

บทที่ 1

บทนำ



ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย *Mycobacterium tuberculosis* การติดเชื้อเป็นที่ปอดมากกว่าอวัยวะอื่น การติดต่อกิจทางระบบหายใจ เมื่อผู้ป่วยวัณโรคไอหรือจามแรงๆ เชื้อวัณโรคจะปนเปื้อนมากับละอองเสมหะลอยอยู่ในอากาศ เมื่อมีผู้สูดหายใจเอาละอองเสมหะเหล่านี้เข้าสู่ร่างกาย เชื้อวัณโรคที่ปนเปื้อนมากับละอองเสมหะขนาดเล็ก 1-3 ไมครอนจะเข้าสู่หลอดลมส่วนปลายจนไปถึงถุงลมเล็กๆ ในเนื้อปอด เชื้อวัณโรคจะเจริญเติบโตและแบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้นอย่างรวดเร็วจนทำให้เป็นแผลในเนื้อปอด และทำให้ป่วยเป็นวัณโรค ผู้ที่ได้รับเชื้อวัณโรคครั้งแรกส่วนใหญ่จะมีภูมิคุ้มกันมากพอที่จะทำให้เชื้อโรคถูกทำลายหรืออาจจะมีเชื้อโรคเหลืออยู่เพียงเล็กน้อยและอยู่อย่างสงบนิ่งในเนื้อปอดโดยไม่ทำให้ผู้นั้นป่วยเป็นวัณโรคได้ มีเพียงร้อยละ 10 ของผู้ที่ติดเชื้อเหล่านี้จะป่วยเป็นวัณโรค ซึ่งอาจเกิดภายหลังการติดเชื้อไม่กี่สัปดาห์ หรือต่อมาอีก 20-30 ปีให้หลังก็ได้ วัณโรคเกิดขึ้นได้กับอวัยวะทุกส่วนของร่างกาย อย่างไรก็ตามกว่าร้อยละ 80 มักเกิดขึ้นที่ปอด อาการที่พบบ่อยคือ ไอ มีไข้ น้ำหนักลด เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย เป็นต้น

ปัจจุบันวัณโรคเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศไทยและของโลก และมีแนวโน้มจะเพิ่มมากขึ้น เพราะปัญหามลภาวะทางอากาศ ทำให้การทำหน้าที่ป้องกันสารแปลกปลอมของทางเดินหายใจมีประสิทธิภาพน้อยลง ผลให้ร่างกายไม่สามารถควบคุมหรือทำลายเชื้อวัณโรคที่ได้รับหรือเหลืออยู่ เกิดป่วยเป็นวัณโรคขึ้นได้ทันที จากการคาดคะเนขององค์การอนามัยโลกในช่วง 10 ปี จากปี พ.ศ. 2533 ถึงปี พ.ศ. 2542 มีประชากรทั่วโลกป่วยเป็นวัณโรคเกิดขึ้นใหม่ประมาณ 88 ล้านคน และคาดว่าจะมีผู้ป่วยเสียชีวิตประมาณ 30 ล้านคนในช่วงเดียวกัน นอกจากนี้ยังพบว่าจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดขึ้นใหม่เพิ่มขึ้นทุกปี ในปี 2533 มีผู้ป่วยวัณโรคเกิดขึ้นใหม่ 7.5 ล้าน(143 คนต่อ 100,000คน) ในปี 2538 มีจำนวนเพิ่มเป็น 8.8 ล้าน(152 คนต่อ 100,000 คน) ในปี 2543 จะเพิ่มเป็น 4.3 ล้าน(163 คนต่อ 100,000คน)

การรักษาวัณโรคต้องใช้ยามากกว่าหนึ่งชนิดขึ้นไป จึงจะสามารถฆ่าเชื้อวัณโรคได้ หากรักษาด้วยยาไม่พอเพียงทั้งขนาด และชนิดของยาตลอดจนระยะเวลาที่น้อยเกินไป การรักษาจะไม่ประสบความสำเร็จ การใช้ยาต้านวัณโรคระบบระยะสั้นเป็นวิธีการในการบำบัดวัณโรคที่ได้รับการยอมรับว่าให้

