

การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรคในผู้ป่วยใน
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



นายวิศาล สุทธิพัฒนางกูร

สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

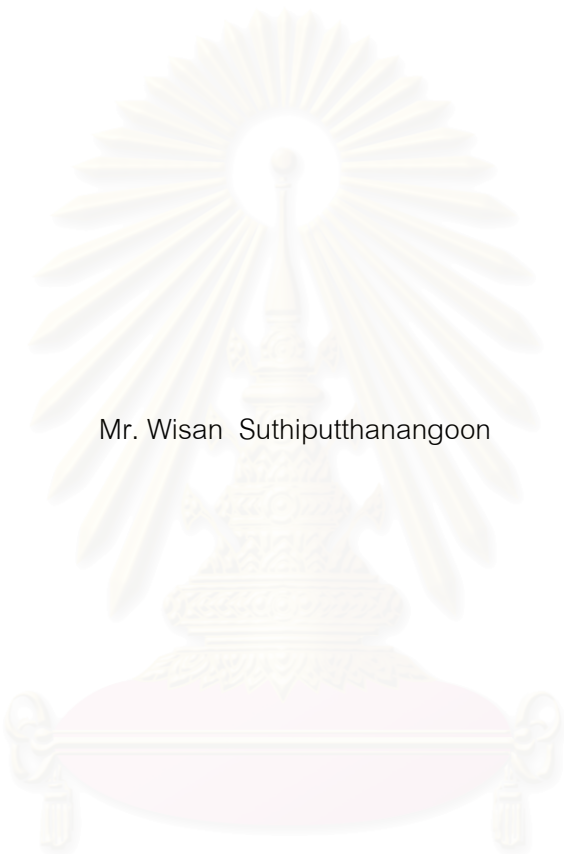
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2544

ISBN 974-03-1677-8

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ANTITUBERCULOSIS DRUGS-INDUCED HEPATOTOXICITY IN INPATIENTS
AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL



Mr. Wisan Suthiputthanagoon

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2001

ISBN 974-03-1677-8

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสในผู้ป่วยใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
โดย	นายวิศาล สุทธิพัฒนางกูร
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สารีณี กฤตยานันต์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.รุ่งเพชร สกุลบำรุงศิลป์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็น
ส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

----- คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ ดร.บุญยงค์ ตันติสิระ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

----- ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ เหวดดี ธรรมอุปกกรณ์)

----- อาจารย์ที่ปรึกษา
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สารีณี กฤตยานันต์)

----- อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.รุ่งเพชร สกุลบำรุงศิลป์)

----- กรรมการ
(อาจารย์ ดร.สุรีย์ เจียรณมงคล)

วิศาล สุทธิพัฒนางกูร: การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยใน โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ (ANTITUBERCULOSIS DRUGS - INDUCED HEPATOTOXICITY IN INPATIENTS AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL) อ.ที่ปรึกษา: ผศ.สาริณีย์ กฤตยานันต์, อ.ที่ปรึกษาร่วม: ผศ.ดร.รุ่งเพชร สกุลบำรุงศิลป์, 94 หน้า. ISBN 974-03-1677-8

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบ unmatched case - control มีวัตถุประสงค์เพื่อหาอัตราและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ใช้ยาต้านวัณโรค 3 ชนิด คือ isoniazid, rifampicin และ/ หรือ pyrazinamide โดยเก็บข้อมูลย้อนหลัง จากแฟ้มประวัติผู้ป่วย ระยะเวลา 3 ปี ระหว่างปี พ.ศ.2541-2543

มีผู้ป่วย 664 ราย จากผู้ป่วยในวัณโรค 1,062 ราย ที่เข้าเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย พบเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค 61 ราย (ร้อยละ 9.2) เป็นเพศชาย 42 ราย (ร้อยละ 68.9) เพศหญิง 19 ราย (ร้อยละ 31.1) อายุเฉลี่ยของผู้ที่เกิดพิษต่อตับ 48.3 ± 20.7 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยในการเริ่มเกิดพิษต่อตับ 20.92 ± 18.51 วัน และค่าการทำงานของตับกลับเป็นปกติหลังหยุดยาภายใน 18.7 ± 14.1 วัน พบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ 6 ปัจจัย ได้แก่ ผู้ป่วยมีอายุ ≥ 35 ปี [odds ratio (OR) = 2.5, 95% confidence interval (CI) = 1.33-4.85] มีระดับ albumin < 3.5 กรัมต่อลิตร (OR = 3.1, 95% CI = 1.01-9.22) มีโรคเรื้อรังตั้ง ≥ 2 โรค (OR = 2.4, 95% CI = 1.09-5.48) ได้ยาที่มีรายงานว่าเกิดพิษต่อตับร่วมด้วย ≥ 1 ชนิด (OR = 2.2, 95% CI = 1.16-4.03) ได้รับ rifampicin เกินขนาดปกติ (OR = 2.0, 95% CI = 1.04-3.95) และได้รับ pyrazinamide เกินขนาดปกติ (OR = 4.0, 95% CI = 1.04-15.71)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เภสัชกรรมลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิกลายมืออาจารย์ที่ปรึกษา

ปีการศึกษา 2544ลายมืออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

4376618933 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORD: ANTITUBERCULOSIS DRUGS/ HEPATOTOXICITY/ INPATIENTS/ RISK FACTORS

WISAN SUTHIPUTTHANANGOON: ANTITUBERCULOSIS DRUGS - INDUCED
HEPATOTOXICITY IN INPATIENTS AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL.

THESIS ADVISOR: ASST. PROF. SARINEE KRITTIYANUNT, THESIS COADVISOR:

ASST. PROF. RUNGPECH SAKULBAMRUNGSIL.Ph.D. 94 pp. ISBN 974-03-1677-8

The purpose of this retrospective - analytical research, unmatched case -control was to determine the rate and risk factors of hepatotoxicity in tuberculosis inpatients at King Chulalongkorn Memorial Hospital. The patients who received three antituberculosis drugs (i.e., isoniazid, rifampicin and/or pyrazinamide) were studied. Data were collected between 1998 and 2000 from the patient charts.

Six hundred and sixty four patients were selected from 1,062 tuberculosis inpatients based on the inclusion criteria. Sixty-one patients (9.2%) were recorded as having hepatotoxicity from the drugs. Of 61 hepatotoxicity patients, 42 were male (68.9%) and 19 were female (31.1%) with the mean age \pm SD of 48.3 \pm 20.7 years. The mean \pm SD onset of hepatotoxicity was 20.92 \pm 18.51 days and liver function test returned to normal level within 18.7 \pm 14.1 days after drug discontinuation. Six risk factors were found to be associated with hepatotoxicity from antituberculosis drugs i.e., age \geq 35 years [odds ratio (OR) = 2.5, 95% confidence interval (CI) = 1.33-4.85], albumin level < 3.5 gram/ liter (OR = 3.1, 95% CI = 1.01-9.22), concomittant diseases \geq 2 (OR = 2.4, 95% CI = 1.09-5.48), concomittant use of reported hepatotoxicity drugs \geq 1 items (OR = 2.2, 95% CI = 1.16-4.03), receiving dose of rifampicin higher than normal (OR = 2.0, 95% CI = 1.04-3.95) and receiving dose of pyrazinamide higher than normal (OR = 4.0, 95% CI = 1.04-15.71).

Department Pharmacy Student's signature

Field of study Clinical Pharmacy Advisor's signature

Academic year 2001 Co-advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่อนุญาตให้เข้าศึกษาในโรงพยาบาล ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่แผนกเวชระเบียนและสถิติ เจ้าหน้าที่ห้องบัตรผู้ป่วยนอก และผู้เกี่ยวข้องทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือค้นหาแฟ้มประวัติผู้ป่วยเป็นอย่างดี

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาริณี กฤตยานันต์ และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. รุ่งเพชร สกุลบำรุงศิลป์ ที่กรุณาช่วยเหลือเป็นพิเศษ และให้คำแนะนำตลอดจนควบคุมการวิจัยอย่างใกล้ชิดมาตลอด

ขอขอบพระคุณจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ทุนอุดหนุนในการวิจัย

ขอขอบพระคุณ คุณพ่อ คุณแม่ และเพื่อนๆทุกคน ที่เป็นกำลังใจให้ผู้วิจัยเสมอมา จนทำให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงด้วยดี

และขอขอบคุณผู้ป่วยโรคไตทุกคน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญอักษรย่อ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
2 การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส.....	4
3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	19
4 ผลการวิจัย และอภิปรายผล.....	29
5 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	65
รายการอ้างอิง.....	70
ภาคผนวก	
ก. รายชื่อยาและกลุ่มยา ที่มีรายงานผลทำให้การทำงานของตับผิดปกติ.....	77
ข. ภาวะโรคเดิมของผู้ป่วย.....	79
ค. ประเภทการขึ้นทะเบียนของผู้ป่วย.....	80
ง. การจำแนกผลการรักษา.....	81
จ. ค่าการเสี่ยง.....	82

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
จ. แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย.....	83
ช. ICD-10 หมวด A15, A16, A17, A18 และ A19.....	90
ซ. ค่า odds ratio.....	91
ฅ. ค่าปกติ LFT ของห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์.....	92
ญ. ขนาดยาต้านไวรัสตามคำแนะนำของกระทรวงสาธารณสุข.....	93
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	94



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการตารางประกอบ

ตารางที่		หน้า
1	การวินิจฉัยพิษต่อตับจากยา โดยพิจารณาจากความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลา เวลาที่เริ่มเกิดอาการกับระยะเวลาใช้ยา.....	17
2	การวินิจฉัยว่าเกิดพิษต่อตับจากยา โดยพิจารณาจากการเปลี่ยนแปลงค่า การทำงานของตับหลังจากหยุดใช้ยา.....	17
3	ขั้นตอนการดำเนินงานและการเก็บรวบรวมผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยาต้านวัณโรค.....	26
4	การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อศึกษา.....	31
5	อัตราการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค.....	32
6	รายการยาที่สงสัยว่ามีผลต่อการเกิดพิษต่อตับร่วมกับยาต้านวัณโรค.....	33
7	กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค และมีการตรวจวัดค่าการทำงานของ ตับก่อนการให้ยาต้านวัณโรค.....	35
8	ข้อมูลน้ำหนัก และวันนอนโรงพยาบาล ของผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยา.....	35
9	ค่าการทำงานของตับก่อนการให้ยา และเมื่อเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค.....	36
10	ข้อมูลเพศ และช่วงอายุ ของผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยา.....	37
11	ข้อมูลประวัติการเป็นวัณโรค การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี และการดื่มแอลกอฮอล์.....	38
12	ภาวะโรคเรื้อรัง และการใช้ยาอื่นๆ ที่มีรายงานว่าทำให้การทำงานของตับผิดปกติ.....	39
13	ประเภทวัณโรค ในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค.....	40
14	ประเภทการขึ้นทะเบียนผู้ป่วย ของผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ให้ผลเสมหะบวก.....	41
15	การวินิจฉัยของแพทย์ว่าอาจเกิดเชื้อวัณโรคคือยาหลายขนาน.....	41
16	สูตรการให้ยาต้านวัณโรคก่อนการเกิดพิษต่อตับ.....	42
17	ขนาดการใช้ยาต้านวัณโรคตามเกณฑ์แนวทางการควบคุมวัณโรคแห่งชาติ.....	43
18	กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค แบ่งตามค่าการทำงานของตับ ที่เพิ่มขึ้น.....	44
19	ประเภทการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค จำแนกตามผลทางพยาธิวิทยาโดย อาศัยค่า AST และ alkaline phosphatase.....	46
20	อาการดีซ่าน และอาการไม่พึงประสงค์อื่น ระหว่างการให้ยาต้านวัณโรค ในผู้ป่วย ที่เกิดพิษต่อตับ.....	46
21	ระยะเวลาในการเกิดพิษต่อตับ แบ่งตามความสัมพันธ์ ระหว่างระยะเวลาที่ค่าการ ทำงานของตับผิดปกติ กับระยะเวลาที่ใช้ยาและค่าการทำงานของตับเป็นปกติหลังการ	

