานของเอนไซม์ NAT2 มีผลลดอัตราการเกิดภาวะพิษต่อตับได้ โดยแนะนำขนาดยา isoniazid ที่ควรได้รับต่อวัน คือ isoniazid 7.5 mg/kg ในผู้ป่วยกลุ่ม rapid acetylator 5 mg/kg ในผู้ป่วยกลุ่ม intermediate acetylator และ 2.5 mg/kg ในผู้ป่วยกลุ่ม slow acetylator จะเห็นได้ว่าการทดสอบเภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenomic testing) ในผู้ป่วยวัณโรคโดยเฉพาะกลุ่มเสี่ยงอาจช่วยเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยาให้ผู้ป่วย

ผลตรวจยีน NAT2 ของผู้ป่วยรายนี้ เป็นแบบ NAT2\*6/\*7 แสดงว่า เอนไซม์ NAT2 มีอัตราการการทำงานต่ำ ร่วมกับเป็นผู้ป่วยสูงอายุและมีภาวะทุพโภชนาการ อาจมีโอกาสมเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับจากยา isoniazid อย่างไรก็ดีตาม ผู้ป่วยได้รับยารักษาวัณโรคในขนาดยาที่เหมาะสมตามคำแนะนำ และเอนไซม์ตับ AST, ALT, และ TB ก่อนเริ่มใช้ยามีค่าปกติ จึงทำการติดตามระดับเอนไซม์ตับหลังได้รับยา isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, และ ethambutol อย่างใกล้ชิด พบว่า ระดับ AST ค่อย ๆ เพิ่มขึ้น จนกระทั่งหลังได้รับยา 16 วัน AST เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่า แต่ไม่มีอาการแสดงถึงภาวะพิษต่อตับ จึงยังคงรับประทานยาต่อในขนาดเท่าเดิมและหลังจากได้ยา 18 วัน พบว่า AST สูงเกิน 5 เท่า จึงพิจารณาหยุดยา isoniazid, rifampicin, และ pyrazinamide และเปลี่ยนสูตรยาเป็น ethambutol, amikacin, และ levofloxacin สอดคล้องกับคำแนะนำในแนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2564 ที่ให้พิจารณาติดตามเอนไซม์ตับทุก 1-2 สัปดาห์ โดยเฉพาะ 1 เดือนแรก หลังได้รับยารักษาวัณโรค<sup>7</sup> หลังจากนั้นติดตามเอนไซม์ตับทุก 2-3 วัน จนกระทั่ง AST ลดลงน้อยกว่า 2 เท่า ของค่าปกติ และ TB ลดลงน้อยกว่า 1.5 mg/dL จึงเริ่มการให้ยาซ้ำ (rechallenge) ของสูตรยา rifampicin, ethambutol, และ levofloxacin และติดตามระดับเอนไซม์ตับ หลังได้รับยาสูตรนี้พบว่า เอนไซม์ตับค่อย ๆ ลดลงกลับสู่ค่าปกติ จึงจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้าน และเนื่องจากผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษา อาการทางคลินิก และผลตรวจ x-ray ปอด มีแนวโน้มดีขึ้น จึงไม่มีแผนให้ยา isoniazid ซ้ำอีก

จะเห็นได้ว่าการดูแลผู้ป่วยโดยประเมินข้อมูลอย่างรอบด้านทั้งความจำเป็นในการได้รับยา ความรุนแรงของโรค ขนาดยาที่เหมาะสม ปัจจัยด้านเภสัชพลศาสตร์ เภสัชจลนศาสตร์ ข้อมูลทางด้านเภสัชพันธุศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละราย ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา การติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในช่วงเวลาที่เหมาะสม รวมทั้งในต่างประเทศมีการตรวจวัดระดับยารักษาวัณโรคในกระแสเลือด (therapeutic drug monitoring, TDM)<sup>11</sup> มีส่วนช่วยในการคาดการณ์ประสิทธิภาพ ป้องกันความรุนแรงของอาการข้างเคียง จากยารักษาวัณโรค และเพิ่มความปลอดภัยในการดูแลผู้ป่วยเฉพาะรายได้มากขึ้น