ประสิทธิภาพในการรักษาดี ระบบยารักษาวัณโรคตามแนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ

กระทรวงสาธารณสุข 2541 มีระบบยาหลักๆอยู่ 4 ระบบตามข้อเสนอแนะขององค์การอนามัยโลก คือ

- กลุ่มที่ 1 (CAT 1; 2HRZE(S)/4HR) ใช้กับผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะบวกรายใหม่ หรือผู้ป่วยวัณโรคที่ป่วยมาก
- กลุ่มที่ 2 (CAT 2; 2SHRZE/1HRZE/5HRE) ใช้กับผู้ป่วยวัณโรคที่กลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยที่การรักษาครั้งแรกล้มเหลว หรือผู้ป่วยที่ขาดยาแล้วกลับมารักษา
- กลุ่มที่ 3 (CAT 3; 2HRZ/4HR) ใช้กับผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่เสมหะเป็นลบ หรือผู้ป่วยวัณโรคนอกปอดรายใหม่ที่มีอาการไม่มาก เช่น วัณโรคต่อมน้ำเหลือง
- กลุ่มที่ 4 (CAT 4; H alone หรือ second line drug) ใช้กับผู้ป่วยเรื้อรังที่การรักษาล้มเหลว โดยเฉพาะจากกลุ่มที่ 2

การรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านวัณโรคหลายชนิด (กระทรวงสาธารณสุข, 2541; สมาคมปราบวัณโรค, 2539; Iseman, 1993; Lacy, 1995) มีระยะเวลาในการรักษาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานอย่างน้อย 6 เดือน พบว่าการใช้ยาต้านวัณโรคทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้บ่อย (ตารางที่ 1, รูปที่ 1) โดยเฉพาะการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อดับจากยา Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamide (Jeffery, 1997; Leuenberger, 1992; Westphal, 1994)

ระบบยาด้านวัณโรคสูตรระยะสั้น 6 เดือน ที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ อายุระหว่าง 15 – 45 ปี ที่ศึกษาในการวิจัยนี้ คือ สูตร 2HRZE/4HR ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ สูตร 2HRZ/4HR ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2

โดยในช่วง 2 เดือนแรกจะใช้ยาต้านวัณโรค 4 ชนิด ได้แก่

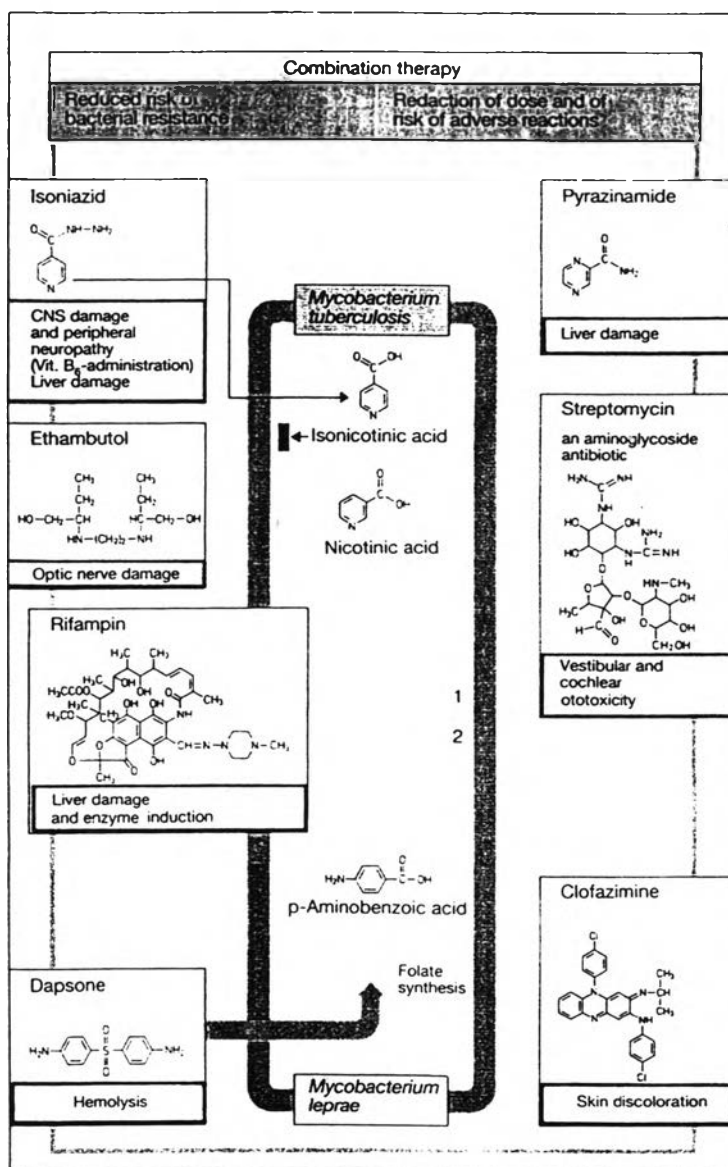
- Isoniazid (H)
- Rifampicin (R)
- Pyrazinamide (Z) และหรือ
- Ethambutol (E)