ตารางที่	หน้า
หยุดยาด้านวัณโรค.....	47
22 การให้การรักษาเมื่อเกิดพิษต่อตับจากยาด้านวัณโรค.....	48
23 การให้ยาด้านวัณโรคซ้ำ.....	49
24 ระยะเวลาที่ค่าการทำงานของตับกลับเป็นปกติเมื่อหยุดและไม่หยุดยาด้านวัณโรค.....	49
25 ข้อมูลเพศ อายุ การดื่มแอลกอฮอล์ และการติดเชื้อไวรัสเฮปไอวี ในผู้ป่วยที่ ให้ยาด้านวัณโรคซ้ำ 22 ราย.....	50
26 ค่าการทำงานของตับในผู้ป่วยที่มีการให้ยาซ้ำ.....	50
27 ค่าการทำงานของตับในผู้ป่วยที่ไม่หยุดยาด้านวัณโรคหลังเกิดพิษต่อตับ.....	51
28 การตรวจค่าการทำงานของตับก่อนการให้ยาด้านวัณโรคในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม.....	52
29 ค่าการทำงานของตับก่อนการให้ยาด้านวัณโรค ในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบ กับกลุ่มศึกษา.....	53
30 ข้อมูลอายุ น้ำหนัก และวันนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบ กับกลุ่มศึกษา.....	54
31 ผลของอายุ และเพศ ต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาด้านวัณโรค.....	55
32 ผลของ การดื่มแอลกอฮอล์ การติดเชื้อไวรัสเฮปไอวี และการมีค่า albumin ต่ำกว่า 3.5 กรัมต่อลิตร.....	56
33 ผลของการใช้ยาอื่นที่มีรายงานพิษต่อตับ การมีโรคเรื้อรังอื่นร่วมด้วย และการได้ยาเกินขนาดแนะนำของกระทรวงสาธารณสุข.....	59
34 ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาด้านวัณโรค และมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ ร่วมกัน โดยเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลแตกต่างทางสถิติ 6 ปัจจัย.....	60
35 ผลของปัจจัยเสี่ยงร่วมต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาด้านวัณโรค โดยเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลแตกต่างทางสถิติ 6 ปัจจัย.....	61
36 ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาด้านวัณโรค และมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ ร่วมกัน โดยเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลแตกต่างทางสถิติ 6 ปัจจัย และไม่แตกต่าง ทางสถิติ 4 ปัจจัย.....	62
37 ผลของปัจจัยเสี่ยงร่วมต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาด้านวัณโรค โดยเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลแตกต่าง และไม่แตกต่างทางสถิติรวม 10 ปัจจัย.....	63
38 ผลการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและควบคุม.....	64

รายการอักษรย่อ

AFB	=	acid fast bacilli
ALT	=	serum alanine aminotransferase
AP	=	alkaline phosphatase
AST	=	serum aspartate aminotransferase
CI	=	confidence interval
CYP 450	=	cytochrome P 450
DB	=	direct bilirubin
E	=	ethambutol
H	=	isoniazid
HIV	=	human immunodeficiency virus
g/ L	=	gram/ liter
Kg	=	kilogram
LFT	=	liver function test
mg	=	milligram
mg/ dL	=	milligram/ deciliter
O	=	ofloxacin
OR	=	odds ratio
R	=	rifampicin
S	=	streptomycin
SD	=	standard deviation
TB	=	tuberculosis
Z	=	pyrazinamide

บทที่ 1

บทนำ

วัณโรค (tuberculosis) เป็นโรคติดเชื้อที่เป็นปัญหาสำคัญที่สุดโรคหนึ่งในปัจจุบัน¹ จากการสำรวจผู้ป่วยทั่วโลกขององค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ.2538 พบผู้ป่วยใหม่สูงถึง 9 ล้านคน และตายประมาณ 3 ล้านคน โดยการตายส่วนใหญ่ร้อยละ 95 เกิดขึ้นในประเทศกำลังพัฒนา² ปัญหาการกลับมาแพร่ระบาดอีกครั้งของเชื้อวัณโรคเริ่มตั้งแต่ พ.ศ.2523³ ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการระบาดของเชื้อไวรัสเอดส์ และการอพยพย้ายถิ่นของประชากรจากพื้นที่ที่มีการระบาดของโรคสูงไปยังพื้นที่ที่มีการระบาดต่ำ⁴⁻⁵ สำหรับสถานการณ์ในประเทศไทย พ.ศ.2540 พบอัตราการติดเชื้อวัณโรคประมาณร้อยละ 1.4 เป็นผู้ป่วยใหม่ประมาณ 100,000 คน และพบว่าการแพร่ระบาดที่เพิ่มขึ้นของโรคเอดส์ทำให้สถานการณ์ของวัณโรคเลวร้ายลง⁶

การดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคเป็นเรื่องที่ซับซ้อนในทางปฏิบัติ เนื่องจากเป็นโรคเรื้อรัง ต้องมีการใช้ยาาร่วมกันหลายชนิดเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อ ใ้ระยะเวลาในการรักษานาน ปัญหาที่สำคัญคือ ผู้ป่วยไม่มารับการรักษาจนครบแผนการรักษา หรือไม่สามารถเข้าตามสั่ง รวมทั้งสาเหตุสำคัญ คือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reactions, ADRs)⁷

ยาต้านวัณโรคที่นิยมใช้ในแผนการรักษา ได้แก่ isoniazid, rifampicin โดยใช้ร่วมกันในระบบยาระยะสั้น (short course therapy) เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อได้สูง แต่ปัญหาสำคัญที่เกิดขึ้นคือ การเกิดพิษต่อตับ (hepatotoxicity)⁸ ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด⁹⁻¹⁰ และเป็นชนิดรุนแรง (major adverse effect)¹¹ อาจทำให้ผู้ป่วยบางรายต้องหยุดใช้ยา ส่งผลให้ไม่สามารถทำการรักษาได้จนครบตามแผนการรักษาของแพทย์ เป็นปัญหาในการติดตามดูแล และการแพร่เชื้อมีความเสี่ยงต่อการเกิดปัญหาเชื้อวัณโรคดื้อยา¹² พิษต่อตับที่เกิดขึ้นทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 4-12¹³ สำหรับการให้ pyrazinamide ร่วมกับ isoniazid และ rifampicin มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับเพิ่มขึ้น โดยกลไกที่เกิดขึ้นไม่ทราบแน่ชัด¹⁴⁻¹⁵ แต่บางรายงานพบว่า pyrazinamide ไม่มีผลทำให้อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับเพิ่มขึ้น¹⁶

อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค isoniazid ร่วมกับ rifampicin พบร้อยละ 3 ในประเทศสหรัฐอเมริกา และร้อยละ 4 ในประเทศสหราชอาณาจักร¹⁷ ส่วนในประเทศไทยมีรายงานจากการติดตามของศูนย์ติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ปี พ.ศ.2539 รายงานผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับ

จากยาต้านวัณโรคโดยวิธี spontaneous report of adverse drug reactions พบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ที่มีได้รวม streptomycin ตั้งแต่ปี พ.ศ.2526–2539 ประมาณร้อยละ 7.9-19.9 ซึ่งยาที่มีรายงานว่าทำให้เกิดพิษต่อตับสูงสุดได้แก่ isoniazid¹⁸ และมีรายงานอัตราการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค 3 ชนิด ได้แก่ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide ในผู้ป่วยในวัณโรค โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า พ.ศ.2543 พบร้อยละ 10.7¹⁹

การศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคยังมีการศึกษาไม่มากนัก และส่วนใหญ่มีข้อมูลเฉพาะในต่างประเทศ โดยมีได้มีการศึกษาในผู้ป่วยวัณโรคคนไทย เช่น มีการศึกษาถึงผลของ อายุของผู้ป่วย²⁰⁻²¹ การดื่มแอลกอฮอล์ ความรุนแรงของโรค²² และการมีโรคเอดส์ร่วมด้วย²³ รวมทั้งการได้รับยาอื่นร่วมที่อาจเกิดอันตรกิริยาของยา (drug-drug interaction)²⁴ จนอาจเพิ่มการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ยังไม่มีการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่อาจทำให้เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค เช่น การได้รับยาเกินขนาดมาตรฐาน หรือการมีโรคอื่นร่วมด้วย เป็นต้น

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง ชนิด unmatched case-control เพื่อศึกษาอัตราการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคและปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยในวัณโรค ได้แก่ ปัจจัยเสี่ยงที่เคยมีการศึกษาไว้แล้ว (เพศ อายุ การดื่มแอลกอฮอล์ การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี และมีระดับ albumin ต่ำ) และปัจจัยเสี่ยงที่ยังไม่มีการศึกษา (มีโรคอื่นร่วม ได้ยาอื่นร่วม และการได้ยาเกินขนาด) โดยทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นระยะเวลา 3 ปี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2541 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2543 ข้อมูลที่ได้จะช่วยการติดตามดูแลผู้ป่วยวัณโรค เพื่อป้องกันหรือลดความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ และเป็นแนวทางในการศึกษาสาเหตุเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาอัตราการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ในผู้ป่วยในวัณโรค
2. เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ในผู้ป่วยในวัณโรค

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบอัตราการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ในผู้ป่วยในวัณโรค
2. ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ในผู้ป่วยในวัณโรค

เพื่อเป็นแนวทางในการวางแผนการดูแลผู้ป่วย และป้องกันมิให้เกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้าน
ไวรัสโรค