## บทสรุป

ภาวะพิษต่อตับเป็นผลข้างเคียงที่พบได้จากการใช้ยาวัณโรค โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น ผู้สูงอายุ ทุพโภชนาการ และผู้ที่มีการทำงานของเอนไซม์ NAT2 ในรูปแบบอัตราการการทำงานต่ำ การติดตามการทำงานของเอนไซม์ตับ (AST, ALT, และ TB) ทุก 1-2 สัปดาห์ ในช่วงเดือนแรกของการรักษามีความสำคัญในการป้องกันและลดความรุนแรงของภาวะพิษต่อตับ ซึ่งจะช่วยเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยา isoniazid และทำให้การรักษาวัณโรคมีประสิทธิภาพมากขึ้น

บทบาทของเภสัชกรในการดูแลผู้ป่วยเฉพาะราย โดยอาศัยข้อมูลเภสัชพันธุศาสตร์ร่วมกับการประเมินความเสี่ยงและติดตามผลทางห้องปฏิบัติการอย่างใกล้ชิด ถือเป็นองค์ประกอบสำคัญของแนวทางการแพทย์แม่นยำ (precision medicine) ที่ช่วยเสริมสร้างความปลอดภัยและผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีในผู้ป่วยวัณโรค

### Additional Information

**Acknowledgments:** We would like to thank all parties who contributed to this case study's care.

**Ethics Approval:** This case study was approved by the Human Research Ethics Committee, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University (MURA2025/298 on 2 April 2025).

**Financial Support:** No financial support was provided for this study.

**Conflict of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Author Contributions:**

Conceptualization: All authors

Data Curation: All authors

Investigation: All authors

Project Administration: Benyapa Phetpavararak

Resources: Nicharee Inprasit

Supervision: Benyapa Phetpavararak

Validation: All authors

Visualization: Benyapa Phetpavararak

Writing – Original Draft: Benyapa Phetpavararak

Writing – Review & Editing: All authors

### References

1. Division of Tuberculosis, Department of Disease Control, Ministry of Public Health. The Tuberculosis Situation in Thailand. 1 February 2024. Accessed 16 July 2025. <https://shorturl.asia/5Xkj>
2. Drew RH. Isoniazid: An overview. UpToDate. Published 1 January 2004. Updated 29 May 2025. Accessed 16 July 2025. <http://www.uptodate.com/contents/isoniazid-an-overview>
3. Zhang M, Wang S, Wilffert B, et al. The association between the *NAT2* genetic polymorphisms and risk of DILI during anti-TB treatment: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(12):2747-2760. doi:10.1111/bcp.13722
4. Ohkura K, Fukino K, Shinohara Y, Hori H. N-acetyl transferase 2 polymorphisms associated with isoniazid pharmacodynamics: molecular features for ligand interaction. *Anticancer Res*. 2010;30(8):3177-3180.
5. Thanyanuch S, Charoen C, Surakameth M, Sukanya W. *NAT2* genotype-guided INH dosage to reduce drug-induced liver injury in Thai patients. *Sys Rev Pharm*. 2021;12(9):523-527.
6. Wattanapokayakit S, Mushiroda T, Yanai H, et al. *NAT2* slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(10):1364-1369. doi:10.5588/ijtld.15.0310
7. Division of Tuberculosis, Department of Disease Control, Ministry of Public Health. *National Tuberculosis Control Programme Guideline, Thailand 2021*. Aksorn Graphic and Design Publishing Limited Partnership; 2021.
8. Wang N, Chen X, Hao Z, et al. Incidence and temporal trend of antituberculosis drug-induced liver injury: a systematic review and meta-analysis. *J Trop Med*. 2022;2022:8266878. doi:10.1155/2022/8266878
9. White JV, Guenter P, Jensen G, et al. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the

- identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(3):275-283. doi:10.1177/0148607112440285
10. Azuma J, Ohno M, Kubota R, et al. *NAT2* genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(5):1091-1101. doi:10.1007/s00228-012-1429-9
11. Metarfi Y, Chellal W, Ben Khadda Z, Hoummani H, Amara B, Achour S. Therapeutic drug monitoring in anti-tuberculosis treatment: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2025;80(6):1508-1518. doi:10.1093/jac/dkaf126