หลังจากนั้นอีก 4 เดือนจะใช้ยาค้านวัณโรค เพียง 2 ชนิด ได้แก่

- Isoniazid (H) และ
- Rifampicin (R)

ขนาดยาค้านวัณโรคต่อวันที่ใช้ในผู้ป่วยวัณโรครายละเอียดตามตารางที่ 1 และตารางที่ 2

รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างของยาค้านวัณโรค (Lullmann, 1993)



A. Drugs used to treat infections with mycobacteria (1. tuberculosis, 2. leprosy)

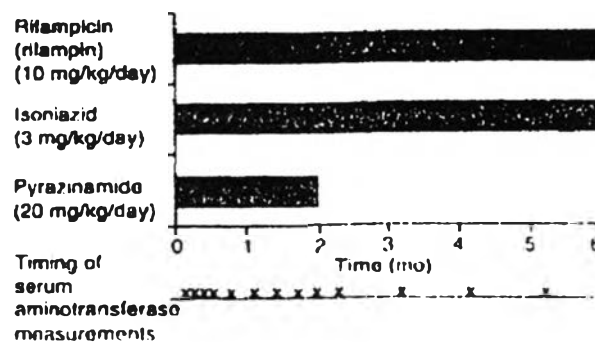
ตารางที่ 1 แสดงขนาดยาต้านวัณโรคต่อวัน

| ยาต้านวัณโรค | ฤทธิ์ของยา | อาการข้างเคียงที่พบบ่อย(Singh, 1995) | ขนาดต่อวัน (mg/kg) |
|--------------|----------------|---|--------------------|
| Isoniazid | Bacteriocidal | hypersensitivity reaction, rash, hepatitis, peripheral neuropathy, lupus-like syndrome, psychosis | 5 (4 – 6) |
| Rifampicin | Bacteriocidal | flu-like syndrome, hepatotoxicity, rash, hypersensitivity, drug interaction, immunosuppression | 10 (8 – 12) |
| Pyrazinamide | Bacteriocidal | hepatotoxicity, increase uric acid levels, arthritis, gastrointestinal symptoms | 25 (20-30) |
| Ethambutol | Bacteriostatic | optic neuritis, mental confusion, joint pains | 15 (15-20) |