3. ทราบรูปแบบการให้ยาต้านไวรัสโรคในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค
4. เป็นฐานข้อมูลสำหรับการปฏิบัติด้านการรักษาผู้ป่วยไวรัสโรคและอาการไม่พึงประสงค์
ต่อตับในงานบริบาลทางเภสัชกรรม



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

- 2.1 อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
- 2.2 ประเภทการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
- 2.3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
- 2.4 กลไกการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
- 2.5 การวินิจฉัยการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
- 2.6 การจัดการปัญหาการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
- 2.7 การป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ยาที่ได้รับเข้าสู่ร่างกายส่วนมากจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็นยาหรือสารตัวใหม่ที่มีคุณสมบัติเหมือนเดิมหรือแตกต่างจากเดิม เช่น มีการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาดีขึ้น หรือได้สารใหม่ที่เป็นพิษต่อร่างกาย ยาและสารเคมีบางชนิดถูกเปลี่ยนแปลงเป็นสารที่ทำให้เกิดพิษต่อตับ (toxic metabolites) การเกิดพิษจากยาบางชนิดขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ (dose-dependent drugs) ในขณะที่บางชนิดไม่ขึ้นกับขนาดของยา (dose-independent drugs)²⁵ สารพิษที่เกิดจากการเปลี่ยนรูปของยาที่ตับอาจมีผลให้เนื้อตับได้รับอันตราย โดยขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง เช่น ความแตกต่างทางพันธุกรรมของผู้ป่วย อาหารที่ได้รับ อายุ เป็นต้น ดังนั้นผู้ป่วยแต่ละรายจึงมีการตอบสนองต่อการเกิดพิษต่อตับในยาแต่ละชนิดแตกต่างกัน

ยาต้านวัณโรคที่ใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide นิยมให้ร่วมกันในระบบยาระยะสั้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการทำลายเชื้อวัณโรค แต่ปัญหาจากการใช้ยาคือ อาจทำให้เกิดพิษต่อตับ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ Zierski และ Bek⁹ ทำการวิจัยในผู้ป่วยวัณโรคปอดจำนวน 530 ราย ที่มีการใช้ยาต้านวัณโรคทั้งสามชนิด เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าการเกิดพิษต่อตับเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยา ที่พบในอัตราสูงที่สุดคือร้อยละ 9 ของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นทั้งหมด นอกจากนี้ยังพบว่า isoniazid และ rifampicin ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดการรักษาถึงร้อยละ 1.2

2.1 อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ยา isoniazid ทำให้เกิดพิษต่อตับในอัตราที่ค่อนข้างต่ำ เช่น การใช้ isoniazid ชนิดเดี่ยว เพื่อป้องกันการเกิดวัณโรค ในผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบทูเบอร์คูลิน (tuberculin test) เป็นบวก แม้ว่ามีการวิจัยในช่วงแรกพบอัตราการเกิดพิษค่อนข้างสูง เช่น การศึกษาของ Scharer และ Smith¹⁵ ค.ศ.1969 วิจัยเป็นระยะเวลา 19 ปี พบอุบัติการณ์ความผิดปกติของตับจากยา isoniazid ร้อยละ 10.3 ขณะที่การศึกษาช่วงหลังพบอัตราการเกิดพิษต่อตับค่อนข้างต่ำ เช่น การศึกษาของ Nylon, Golberg และ Bukin²⁶ โดยทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective cohort study) ในคลินิกวัณโรค จากผู้ป่วยจำนวน 11,441 ราย พบเพียง 11 ราย เกิดพิษต่อตับจากยา หรือคิดเป็นร้อยละ 0.10 เช่นเดียวกับการวิจัยของ the United State Public Health Service²⁷ ซึ่งเป็น การวิจัยแบบรวมศูนย์ในผู้ป่วย 13,838 ราย พบอัตราการเกิดพิษต่อตับจากยาร้อยละ 1.2 การศึกษาของ Domenick และคณะ²⁸ ในผู้ป่วย 415 ราย ผลการวิจัยพบว่าไม่มีผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อ ตับจากยา isoniazid มีเพียงร้อยละ 6.9 ที่มีค่าการทำงานของตับ (liver function test: LFT) เปลี่ยนแปลงโดยไม่มีอาการแสดงทางคลินิก

การใช้ isoniazid ร่วมกับ rifampicin ทำให้อัตราการเกิดพิษต่อตับสูงขึ้น และมีความรุนแรงมากกว่าการได้รับยาชนิดเดี่ยว¹⁴ Parthasarathy และคณะ²⁹ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคจำนวน 1,686 ราย ที่ใช้ isoniazid ร่วมกับ rifampicin พบอัตราการเกิดพิษต่อตับสูงถึงร้อยละ 16-39 เช่นเดียวกับการศึกษาของ Lesobre และคณะ¹⁵ ที่พบผู้ป่วยเกิดภาวะดีซ่าน (jaundice) จำนวน 12 ราย และเสียชีวิต 4 ราย จาก 50 ราย ที่ใช้ isoniazid ร่วมกับ rifampicin และมีบางการวิจัย ศึกษาผลของการให้ยาทั้งสองร่วมกัน พบอัตราการเกิดพิษต่อตับสูงถึงร้อยละ 35 ขณะที่พบร้อยละ 10 เมื่อใช้ isoniazid เดี่ยวๆ¹⁴ นอกจากนี้พบว่าระยะเวลาในการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณ โรคมักเกิดในช่วงแรกของการให้ยา โดยเฉพาะในช่วงสองเดือนแรกของการรักษา⁹

การศึกษาในประเทศไทย วิศาล สุทธิพัฒนางกูร¹⁹ พบอัตราการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ ยาต้านวัณโรค isoniazid ร่วมกับ rifampicin และ pyrazinamide ในผู้ป่วยในโรงพยาบาล พระมงกุฎเกล้า ร้อยละ 10.7

อัตราการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ rifampicin พบค่อนข้างต่ำเช่นเดียวกับการให้ isoniazid เดี่ยวๆ คือประมาณร้อยละ 1-4 โดยอัตราการเกิดพิษต่อตับสูงขึ้นเมื่อมีการใช้ยาร่วมกับ isoniazid⁸ Steele, Burk และ DesPresz¹⁵ ทำการวิจัยแบบ meta analysis ศึกษาอุบัติการณ์การ เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ระหว่างปี ค.ศ.1966-1989 พบการใช้ rifampicin เดี่ยวๆ มีอัตรา การเกิดพิษต่อตับเป็นร้อยละ 1.1 ใกล้เคียงกับการใช้ isoniazid ชนิดเดี่ยวที่พบร้อยละ 1.6 ขณะที่ ถ้าให้ยาทั้งสองร่วมกันพบสูงถึงร้อยละ 2.73

ยา pyrazinamide เป็นยาต้านวัณโรคที่ทำให้เกิดพิษต่อตับได้เช่นเดียวกับ isoniazid และ rifampicin แม้มีรายงานว่าการใช้ pyrazinamide ในสูตรยาต้านวัณโรคร่วมกับ isoniazid และ rifampicin ไม่ทำให้ความเสี่ยงต่อการทำงานของตับผิดปกติเพิ่มขึ้น^{16, 29} แต่บางการวิจัยพบว่า การใช้ pyrazinamide ร่วมด้วยทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับสูงขึ้น เช่นเดียวกับการศึกษาของ Pande และคณะ²² พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคที่มี pyrazinamide ร่วมกับ isoniazid และ rifampicin มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคโดยไม่มี pyrazinamide เป็น 5.03 เท่า (95% CI (confidence interval) = 2.99-8.47)

2.2 ประเภทการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

เมแทบอลิซึมของยาเป็นผลจากปฏิกิริยาทางเคมีในร่างกาย เช่น ปฏิกิริยา oxidation, reduction, conjugation เป็นต้น ทำให้ยามีคุณสมบัติบางอย่างเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม เช่น มีการละลาย และการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาดีขึ้น หรือมีความเป็นพิษเพิ่มขึ้น เป็นต้น โดยทั่วไปแล้ว เมแทบอลิซึมของยาหรือสารเคมีแบ่งออกเป็น 2 ประเภทหลัก³⁰ ดังนี้

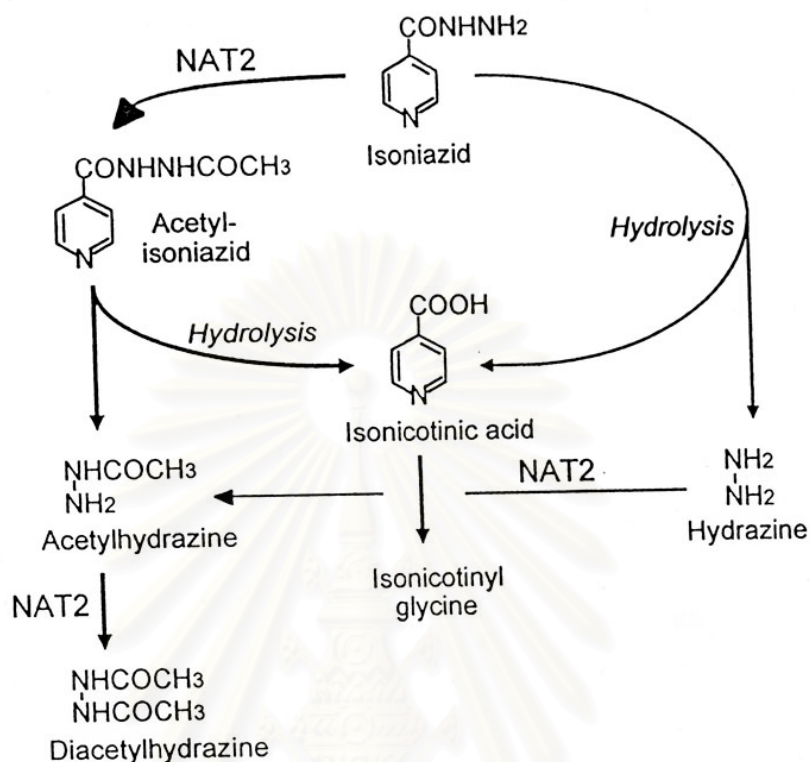
1. Phase I reactions เป็นปฏิกิริยาทำให้ยามีคุณสมบัติทางการละลายดีขึ้น เช่น ปฏิกิริยา oxidation, reduction, hydrolysis เป็นต้น

2. Phase II reactions เป็นปฏิกิริยาที่สืบเนื่องมาจากระยะแรก ขั้นตอนนี้จะได้ด้วยยาที่มีการละลายเพิ่มขึ้น โดยจับกับสารประกอบบางอย่างในร่างกาย เช่น กลูโคส (glucose) ไกลซีน (glycine) เป็นต้น แล้วมีการขับออกทางน้ำดีหรือทางปัสสาวะ เช่น ปฏิกิริยา conjugation