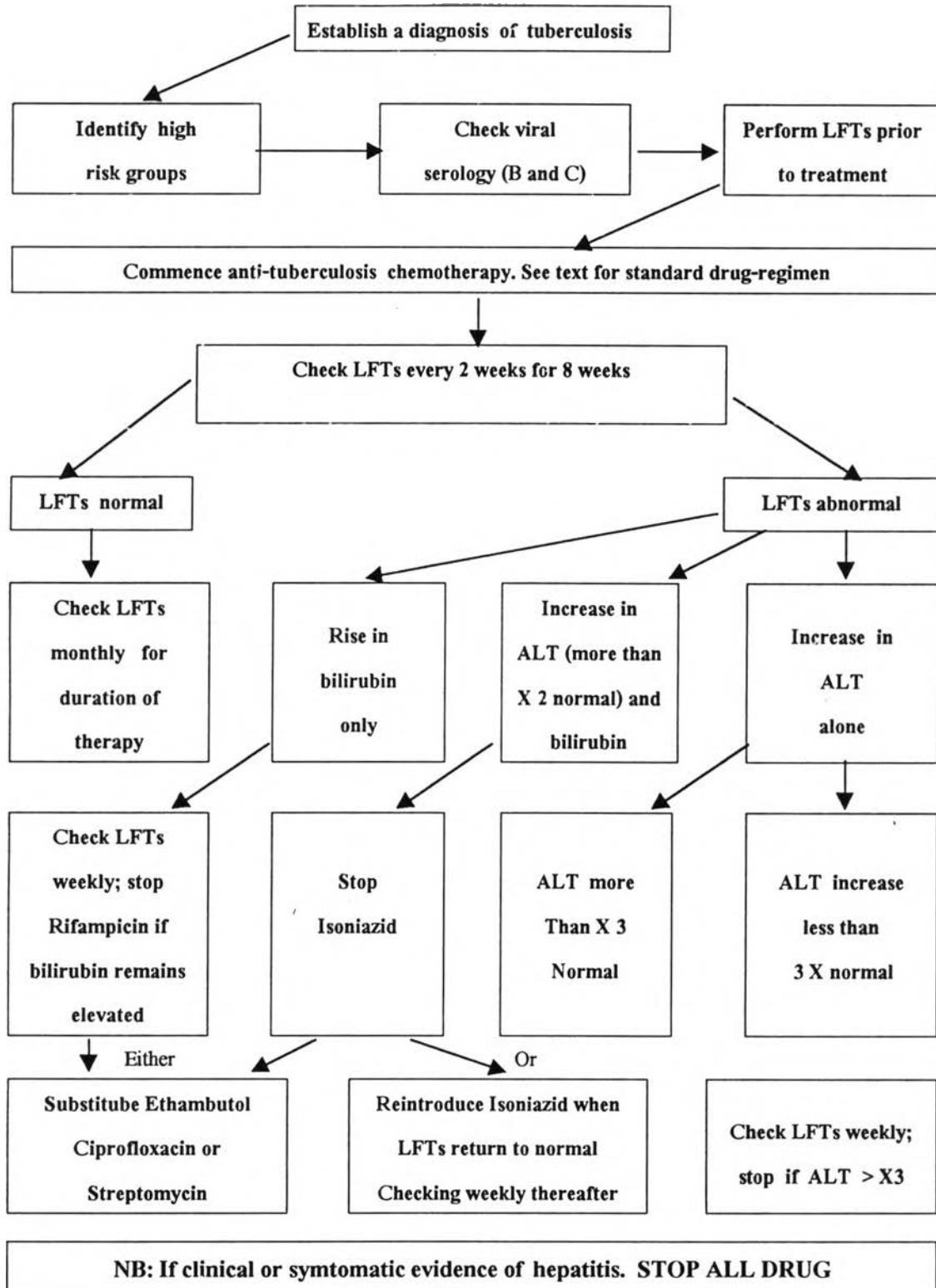
ตารางที่ 2 แสดงขนาดยาต้านวัณโรคต่อวันที่ใช้ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 14 ปี

| น้ำหนักตัวก่อนรักษา (kg) | ระยะเข้มข้น (2เดือนแรก) | | | | ระยะต่อเนื่อง (4 เดือนหลัง) | |
|-----------------------------|--------------------------|-------|-------|-------|-----------------------------|-------|
| | H(mg) | R(mg) | Z(mg) | E(mg) | H(mg) | R(mg) |
| น้อยกว่า 40 | 300 | 300 | 1000 | 800 | 300 | 300 |
| 40 – 50 | 300 | 450 | 1500 | 1000 | 300 | 450 |
| มากกว่า 50 | 300 | 600 | 2000 | 1200 | 300 | 600 |

รูปที่ 2 แสดงระยะเวลาที่ให้ยา และความถี่ที่ควรตรวจวัดระดับซีรัมทรานซามิเนสในผู้ป่วยที่รับยาต้านวัณโรค (Durand, 1996)



รูปที่ 3 แสดงแนวทางเกี่ยวกับยาวัณโรคและความเป็นพิษต่อดับ (Thompson, 1995)



จะสังเกตได้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาต้านวัณโรคที่อาจทำให้เกิดพิษต่อตับ ได้แก่ ยา Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamide ร่วมกันอย่างน้อย 2 เดือน และผู้ป่วยจะได้รับการบำบัดด้วยยา Isoniazid และ Rifampicin ตลอดระยะเวลาเมื่อใช้ระบบสูตรระยะสั้นนี้

การใช้ยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยโรคตับตามแนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติของกระทรวงสาธารณสุข 2541 มีคำแนะนำว่า

- 1) ถ้าผู้ป่วยมีประวัติเคยป่วยด้วยโรคตับ แต่ผลการตรวจเลือดพบว่าสภาพการทำงานของตับปกติ สามารถให้ยาทุกชนิดได้ตามปกติ โดยเจาะเลือด bilirubin, SGOT และ SGPT ตรวจก่อนให้ยาทุกราย
- 2) ถ้าผู้ป่วยมีประวัติของโรคตับและมีผลเลือดผิดปกติ กล่าวคือ
 - 2.1 ถ้าค่า SGOT และ SGPT สูงแต่น้อยกว่า 3 เท่า ของค่าปกติให้ยา 2HRE(S)/7HR
 - 2.2 ถ้าค่า SGOT และ SGPT สูงมากกว่า 3 เท่า ของค่าปกติให้ยา 2HES/16HE

ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน และมีตา/ตัวเหลือง ให้ Streptomycin และ Ethambutol ไปจน ตัวเหลือง ตาเหลือง หายไป จากนั้นให้ยา INH และ Rifampicin ตามปกติ

พบมี ร้อยละ 20 ถึง 30 ของผู้ป่วยวัณโรคมีระดับของค่าที่เกี่ยวข้องกับการตรวจการทำงานของตับเปลี่ยนไป และ ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ศึกษามีการเพิ่มของระดับเอนไซม์ตับในช่วง 2 เดือนแรกของการรักษา (Dowda, 1998)

ความเป็นพิษต่อตับที่เกิดขึ้นในระหว่างการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรค อาจเกิดจากการเหนี่ยวนำของยาต้านวัณโรคตัวใดตัวหนึ่ง หรือเป็นผลของยาต้านวัณโรคหลายตัวร่วมกัน หรืออาจเนื่องมาจากการมีความผิดปกติบางอย่างของผู้ป่วยที่มีอยู่ก่อนการรักษา

ความผิดปกติของผู้ป่วยที่มีอยู่ก่อนการรักษาที่อาจมีผลต่อการเกิดพิษต่อตับในระหว่างการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรค ได้แก่

- โรคตับอันเนื่องมาจากความผิดปกติของการเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย ด้วยกระบวนการของร่างกายในการให้กลุ่ม อะเซทิล (acetylator phenotype status) ที่เกิดขึ้นในร่างกายของผู้ป่วย
- โรคตับเรื้อรังที่มีอยู่ก่อนได้รับการรักษา (underlying chronic liver disease)

- ผู้ป่วยที่เป็นพาหะของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B carrier status)
- ผู้ติดแอลกอฮอล์เรื้อรัง (alcoholism) หรือผู้ที่รับประทานแอลกอฮอล์มาก
- ผู้มีภาวะทุพโภชนา (malnutrition)
- ผู้ที่มีอายุมาก (มากกว่า 35 ปี)
- ผู้ที่เป็นเอดส์

เป็นต้น (Devoto, 1997; Dawda, 1998; Hwang, 1997; Kapanoff, 1978; Ozick, 1995; Pande, 1996; Singh, 1995; Turktas, 1994)

นอกจากนี้การบาดเจ็บของตับอาจเกี่ยวเนื่องมาจากพยาธิสภาพของตับผู้ป่วยจากโรคฉับโรค หรืออาจเกิดจากสาเหตุอื่นที่ไม่ได้เกิดจากยาที่เป็นได้ เช่น จากสิ่งแวดล้อม จากการทำงาน เป็นต้น