วิถีเมแทบอลิซึมของ isoniazid ผ่านปฏิกิริยาทั้งสองประเภทหลัก โดยอาศัยการทำงานของระบบเอนไซม์ N-acetyltransferase 2 (NAT 2) ทำให้ได้เมแทบอลิท์ (metabolites) ที่ละลายน้ำได้ ไม่เป็นพิษ และถูกขจัดออกจากร่างกาย ได้แก่ diacetylhydrazine รวมทั้งได้เมแทบอลิท์บางชนิดที่เป็นพิษต่อตับ ได้แก่ acetylhydrazine และ hydrazine ดังรูปที่ 1

เมแทบอลิซึมของ rifampicin ใช้ปฏิกิริยา deacetylation ทำให้ได้ยาที่มีการละลายที่ดีขึ้น และขจัดออกทางน้ำดี ขณะที่ pyrazinamide ถูกเปลี่ยนเป็น pyrazinoic acid อาศัยการทำงานของเอนไซม์ microsomal pyrazinamide deaminidase และเปลี่ยนเป็น 5-hydroxy pyrazinoic acid จากเอนไซม์ xanthine oxidase¹⁰

ยาที่ทำให้เกิดพิษต่อตับส่วนใหญ่มีผลทำให้เซลล์ตับตายเฉพาะส่วน (hepatocytes necrosis) ขณะที่ยาบางชนิดมีผลต่อท่อน้ำดี หรือบริเวณ canaliculi ทำให้เกิดภาวะน้ำดีคั่ง (cholestasis) โดยไม่มีผลต่อเซลล์ตับ ถ้าจำแนกผลตามพยาธิวิทยาสามารถแบ่งยาที่เกิดพิษต่อตับเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ ยาที่มีผลต่อเนื้อตับ ท่อน้ำดี และมีผลต่อเนื้อตับร่วมกับท่อน้ำดี²⁵



รูปที่ 1 วิธีเมแทบอลิซึมของ isoniazid³¹

ประเภทการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค จำแนกตามผลของขนาดยาต่อลักษณะการเกิดพิษ แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

1. การเกิดพิษต่อตับที่ขึ้นกับขนาดยา

ยาต้านวัณโรคที่มีลักษณะการเกิดพิษต่อตับในกลุ่มนี้ ได้แก่ pyrazinamide มีรายงานว่า การให้ยาขนาดมากกว่า 40-50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทำให้เกิดพิษต่อตับได้เพิ่มขึ้น¹⁰ ขนาดที่เหมาะสมที่ทำให้อัตราการเกิดพิษต่อตับต่ำ คือ 25-30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม³² ดังนั้นขนาดยา แนะนำให้ผู้ป่วยจึงไม่ควรเกิน 2 กรัมต่อวัน

การให้ isoniazid ขนาดสูงกว่าปกติอาจทำให้เกิดพิษต่อตับได้เช่นกัน เช่น มีรายงานกรณีศึกษาผู้ป่วย³³ 2 ราย ที่ให้ isoniazid ขนาดสูง 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อรักษาวัณโรคเยื่อหุ้มสมอง (tuberculosis meningitis) เกิดพิษต่อตับจากยา และเมื่อค่าการทำงานของตับปกติ มีการ

ให้ยากลับซ้ำ โดยปรับขนาดยาจากต่ำสุดจนได้ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน ไม่พบว่าเกิดพิษต่อตับจากการให้ isoniazid ซ้ำอีก

2. การเกิดพิษต่อตับที่ไม่ขึ้นกับขนาดยา

ลักษณะอาการของการเกิดพิษต่อตับรูปแบบนี้มีลักษณะที่แตกต่างกัน ผู้ป่วยบางรายอาจมีการเพิ่มขึ้นของค่าเอนไซม์การทำงานของตับโดยไม่มีอาการทางคลินิก หรืออาจมีอาการที่รุนแรงร่วมด้วย บางครั้งอาจพบค่าการทำงานของตับสูงผิดปกติ และลดลงสู่ปกติโดยไม่มีการหยุดยา ขณะที่ผู้ป่วยบางรายมีอาการพิษเพิ่มขึ้นถ้าไม่หยุดยา ผลที่เกิดขึ้นไม่สามารถอธิบายได้อย่างชัดเจน มีหลายปัจจัยมาเกี่ยวข้อง เช่น ความแตกต่างทางพันธุกรรม อายุ เพศ เป็นต้น สามารถพบได้จาก isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคที่ไม่ขึ้นกับขนาดยา ถ้าแบ่งตามลักษณะทางพยาธิวิทยา มีรายงานดังนี้

- เซลล์ตับตายเฉพาะส่วน ผู้ป่วยจะมีระดับเอนไซม์ ALT (serum alanine aminotransferase) สูงมากกว่าค่าปกติ 200 เท่า ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจะมีภาวะดีซ่าน หรือมีค่า protrombin time สูงกว่าปกติร่วมด้วย พบได้ใน isoniazid³⁴

- ตับอักเสบเฉียบพลัน (acute hepatitis) มีการอักเสบของเซลล์ตับบริเวณเนื้อตับ และมักกลับสู่ภาวะปกติได้ แต่ถ้าเป็นรุนแรงอาจมีการตายของเซลล์ตับ ยาที่มีรายงานได้แก่ isoniazid และ rifampicin^{25, 34} โดยอาจมีอัตราเพิ่มขึ้นถ้าใช้ยาทั้งสองร่วมกัน ขณะที่ pyrazinamide มีรายงานว่าทำให้เกิดตับอักเสบเฉียบพลันได้เช่นกัน^{32, 35-36}

- ภาวะน้ำดีคั่ง เป็นความผิดปกติเกิดขึ้นที่ตับ ทำให้มีการอุดตันของทางเดินน้ำดี และค่าเอนไซม์ alkaline phosphatase สูงขึ้นมาก ยาที่มีรายงานคือ rifampicin⁸

2.3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

เมแทบอลิซึมของยาต้านวัณโรคมีกระบวนการที่ซับซ้อน ปัจจัยหลายอย่างส่งผลให้เกิดความเป็นพิษต่อตับ โดยอาจรบกวนวิถีเมแทบอลิซึมของยา แบ่งได้เป็นดังนี้

อายุ

ผู้ป่วยสูงอายุมีแนวโน้มต่อการเกิดพิษต่อตับได้มากกว่าปกติ Brande และคณะ²¹ เปรียบเทียบผลของของอายุต่อการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ได้รับ isoniazid และ rifampicin ระหว่าง ค.ศ.1980 -1985 แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มอายุ ได้แก่ ผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่า 60 ปี

และมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี มีค่าการทำงานของตับสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลที่เกิดขึ้นอาจเนื่องมาจากเมแทบอลิซึมที่ต่ำของผู้ป่วยสูงอายุลดลงก็เป็นได้ แม้มีบางผลการวิจัยพบว่าค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้สูงอายุไม่มีความแตกต่างกับกลุ่มอายุอื่นๆ Farah และคณะ³⁷ พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี มีค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ isoniazid ได้แก่ plasma elimination half-life พื้นที่ใต้เส้นโค้ง (area under the curve: AUC) และ plasma total clearance ไม่แตกต่างจากคนที่มีอายุต่ำกว่า 60 ปี

เพศ

เพศหญิงมีความไวต่อการเกิดพิษต่อตับมากกว่าเพศชาย³⁴ Nolan, Goldberg และ Bukin²⁶ ศึกษาผลของ isoniazid เพื่อป้องกันการเกิดวัณโรคในผู้ป่วยที่มีผลทูเบอร์คูลินเป็นบวก ระยะเวลา 6 ปี พบเพศหญิงมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับจาก isoniazid มากกว่าเพศชาย แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($\chi^2=3.28, p= 0.07$)

พันธุกรรม

ปัจจัยด้านพันธุกรรมทำให้ผู้ป่วยมีการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคแตกต่างกัน เนื่องจากเอนไซม์ถูกกำหนดโดยอิทธิพลของพันธุกรรม การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า ผู้ป่วยประเภท acetylator แตกต่างกันมีผลทำให้การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคไม่เหมือนกัน บางการวิจัยพบว่าผู้ป่วยประเภท fast acetylator มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับมากกว่าผู้ป่วยประเภท slow acetylator³⁸ ขณะที่การศึกษาระยะหลังพบว่าผู้ป่วย slow acetylator มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับมากกว่า^{22, 31}

การได้รับยาร่วมกันหลายขนาน (multidrug regimens)

ผู้ป่วยที่ได้ยาหลายชนิดร่วมกัน มีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคได้มากกว่าปกติ อาจเกิดจากการกระตุ้นของยาตัวหนึ่งผ่านระบบเอนไซม์ cytochrome P 450 (CYP 450) ได้สารที่มีพิษต่อตับ Steele, Burk และ DesPrez¹⁵ พบว่าการให้ isoniazid ชนิดเดียวมีอัตราเกิดการเกิดพิษต่อตับเป็นร้อยละ 1.6 แต่ถ้าให้ร่วมกับ rifampicin มีอัตราสูงขึ้นเป็นร้อยละ 2.55 ซึ่งผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นๆ ที่มีไซยาต้านวัณโรค และมีรายงานความเป็นพิษร่วมด้วย อาจทำให้มีโอกาสเกิดความเป็นพิษต่อตับสูงขึ้น เช่น มีรายงานพิษต่อตับในผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยา acetaminophen ขนาด 3.25 กรัม ต่อวัน³⁹ ผลที่เกิดขึ้นอาจเกิดจาก isoniazid กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP 450 ทำให้เพิ่มเมแทบอลิซึมของ acetaminophen จนเกิดพิษต่อตับ

การดื่มแอลกอฮอล์

การดื่มแอลกอฮอล์เป็นระยะเวลาานอาจกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP 450 ทำให้เพิ่มสารที่เป็นพิษต่อตับหรือทำให้ปริมาณของ glutathione ซึ่งเป็นสารกำจัดพิษลดลงก็เป็นได้⁴⁰ Pande และคณะ²² ศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคโดยเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วย 86 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ พบผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์มากกว่า 48 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลาานกว่า 1 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ดื่มแอลกอฮอล์ 4.76 เท่า ($\chi^2=20.4$, 95% CI = 2.25-10.05)

ภาวะทุโภชนาการ

ภาวะทุโภชนาการเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เพิ่มอัตราการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค มีรายงานว่าเด็กที่มีภาวะทุโภชนาการ และได้รับ isoniazid ร่วมกับ rifampicin เกิดพิษต่อตับจากยาได้มากกว่าเด็กปกติ 3 เท่า²²