มีความเห็นเกี่ยวกับกรณีที่เกิดความเป็นพิษต่อตับในระหว่างการบำบัดด้วยยาต้านไวรัสโรคว่า เป็นการยากไม่น้อยในการประเมินการเกิดความเป็นพิษต่อตับในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาหลายตัวร่วมกัน ทั้งนี้เนื่องจากพิษที่เกิดอาจเกิดจากยาแต่ละตัว หรืออาจเกิดจากปฏิกิริยากับยาที่ใช้ร่วมกัน (ปราโมทย์ ตระกูลเพชรกิจ, 2540)

การได้รับยาที่มีความเป็นพิษต่อตับอย่างต่อเนื่องจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดตับวายอย่างเฉียบพลัน แต่อาการเหลืองไม่ใช่ตัวบ่งชี้ที่เชื่อถือได้ เพราะอาการเหลืองจะปรากฏในช่วงหลัง ๆ ของโรค คือ มีความเป็นพิษต่อตับเกิดขึ้นแล้ว และได้หายไปเองแล้ว การหยุดยาหลังจากมีอาการเหลือง อาจจะทำให้เกิดการฟื้นของตับช้าลง และมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดพิษต่อตับที่รุนแรง ทางที่ดี คือ ควรตรวจระดับเอนไซม์ของตับ และหยุดยาแต่เนิ่นๆ ก่อนที่จะเกิดอาการที่แสดงความเป็นพิษที่เกิดขึ้นมาภายหลัง เช่น อาการเหลือง (ปราโมทย์ ตระกูลเพชรกิจ, 2540)

Durand (1996) แนะนำแนวทางการจัดการเกี่ยวกับความเป็นพิษต่อตับในระหว่างการรักษาไวรัส (รูปที่ 2) แสดงระยะเวลาที่ให้ยา และความถี่ที่ควรตรวจวัดระดับซีรัมทรานซามิเนสในผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านไวรัส

Thompson (1995) แนะนำแนวทางในการตรวจการทำงานของตับและแนวทางในการจัดการกรณีที่มีความผิดปกติต่อตับ (รูปที่ 3)

ในวารสารวัณโรคและโรคทรวงอก นิธิพัฒน์ (2540) กล่าวเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนต่อดับจากขาด้านวัณโรค โดยแนะนำแนวทางการดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนต่อดับจากขาด้านวัณโรคไว้ เช่นกัน (รูปที่ 4)

จากแนวทางตามรูปที่ 2, 3 และ 4 ส่วนให้ความสำคัญต่อการตรวจการทำงานของตับก่อนที่จะเริ่มการบำบัดด้วยขาด้านวัณโรค ปัจจุบันในการบำบัดผู้ป่วยวัณโรคยังไม่มี การดำเนินการเกี่ยวกับการตรวจการทำงานของตับในผู้ป่วยก่อนที่เริ่มการบำบัด

ดังนั้นในการพิจารณา นอกจากผลการบำบัดวัณโรคแล้ว ควรมีการประเมินความเสี่ยงที่อาจจะได้รับจากการใช้ขาด้านวัณโรค ในเรื่องความเป็นพิษต่อดับก็เป็นประเด็นที่น่าสนใจเช่นกัน และหากมีความจำเป็นที่ต้องใช้ขาด้านวัณโรคในกลุ่มที่เสี่ยงต่อการเกิดพิษโดยไม่สามารถหลีกเลี่ยงต่อการเสี่ยงแล้ว บุคลากรทางแพทย์ที่มีส่วนเกี่ยวข้อง ได้แก่ แพทย์ เภสัชกร ผู้ส่งยาแก่ผู้ป่วยวัณโรค ควรตระหนักถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการการดูแลที่เหมาะสม เพื่อจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์เมื่อเกิดขึ้น แนวทางการป้องกันหรือลดความรุนแรงของการบาดเจ็บที่เกิดขึ้นได้ การติดตามเฝ้าระวังการใช้ยาและการปรับแบบแผนการรักษาผู้ป่วยให้มีความเหมาะสมต่อไป (นิธิพัฒน์ เจริญกุล และ สุพจน์ พงศ์ประสพชัย, 2540; ปราโมทย์ ตระกูลเพชรกิจ, 2540; Thompson, 1995)