Pande และคณะ²² ศึกษาผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับ 86 ราย ส่วนใหญ่มีระดับ albumin ก่อนการให้ยาต้านวัณโรคต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่เกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ประวัติการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ผู้ป่วยที่เข้ายาด้านวัณโรคและเกิดภาวะตับอักเสบบีเฉียบพลัน ผลที่เกิดขึ้นอาจเกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีโดยเฉพาะเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี^{14, 41} ดังนั้นการยืนยันผลทางห้องปฏิบัติการจะช่วยแยกสาเหตุการเกิดพิษต่อตับว่าเกิดจากยา หรือภาวะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ผู้ป่วยที่เป็นพาหะของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เช่น ผู้ป่วยที่เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B virus carriers) ทำให้เกิดพิษต่อตับได้มากกว่าผู้ป่วยปกติ²⁴

Wong และคณะ¹¹ วิจัยผู้ป่วยวัณโรค 324 ราย พบผู้ป่วยที่เป็นพาหะของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มีอัตราการเพิ่มขึ้นของค่าการทำงานของตับเป็นร้อยละ 23.2 ขณะที่ผู้ป่วยปกติพบร้อยละ 6.5 สอดคล้องกับการศึกษาของ Ungo และคณะ²⁰ ที่พบว่าผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคเป็น 4 เท่าของคนปกติ (95%CI=1.10-19.54, p=0.04)

การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีมีระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายลดลง และมีค่าการทำงานของตับสูงขึ้นได้มากกว่าผู้ป่วยปกติ⁴² ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคเพิ่มขึ้น Ozick และคณะ²³ วิจัยผู้ป่วย 70 ราย ที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค พบผู้ป่วยติดเชื้อไวรัส

Lauterberg และคณะ⁴⁵ ศึกษาผลความแตกต่างทางพันธุกรรม พบว่าผู้ป่วย slow acetylator เกิดพิษต่อตับได้มากกว่าผู้ป่วย fast acetylator โดยพบค่าพื้นที่ใต้เส้นโค้งของ acetylhydrazine ในผู้ป่วย slow acetylator สูงกว่าผู้ป่วย fast acetylator ขณะที่ค่าพื้นที่ใต้เส้นโค้งของ diacetylhydrazine ในผู้ป่วย fast acetylator สูงกว่าผู้ป่วย slow acetylator

การศึกษาทางคลินิกถึงความแตกต่างทางพันธุกรรมต่อผลการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค พบว่าผู้ป่วยประเภท slow acetylator มีอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับในอัตราที่สูงกว่า fast acetylator เช่น การศึกษาของ Ohno และคณะ³¹ ศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค 2 ชนิด คือ isoniazid และ rifampicin ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของ NAT 2 แตกต่างกัน ผลการศึกษาพบผู้ป่วยประเภท slow NAT 2 มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับมากกว่าผู้ป่วย fast NAT 2 ถึง 28 เท่า (95% CI = 26.0-30.0)

Parthasarathy และคณะ²⁹ พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม slow acetylator เกิดพิษต่อตับมากกว่ากลุ่ม fast acetylator เช่นเดียวกับการศึกษาของ Ohno และคณะ³¹ โดยพบอัตราการเกิดพิษต่อตับร้อยละ 11 ในผู้ป่วย slow acetylator และพบร้อยละ 1 จากผู้ป่วย fast acetylator เชื่อว่าผลที่เกิดขึ้นมาจากสารพิษ hydrazine จากการเปลี่ยนแปลงของ isoniazid โดยตรงของปฏิกิริยา hydrolysis หรืออาจเป็นผลจากการกระตุ้นระบบเอนไซม์ microsomal oxidase จาก rifampicin โดยไม่ผ่านวิถีปฏิกิริยา acetylation ทำให้ได้สาร hydrazine เพิ่มขึ้น⁴⁶ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาทางคลินิกของ Steele และคณะ¹⁵ ที่พบว่าทำให้ rifampicin ร่วมกับ isoniazid ทำให้อัตราการเกิดพิษต่อตับเพิ่มขึ้นมากกว่าเมื่อให้ยาชนิดเดียว (ร้อยละ 6.9 และ 0.2 ตามลำดับ)

ผลการศึกษาของ Raghupati Sarma และคณะ⁴³ พบการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยที่มีลักษณะพันธุกรรมแบบ slow acetylator จะเกิดมากกว่า fast acetylator ขณะที่การศึกษาระยะหลังพบว่าความแตกต่างทางพันธุกรรมไม่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค^{44, 47}

Jenner และ Ellard⁴⁴ พบว่าการให้ rifampicin ไม่มีผลต่อเมแทบอลิซึมของ isoniazid ที่เกี่ยวข้องกับการปฏิกิริยา acetylation ดังนั้นพิษต่อตับจาก rifampicin อาจเกิดจากการกระตุ้นผ่านระบบเอนไซม์ microsomal oxidase ทำให้ได้สาร hydrazine เป็นหลักโดยไม่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นผ่านปฏิกิริยา acetylation

โดยสรุปปฏิกิริยา acetylation ในวิถีเมแทบอลิซึมของ isoniazid เกี่ยวข้องกับความแตกต่างทางพันธุกรรม ผลจากหลายการศึกษาชี้ว่าผู้ป่วยที่มีลักษณะพันธุกรรมไม่เหมือนกันมีการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคแตกต่างกันเช่นกัน โดยการศึกษาในระยะแรกเชื่อว่าผู้ป่วยประเภท fast acetylator เกิดพิษต่อตับได้มากกว่าผู้ป่วย slow acetylator ส่วนการศึกษาระยะต่อมา มีแนวคิดตรงกันข้ามโดยเชื่อว่าผู้ป่วย slow acetylator เกิดพิษต่อตับได้มากกว่า

ยา pyrazinamide ถูกเปลี่ยนเป็น pyrazinoic โดย microsomal pyrazinamide deaminidase และถูกเปลี่ยนเป็น 5-hydroxy pyrazinoic acid โดย xanthine oxidase ซึ่งกลไกการเกิดพิษต่อดังนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด¹⁰

2.5 การวินิจฉัยการเกิดพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรค

การวินิจฉัยว่ายาต้านวัณโรคทำให้เกิดพิษต่อดับเป็นเรื่องที่ไม่ง่ายนัก เนื่องจากอาการพิษที่เกิดส่วนใหญ่ไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ ต้องอาศัยข้อมูลหลายด้านมาประเมิน ตัดสินใจ เพื่อยืนยันผลการเกิดพิษต่อดับจากยา ซึ่งมีดังนี้

อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติหลังจากได้รับยาส่วนใหญ่มีอาการไข้ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องมาน (ascites) หรือดีซ่าน ลักษณะอาการที่เกิดขึ้นอาจคล้ายกับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ⁴⁸ บางรายอาจไม่มีอาการแสดงทางคลินิก มีบางการวิจัยพบว่า³⁴ ผู้ป่วยที่ใช้ isoniazid อาจมีเอนไซม์ ALT สูงถึงร้อยละ 40 โดยไม่มีอาการแสดงทางคลินิก

ประวัติการใช้ยา

ประวัติการใช้ยาต้านวัณโรคและยาอื่นๆ ที่ใช้ร่วมกัน เป็นข้อมูลจำเป็นที่ผู้ประเมินอาการพิษต่อดับต้องนำมาพิจารณาเสมอ บางครั้งอาจได้ข้อมูลที่ไม่ถูกต้องและชัดเจน เช่น ผู้ป่วยจำไม่ได้ หรืออยู่ในภาวะสับสน เป็นต้น

ข้อมูลที่จำเป็นได้แก่ วันเริ่มต้นการใช้ยา วันหยุดยา วันที่เริ่มเกิดอาการทางคลินิกและสงสัยว่าเกิดพิษต่อดับ รวมทั้งยาอื่นๆ ที่ใช้ร่วมกับยาต้านวัณโรค ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดพิษต่อดับได้ ตัวอย่างเช่น carbamazepine, cimetidine¹² เป็นต้น

ระยะเวลา

ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาเป็นข้อมูลที่จำเป็นสำหรับการประเมินผล ในทางปฏิบัติผู้ป่วยต้องได้รับยาที่สงสัยว่าเกิดพิษต่อดับนั้นมาก่อนไม่เกินกว่า 3 เดือน ระยะเวลาที่เกิดอาการพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรค มักเกิดในช่วงเดือนแรกของการรักษา Zierki และ Bek⁹ พบว่าอัตราการเกิดพิษต่อดับที่เกิดในช่วงเดือนแรกของการรักษาเป็นร้อยละ 3.6 ขณะที่เดือนที่ 2 ของการรักษาพบร้อยละ 0.9

ระยะเวลาที่เกิดอาการพิษต่อตับหลังจากได้รับยา และหลังจากหยุดยาแล้วยังเกิดอาการพิษ หรือผลการตรวจค่าการทำงานของตับ มีส่วนสำคัญต่อการวินิจฉัยพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค และยาอื่นๆ แสดงดังตารางที่ 1 และ 2 ตามลำดับ

ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค เมื่อมีการหยุดยาแล้ว ค่าการทำงานของตับและอาการของผู้ป่วยจะดีขึ้น แม้ว่าผู้ป่วยบางรายอาจมีค่าการทำงานของตับ และอาการพิษที่เกิดขึ้น โดยไม่มีการหยุดยากก็ตาม

2.6 การจัดการปัญหาการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

จุดประสงค์หลักของการรักษาผู้ป่วยวัณโรคคือทำให้หายขาดจากโรค โดยไม่มีอาการพิษจากยา เมื่อสงสัยว่าเกิดอาการพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคควรหยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุ และติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด อย่างไรก็ตามการหยุดยาวัณโรคอาจทำให้อาการของวัณโรคกำเริบขึ้นและอาจทำให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาได้

Joint Tuberculosis Committee ประเทศอังกฤษ ได้กำหนดแนวทางการจัดการปัญหาการเกิดพิษต่อตับ ปี ค.ศ.1990 ดังนี้¹⁷

1. ผู้ป่วยวัณโรคทุกรายควรได้รับการตรวจค่าการทำงานของตับก่อนการให้ยาต้านวัณโรคทุกครั้ง
2. การให้ยาต้านวัณโรคควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ
3. ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับวิธีการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์ต่อตับที่อาจเกิดขึ้น และแนวทางการแก้ไขเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น มีไข้ คลื่นไส้ อาเจียน หรือ ดีซ่าน เป็นต้น
4. ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคตับอักเสบเรื้อรัง เช่น มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์เรื้อรัง เป็นพาหะของเชื้อไวรัสตับอักเสบ หรือโรคตับแข็ง ควรมีการตรวจค่าการทำงานของตับอย่างสม่ำเสมอเมื่อมีการให้ยาต้านวัณโรค โดยตรวจทุก 1 สัปดาห์ ในช่วงสองสัปดาห์แรกของการรักษา และทุก 2 สัปดาห์ในสัปดาห์ถัดไปของสองเดือนแรก
5. ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับก่อนการให้ยาปกติ หรือไม่มีประวัติโรคตับ ควรมีการวัดค่าการทำงานของตับเมื่อมีอาการที่สงสัยว่าเกิดอาการพิษต่อตับ ได้แก่ มีไข้ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องมาน หรือดีซ่าน และอาจมีความจำเป็นต้องยืนยันผลทางห้องปฏิบัติการต่อสาเหตุที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเฉียบพลัน
6. ระหว่างที่มีการให้ยาต้านวัณโรคถ้าระดับ AST หรือ ALT เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของค่าปกติ ควรมีการวัดค่าการทำงานของตับทุก 1 สัปดาห์ ในช่วงสองสัปดาห์แรกของการให้ยา และติดตามต่อทุก 2 สัปดาห์จนกว่าจะลดลงสู่ปกติ ถ้าระดับสูงไม่ถึง 2 เท่าของค่าปกติ ควร

ติดตามทุก 2 สัปดาห์ จนกว่าค่าจะลดลงสู่ปกติ และเมื่อค่าการทำงานของตับกลับสู่ปกติแล้วการติดตามครั้งต่อไป อาศัยจากอาการแสดงทางคลินิกที่สงสัยว่าเกิดพิษต่อตับ

เมื่อมีค่าการทำงานของตับมากกว่า 5 เท่าของค่าปกติควรหยุดการให้ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide

แนวทางการควบคุมวัณโรคแห่งชาติ กระทรวงสาธารณสุข⁵⁰ แนะนำว่าผู้ป่วยโรคตับที่มีค่าการทำงานของตับปกติก่อนการให้ยาสามารถให้ยาได้ตามปกติ แต่ถ้ามีระดับ AST หรือ ALT สูงแต่ไม่ถึง 3 เท่าของค่าปกติ ให้ยาสูตร 2 HRE(S)/ 7HE (H = isoniazid, R = rifampicin, E = ethambutol, S = streptomycin และตัวเลขแสดงถึงจำนวนเดือนที่ได้ยา) นาน 9 เดือน แต่ถ้าสูงมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ ให้สูตร 2 HES/ 16 HE

Dossing และคณะ¹² แนะนำแนวทางการจัดการปัญหาพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคทั้ง 4 ชนิด คือ isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol ซึ่งผ่านการรับรองโดยองค์การอนามัยโลก โดยอาศัยระดับเอนไซม์ AST มากกว่าหรือเท่ากับ 6 เท่าของค่าปกติ เป็นเกณฑ์ในการหยุดการให้ยาต้านวัณโรค ถ้าผู้ป่วยมีอาการแสดงทางคลินิกหรือมีค่า bilirubin มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของค่าปกติให้หยุด isoniazid และ pyrazinamide แต่ถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการทางคลินิก และมีค่า bilirubin น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของค่าปกติ จะหยุดการให้ isoniazid และ pyrazinamide เมื่อมีระดับ AST มากกว่า 8 เท่าของค่าปกติ

7. การพิจารณาให้ยาซ้ำเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค หลังจากหยุดให้ยาต้านวัณโรคแล้ว มีแนวทางดังนี้

7.1 ผู้ป่วยมีอาการไม่มากหรือไม่อยู่ในภาวะ active tuberculosis ไม่มีความจำเป็นต้องได้รับยาต้านวัณโรคซ้ำ ให้รอจนกว่าค่าการทำงานของตับกลับสู่ปกติ จึงมีการเริ่มให้ยาใหม่

7.2 ผู้ป่วยที่มีอาการของวัณโรค หรืออยู่ในภาวะ active tuberculosis ให้ยาต้านวัณโรคชนิดอื่นทดแทน ได้แก่ streptomycin ร่วมกับ ethambutol ในช่วงที่มีการหยุด isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide โดยทำการตรวจวัดค่าการทำงานของไต และการมองเห็น ก่อนการให้ยา

แนวทางการควบคุมวัณโรคแห่งชาติ⁵⁰ แนะนำว่าถ้าผู้ป่วยมีอาการวัณโรครุนแรง อาจให้ยากลุ่ม quinolone เช่น ofloxacin เพิ่มหลังการได้รับ streptomycin และ ethambutol ประมาณ 2-3 สัปดาห์ หรือให้ ofloxacin พร้อมกับ streptomycin และ ethambutol ในช่วงแรก และมีการตรวจวัด AST และ ALT ทุก 2 สัปดาห์ ถ้ากระทำได้

7.3 การให้ยาซ้ำควรเริ่มต้นเมื่อค่าการทำงานของตับลดลงสู่ปกติ มีการติดตามอาการทางคลินิก และค่าการทำงานของตับเป็นระยะ ลำดับการให้ยาซ้ำพิจารณาจากยาที่มีอัตรา

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากต่ำไปสูง² Montaner และคณะ⁵¹ ศึกษาผู้ป่วยวัณโรค 511 ราย พบว่า pyrazinamide ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์สูงที่สุดร้อยละ 4.9 ขณะที่ rifampicin และ isoniazid พบร้อยละ 2.3 และ 0.9 ตามลำดับ ดังนั้นการให้ยาซ้ำจึงควรเริ่มจาก isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide ตามลำดับ ดังนี้

- ให้ isoniazid ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจากให้ยา 2-3 วัน แล้วไม่มีอาการพิษต่อตับจึงปรับขนาดเพิ่มขึ้นจนได้ 300 มิลลิกรัมต่อวัน

- ให้ rifampicin ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจากให้ isoniazid ขนาดสูงสุด 2-3 วัน แล้วไม่มีอาการพิษต่อตับ หลังจากให้ rifampicin 2-3 วัน โดยไม่มีอาการพิษต่อตับแล้วจึงเพิ่มขนาดเป็น 300 มิลลิกรัม และปรับขนาดเพิ่มเป็น 450 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยน้ำหนักน้อยกว่า 50 กิโลกรัม และ 600 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยน้ำหนักมากกว่า 50 กิโลกรัม ตามลำดับ

- ให้ pyrazinamide เป็นลำดับสุดท้าย ขนาด 250 มิลลิกรัมต่อวัน และปรับขนาดเพิ่มเป็น 1,000 มิลลิกรัม หลังจากให้ยา 2-3 วัน แล้วไม่มีอาการพิษต่อตับ จึงปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 1,500 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยน้ำหนักน้อยกว่า 50 กิโลกรัม และ 2,000 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยน้ำหนักมากกว่า 50 กิโลกรัม ตามลำดับ

อย่างไรก็ตาม the British Thoracic Society⁴⁰ แนะนำว่าเมื่อค่าการทำงานของตับลดลง เป็นปกติไม่ควรให้ pyrazinamide กลับซ้ำ เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดพิษต่อตับซ้ำ

มีผลการวิจัยระบุว่า การให้ยาวัณโรคซ้ำโดยเริ่มปรับขนาดยาจากต่ำสุดไปสูงสุด ทำให้ อัตราการเกิดพิษต่ำกว่าการให้ยาซ้ำในขนาดเท่ากับก่อนการเกิดพิษต่อตับ Tahaoglu และคณะ⁵² ศึกษาเปรียบเทียบวิธีการให้ยาซ้ำ ในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคจำนวน 45 ราย ผู้ป่วย 20 ราย มีการให้ยาซ้ำโดยเริ่มปรับขนาดยาจากต่ำสุดไปสูงสุด ผลการศึกษาไม่มีผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับซ้ำ ในขณะที่ผู้ป่วย 25 ราย มีการให้ยาซ้ำในขนาดเท่ากับก่อนการเกิดพิษต่อตับ พบว่า ผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับซ้ำร้อยละ 24 (p=0.02)

8. ในระหว่างการให้ยาซ้ำแล้วไม่มีอาการพิษต่อตับ ให้หยุดยาต้านวัณโรคที่มีโซยาหลัก

9. ถ้ามีอาการพิษเกิดขึ้นระหว่างการให้ยาซ้ำ อาจพิจารณาต้านวัณโรคชนิดอื่นทดแทน สำหรับผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยา pyrazinamide ให้หยุดยา และให้สูตร 2 HRE/ 7 HR แทน

10. การเลิกใช้ยาต้านวัณโรคชนิดอื่นทดแทนอาจมีข้อจำกัด เช่น ปัญหาเชื้อดื้อยา อาจจำเป็นต้องมีการขจัดภูมิไว (desensitisation) ซึ่งมีแนวทางปฏิบัติที่ไม่ชัดเจนและต้องได้รับยาต้านวัณโรคชนิดอื่นอย่างน้อย 2 ชนิด ที่ผู้ป่วยไม่เคยใช้มาก่อน เพื่อป้องกันปัญหาเชื้อดื้อยาต้านวัณโรคระหว่างการขจัดภูมิไว

ตารางที่ 1 การวินิจฉัยพิษต่อตับจากยา โดยพิจารณาจากความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการกับระยะเวลาใช้ยา⁴⁹

ผลที่เกิด	suggestive	compatible	incompatible
ผลต่อเซลล์ตับ (hepatocellular) - ระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการนับ จากวันเริ่มใช้ยา - ระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการ หลังจากหยุดใช้ยาแล้ว	5-90 วัน -	< 5 หรือ > 90 วัน < 15 วัน	เริ่มใช้ยาหลังจากมี อาการ > 15 วัน นอกจากนี้ ยาถูกเมแทบอลิซึมซ้ำ
ภาวะน้ำดีคั่ง (cholestasis) - ระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการนับ จากวันเริ่มใช้ยา - ระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการ หลังจากหยุดใช้ยาแล้ว	5-90 วัน -	< 5 หรือ > 90 วัน < 1 เดือน	เริ่มใช้ยาหลังจากมี อาการ > 1 เดือน

ตารางที่ 2 การวินิจฉัยว่าเกิดพิษต่อตับจากยา โดยพิจารณาจากการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของตับหลังจากหยุดใช้ยา⁴⁹

ผลที่เกิด	suggestive	compatible	incompatible
ผลต่อเซลล์ตับ - ค่า ALT ลดลงมากกว่าร้อยละ 50	< 8 วัน	< 1 เดือน	ลดลงน้อยกว่า ร้อยละ 50
ภาวะน้ำดีคั่ง - ค่า alkaline phosphatase และ/ หรือ bilirubin ลดลง	> ร้อยละ 50 ภายใน 6 เดือน	< ร้อยละ 5 ภายใน 6 เดือน	ไม่เปลี่ยนแปลง