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาการเกิดพิษต่อดับจากการใช้ยาพิษต่อดับที่เกิดจากขาด้านวัณโรค ในการบำบัดผู้ป่วยวัณโรคสูตรระยะสั้นอย่างจริงจัง ผู้วิจัยจึงเกิดแนวคิดที่จะติดตามผลของระดับเอนไซม์ออลานินทรานซอมีเนส ก่อนได้รับการบำบัดด้วยขาด้านวัณโรคระบบสูตรระยะสั้นและระหว่างการบำบัดด้วยยานี้

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ขาด้านวัณโรคสูตรระยะสั้น ช่วงอายุระหว่าง 15 ถึง 45 ปี โดยอาศัยระดับเอนไซม์ออลานินทรานซอมีเนสเป็นพารามิเตอร์สำหรับบ่งชี้พยาธิสภาพของเซลล์ตับ เป้าหมายเพื่อพัฒนาระบบการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ขาด้านวัณโรค การพัฒนาให้มีรูปแบบการดูแลผู้ป่วยในระหว่างการรักษาให้เป็นไปอย่างเหมาะสม และตามควรโดยมีค่าใช้จ่ายเท่าที่จำเป็น(เนื่องมาจากการเพิ่มค่าใช้จ่ายการตรวจทางห้องปฏิบัติการหากมีการตรวจเพิ่มเติมจากการปฏิบัติในปัจจุบัน)ที่จะได้ประโยชน์ต่อผู้ป่วย ให้ผู้ป่วยมีความเข้าใจในแบบแผนการรักษา ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น และความร่วมมือของผู้ป่วยเพื่อให้ได้ผลในการบำบัดโรควัณโรค ผลสุดท้ายเพื่อให้ผู้ป่วยและบุคลากรสาธารณสุขที่เกี่ยวข้องได้ตระหนักถึงความเป็นไปได้ของการเกิดพิษ

ต่อต้านจากทางด้านวัณโรค พารามิเตอร์ของผู้ป่วยที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการเปลี่ยนแปลงของค่าอลานีนทรานซามิเนส เพื่อประกอบการตัดสินใจเมื่อผู้ป่วยมีความผิดปกติเกิดขึ้น

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อหาความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงค่าเอนไซม์อลานีนทรานซามิเนสกับการเกิดพิษต่อต้านจากทางด้านวัณโรคในการบำบัดผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับยาสูตรระยะสั้น

วัตถุประสงค์เฉพาะ

- เพื่อหาความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงค่าเอนไซม์อลานีนทรานซามิเนส กับอาการทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับพิษต่อต้าน เช่น อาการคลื่นไส้ เป็นคลื่นในระหว่างการให้ยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับยาสูตรระยะสั้น
- เพื่อหาปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อต้านในระหว่างการให้ยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยรายใหม่ที่รับยาสูตรระยะสั้น

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทำให้ทราบถึงพารามิเตอร์ที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อต้านในระหว่างการให้ยาต้านวัณโรครายใหม่สูตรระยะสั้น
2. เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาการให้ยาให้มีความเหมาะสมผลและป้องกันความรุนแรงจากภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการให้ยาต้านวัณโรค ทั้งในผู้ที่ไม่มีภูมิไวรับและผู้ที่ภูมิไวรับต่อการเกิดพิษต่อต้าน
3. เพื่อให้เกิดความมั่นใจว่าผู้ป่วยมิได้มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อต้านจากยาที่ใช้บำบัดวัณโรค โดยไม่ต้องมีผลการตรวจระดับเอนไซม์ดังกล่าวในห้องปฏิบัติการ ซึ่งเป็นการเพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาโดยไม่จำเป็น

รูปที่ 4 แสดงแนวทางการดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนต่อตับจากขาดวิตามินโรค(นิธิพัฒน์,2540)