2.7 การป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ผู้ป่วยวัณโรคทุกรายก่อนเริ่มการใช้ยาต้านวัณโรค ควรมีการตรวจวัดค่าการทำงานของตับ ทุกครั้ง เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการติดตามผลการเกิดพิษต่อตับ และมีการติดตามค่าการทำงานของตับเป็นระยะตามแนวทางที่กำหนด เช่น ตรวจวัดเมื่อสงสัยผู้ป่วยเกิดอาการพิษต่อตับ โดยมีการแสดงทางคลินิกบ่งชี้ ได้แก่ มีไข้ คลื่นไส้ อาเจียน หรือ ภาวะดีซ่าน เป็นต้น อาจมีความจำเป็นต้องติดตามผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับเป็นพิเศษ เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์เรื้อรัง หรืออยู่ในภาวะทุโภชนาการ เป็นต้น¹²

แม้ว่าการให้ isoniazid เพื่อป้องกันในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดวัณโรค จะมีอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับที่ค่อนข้างต่ำก็ตาม ควรมีการติดตามประเมินผลอย่างสม่ำเสมอเช่นกัน เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดพิษ⁵³⁻⁵⁴ Gilroy⁵⁵ ทำการศึกษาแบบย้อนหลังและไปข้างหน้า (retrospective cohort study) ในผู้ป่วยนอกอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี และมีการให้ isoniazid เพื่อป้องกันการเกิดวัณโรคเป็นระยะเวลา 2 ปี ผลการศึกษาพบว่าสามารถใช้ยา isoniazid ได้อย่างปลอดภัย และผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีเมื่อมีการติดตามอาการทางคลินิก และระดับ ALT ทุกเดือน

การให้คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาต้านวัณโรคจากทีมดูแลสุขภาพ เกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น และแนวทางปฏิบัติเมื่อเกิดอาการพิษต่อตับ จะทำให้การป้องกันการเกิดพิษต่อตับมีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้นหรือแก้ไขได้ทันเวลาที่

การให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยวัณโรคโดยเภสัชกรสามารถช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรคได้ เช่น การศึกษาผู้ป่วยวัณโรค 86 ราย ของ สมพร เมฆอรุณรุ่งเจริญ⁷ พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคในเดือนแรกของการรักษาเป็นร้อยละ 41.5 ของปัญหาการใช้ยาทั้งหมด ผลการศึกษาพบว่าเภสัชกรสามารถช่วยให้ปัญหาที่เกิดขึ้นลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ดังนั้นเภสัชกรซึ่งเป็นวิชาชีพหนึ่งในทีมดูแลสุขภาพ ที่มีหน้าที่รับผิดชอบโดยตรงเกี่ยวกับยา⁵⁶⁻⁵⁷ และกระทรวงสาธารณสุขกำหนดให้เภสัชกรมีหน้าที่ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา⁵⁸ การให้คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาต้านวัณโรค อาการไม่พึงประสงค์ และข้อปฏิบัติเมื่อเกิดอาการพิษต่อตับจึงเป็นหน้าที่โดยตรงของเภสัชกร การเข้ามามีส่วนร่วมกับทีมดูแลสุขภาพของเภสัชกรจะทำให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลด้านการบริบาลทางเภสัชกรรมอย่างมีคุณภาพ และอาจช่วยลดการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรคได้

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ที่ศึกษาข้อมูลย้อนหลัง เพื่อศึกษาอัตราการเกิดพิษต่อตับและ ปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ในผู้ป่วยในวัณโรค

คำนิยาม

ผู้ป่วยในวัณโรค (tuberculosis inpatients)

หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นวัณโรค และได้รับการรักษาโดยให้นอนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ยาต้านวัณโรค (antituberculosis drugs)

หมายถึง ยาในระบบยาต้านวัณโรคที่มีผลทำให้เกิดพิษต่อตับจากยา ในการศึกษานี้หมายถึง isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide

อาการไม่พึงประสงค์จากยา

ตามคำจำกัดความขององค์การอนามัยโลก หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์ใดๆ ที่เกิดจากการใช้ยา ซึ่งเกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจและก่อให้เกิดอันตรายต่อมนุษย์ อาจเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติเพื่อการป้องกัน วินิจฉัย บรรเทา หรือบำบัดโรค ไม่รวมถึงการให้ยาในขนาดสูงโดยมิได้เจตนา⁵⁹

อันตรกิริยาของยา

หมายถึง ปฏิกิริยาระหว่างยาที่ทำให้เกิดการเพิ่มหรือลดฤทธิ์ของยา โดยเป็นการเกิดอันตรกิริยาของ ยากับยา ยากับอาหาร และการรบกวนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอันเป็นผลมาจากยา⁶⁰ ในการศึกษานี้หมายถึงการเกิดอันตรกิริยาของยากับยาเท่านั้น (ดูรายละเอียดในภาคผนวก ก)

โรคเดิมของผู้ป่วย (underlying disease)

หมายถึง ภาวะโรคของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ก่อนมานอนในโรงพยาบาล และส่งผลต่อการรักษาในครั้งนี้ ทั้งนี้ไม่รวมถึงการมีประวัติวัณโรค และโรคเอดส์ (ดูรายละเอียดในภาคผนวก ข)

การขึ้นทะเบียนผู้ป่วย

หมายถึง การแบ่งประเภทผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคปอดและมีผลเสมหะเป็นบวก ตามแนวทางการควบคุมวัณโรคแห่งชาติ มี 6 ประเภท ได้แก่ ผู้ป่วยใหม่ (new) กลับเป็นซ้ำ (relapse) ล้มเหลว (failure) ขาดยาแล้วกลับมารักษา (treatment after default) รับโอน (transfer) และอื่นๆ (others)⁵⁰ (ดูรายละเอียดในภาคผนวก ค)

การจำแนกผลการรักษา

หมายถึง การจำแนกผลการรักษาผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคปอดและมีผลเสมหะเป็นบวก ตามแนวทางการควบคุมวัณโรคแห่งชาติ มี 6 ประเภท ได้แก่ ผู้ป่วยรักษาหายขาด (cured) รักษาครบ (complete) ล้มเหลว (failure) สูญหาย (default) ตาย (died) โอนออก (transfer out) และอื่นๆ (others)⁵⁰ (ดูรายละเอียดในภาคผนวก ง)

ระยะเวลาในการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาต้านวัณโรค จนผลการตรวจค่าการทำงานของตับผิดปกติ หรือมีอาการแสดงอื่นผิดปกติตามเกณฑ์การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในการศึกษา

ปัจจัยเสี่ยง (risk factors)

หมายถึง องค์ประกอบหรือปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรค หรือปัญหานั้นๆ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁶¹ ในการศึกษาหมายถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

วิธีการดำเนินการวิจัย

การดำเนินการวิจัย แบ่งออกเป็น 2 ขั้นตอน ดังนี้

1. การวางแผนและการเตรียมการก่อนการวิจัย
2. การดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนที่ 1 การวางแผนและการเตรียมการก่อนการวิจัย

1.1 ทบทวนและรวบรวมเอกสารอ้างอิงที่เกี่ยวข้อง

ศึกษารายงานการวิจัย และเอกสารทางวิชาการ ทำการทบทวน และรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค บี.ซี.จี.เอช.เอช.วี. ต่างๆ ต่อการเกิดพิษต่อตับ กลไกการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค แนวทางการแก้ไข และการติดตามดูแลผู้ป่วย เพื่อเป็นแนวทางในการวางรูปแบบการดำเนินการวิจัย

1.2 กำหนดรูปแบบการดำเนินการวิจัย

1.2.1 ออกแบบการดำเนินการวิจัยเพื่อรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

1.2.1.1 รูปแบบของการวิจัย

เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง ชนิด unmatched case-control

1.2.1.2 ประชากรและตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาได้แก่ ผู้ป่วยในโรคทุกรายที่นอนพักรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2541 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2543

1.2.1.3 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อศึกษา

- เป็นผู้ป่วยในโรคที่มีการใช้ยาต้านไวรัสโรค
- มีการตรวจวัด LFT หลังการให้ยาต้านไวรัสโรค
- ได้รับยาต้านไวรัสโรคอย่างน้อย 5 วัน

1.2.1.4 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา

- เป็นผู้ป่วยที่แพทย์เปลี่ยนแปลงการวินิจฉัย ไม่ใช่เป็น
วัณโรค หรือหยุดการให้ยาต้านวัณโรค

- มีข้อมูลในแฟ้มประวัติผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกรวมกันเป็น
ระยะเวลาไม่น้อยกว่า 2 เดือน

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเพื่อศึกษา แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ

- กลุ่มศึกษา (cases)

เป็นผู้ป่วยในวัณโรคที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

- กลุ่มควบคุม (controls)

เป็นผู้ป่วยในวัณโรคที่ไม่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค โดย
คัดเลือกผู้ป่วยกลุ่มควบคุม 4 ราย ต่อผู้ป่วยกลุ่มศึกษา 1 ราย

1.2.1.5 การคำนวณขนาดตัวอย่างกลุ่มทดลอง⁶¹⁻⁶²

$$N = [2 \bar{p} \bar{q} (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2] / [p_1 - p_0]^2$$

กำหนด

N = กลุ่มทดลอง

P_0 = สัดส่วนของการมีปัจจัยเสี่ยงที่พบน้อยที่สุด และต้องการ
ศึกษาในกลุ่มควบคุม จากการศึกษาของวิศาล สุทธิพัฒนางกูร¹⁹ พบเพศหญิงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบน้อยที่สุดคือ 34 ราย จาก 92 ราย ที่ไม่เกิดพิษต่อตับ

$$\begin{aligned} \text{ดังนั้น } P_0 &= 34/92 \\ &= 0.37 \end{aligned}$$

R = relative risk ของปัจจัยเสี่ยงที่มีค่าน้อยที่สุด กำหนดให้
เท่ากับ 2 (ดูรายละเอียดในภาคผนวก จ)

α = ระดับความเชื่อมั่นที่นัยสำคัญทางสถิติ 0.05 ดังนั้น
 $Z_{\alpha=0.05} = 1.64$

$1-\beta$ = study power กำหนดให้เป็น 0.75

$$\beta = 0.25 \text{ ดังนั้น } Z_{\beta=0.25} = 0.6$$

$$\begin{aligned} p_1 &= [p_0 R] / [1 + p_0 (R-1)] \\ &= [0.37 \times 2] / [1 + (0.37)(2-1)] \\ &= 0.54 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\bar{p} &= [p_0 + p_1] / 2 \\ &= [0.37 + 0.54] / 2 \\ &= 0.46 \\ \bar{q} &= 1 - \bar{p} \\ &= 1 - 0.46 \\ &= 0.54\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{ดังนั้น } N &= [(2 \times 0.46 \times 0.54)(1.64 + 0.67)^2] / [0.54 - 0.37]^2 \\ &= 92\end{aligned}$$

เมื่อลด study power เป็น 0.70, 0.65 และ 0.60 จะได้ค่า N เป็น 80, 69 และ 61 คนตามลำดับ

1.2.2 กำหนดเกณฑ์การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ดังนี้²⁰

- ระดับของ AST (serum aspartate aminotransferase) และ/ หรือ ALT มากกว่า 120 IU/ L หรือมีระดับของ total bilirubin เพิ่มมากกว่า 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

- ระดับของ AST, ALT และ total bilirubin ลดลงเมื่อมีการหยุดให้ยาต้านวัณโรค หรือเมื่อมีการหยุดยาอื่นที่สงสัยว่าทำให้เกิดพิษต่อตับแล้วไม่มีการเปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มขึ้นของค่าเหล่านี้

- ไม่มีโรคต่อไปนี้ร่วมด้วย²²

- โรคตับอักเสบจากไวรัสชนิดเฉียบพลันหรือเรื้อรัง (acute or chronic viral hepatitis)
- โรคตับแข็ง (cirrhosis)
- โรคทางเดินอาหาร (gastrointestinal diseases)
- โรคไตหรือโรคหัวใจ (renal or cardiac diseases)

1.2.3 ตัวแปรที่ทำการศึกษา ได้แก่

- ลักษณะต่างๆ ของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์

- ชนิดของวัณโรค
- โรคเดิมของผู้ป่วย
- การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี
- สูตรยาต้านวัณโรค ได้แก่ ชนิดยา ขนาดยา และระยะเวลาการให้ยา
- ยาอื่นๆ ที่ใช้ร่วมด้วย

- ประเภทการขึ้นทะเบียนผู้ป่วย
- การจำแนกผลการรักษา
- ค่า LFT

1.3 จัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1.3.1 แหล่งข้อมูล ได้แก่

- แฟ้มประวัติการรักษาผู้ป่วยใน
- แฟ้มประวัติการรักษาผู้ป่วยนอก

1.3.2 แบบบันทึกประวัติผู้ป่วย มี 2 แบบ (ดูรายละเอียดในภาคผนวก ฉ) คือ

- แบบบันทึกประวัติผู้ป่วยที่เข้ายาด้านวัณโรค เพื่อบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลการใช้ยา และข้อมูลของLFT ในผู้ป่วยในวัณโรค
- แบบบันทึกประวัติผู้ป่วยในวัณโรคที่เกิดพิษต่อตับจากยาด้านวัณโรค เพื่อบันทึกข้อมูลการเกิดพิษต่อตับจากยา ในผู้ป่วยกลุ่มศึกษา

1.4 คัดเลือกโรงพยาบาลที่จะดำเนินการวิจัย โดยมีขอบเขตในการคัดเลือกดังนี้

- ได้รับการยินยอม และสนับสนุนจากผู้อำนวยการของโรงพยาบาล
 - มีศักยภาพทางทรัพยากร และสิ่งอำนวยความสะดวกในการดำเนินงาน
 - ได้รับความร่วมมือเป็นอย่างดีจากบุคลากรที่เกี่ยวข้อง
- การวิจัยครั้งนี้เลือกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์

สังกัดสภากาชาดไทย

ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย

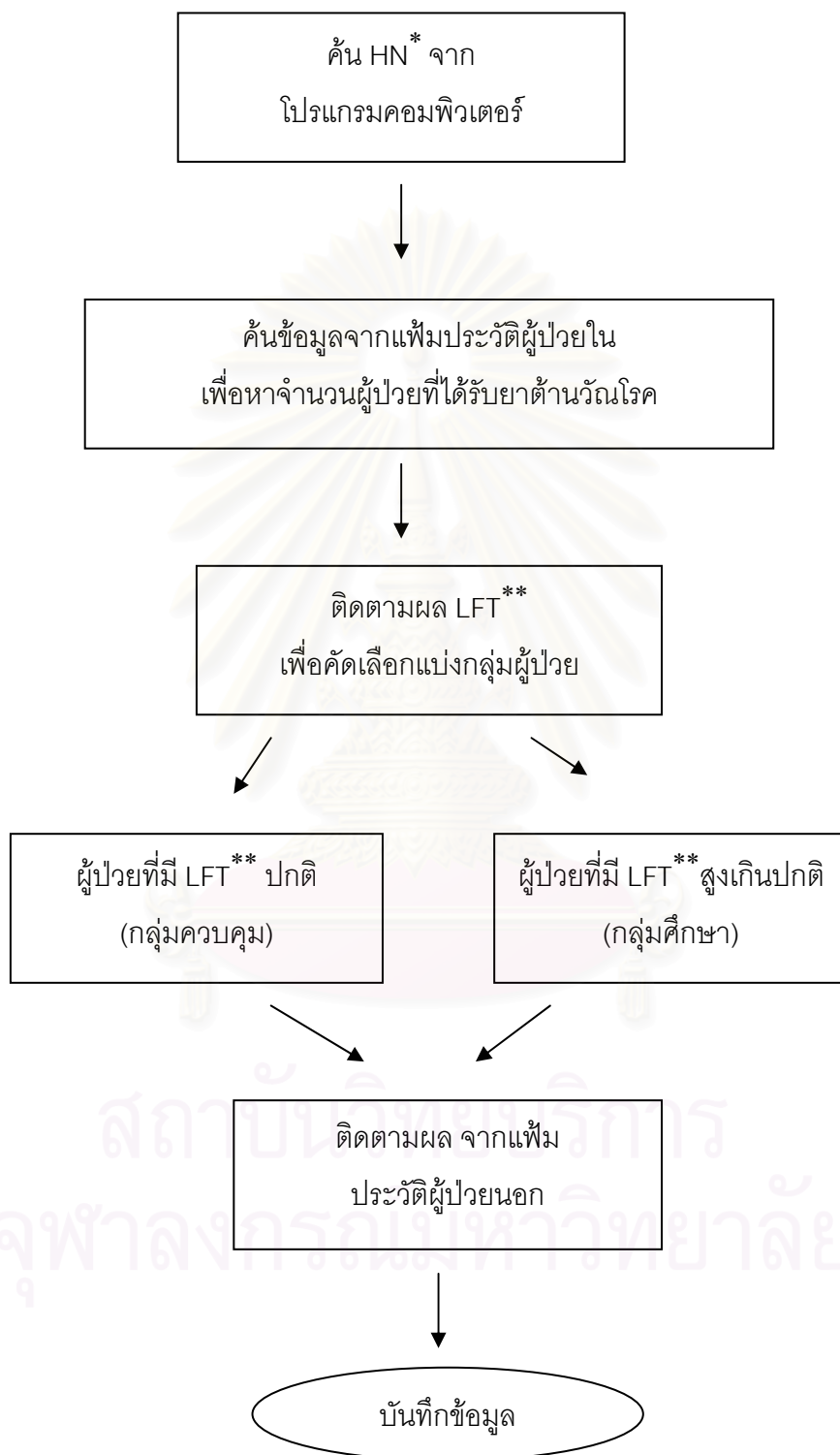
2.1 ออกแบบการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม แสดงดัง

รูปที่ 3

2.2 ดำเนินการศึกษากการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาด้านวัณโรค โดยสืบค้น

เลขที่โรงพยาบาล (hospital number: HN) จากโปรแกรมคอมพิวเตอร์ของฝ่ายเวชระเบียนและสถิติ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เลือกใช้ ICD-10 (international classification of diseases and related health problems tenth revision) (ดูรายละเอียดในภาคผนวก ซ) หมวด A15, A16,

A17, A18 และ A19 วิธีการดำเนินงาน และข้อมูลผู้ป่วยที่ได้ในแต่ละขั้นตอนของการดำเนินงาน แสดงดังตารางที่ 3



รูปที่ 3 ขั้นตอนการรวบรวมข้อมูล

* HN = hospital number

** LFT = liver function test

ตารางที่ 3 ขั้นตอนการดำเนินงาน และการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่มีการสั่งให้ยาด้าน
วินโรค

ขั้นตอน การ ดำเนินงาน	กิจกรรม	เครื่องมือที่ใช้	ข้อมูลที่ได้
1.การคัดกรอง ผู้ป่วยในที่ได้ ยาด้านวินโรค	คั่นเลขที่โรงพยาบาล (HN) ช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2541 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2543	โปรแกรมคอมพิวเตอร์ จากแผนกเวชระเบียน และสถิติ โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์	HN และรายชื่อผู้ป่วยใน ที่ได้ยาด้านวินโรค
2.การคัดผู้ป่วย เพื่อศึกษา	1.คั่นข้อมูลผู้ป่วยจากแฟ้ม ประวัติผู้ป่วยใน 2.บันทึกข้อมูลทั่วไปของ ผู้ป่วยในแบบบันทึกประวัติ ผู้ป่วย 3.บันทึกข้อมูลการใช้ยา ด้านวินโรค 4. บันทึกค่า LFT	1.HNของผู้ป่วยที่ได้ยา ด้านวินโรค 2.แฟ้มบันทึกประวัติ ผู้ป่วยใน	1.ประวัติการเจ็บป่วย 2.แบบแผนการใช้ยา ด้านวินโรค 3.ค่า LFT ของผู้ป่วย กลุ่มศึกษาและควบคุม
3.การคัดแยก ผู้ป่วยที่เกิดพิษ ต่อดับจากยา ด้านวินโรค	1.คั่นข้อมูลผู้ป่วยจากแฟ้ม ประวัติผู้ป่วยใน 2.บันทึกค่า LFT และผลการ เกิดพิษต่อดับจากยา และ อื่นๆ	1.แฟ้มบันทึกประวัติ ผู้ป่วยใน 2.แบบบันทึกการเกิดพิษ ต่อดับจากยาด้านวินโรค	1.รายชื่อของผู้ป่วยกลุ่ม ศึกษา 2.ข้อมูลการเกิดพิษต่อ ดับจากยาด้านวินโรค ของผู้ป่วยกลุ่มศึกษา
4.การคัดเลือก ผู้ป่วยกลุ่ม ควบคุม	คัดเลือกจากรายชื่อผู้ป่วยที่ อยู่ก่อนและหลังผู้ป่วยกลุ่ม ศึกษา อย่างละ 2 ราย	1.รายชื่อของผู้ป่วย กลุ่มศึกษา 2.รายชื่อของผู้ป่วยที่ คัดเข้าศึกษา	รายชื่อของผู้ป่วยกลุ่ม ควบคุม

ขั้นตอน การ ดำเนินงาน (ต่อ)	กิจกรรม	เครื่องมือที่ใช้	ข้อมูลที่ได้
5.การติดตาม พิษต่อตับจาก แฟ้มประวัติ ผู้ป่วยนอก ในผู้ป่วยกลุ่ม ศึกษาและกลุ่ม ควบคุม	1.ค้นข้อมูลผู้ป่วยจากแฟ้ม ประวัติผู้ป่วยนอก 2.บันทึกผลการเกิดพิษต่อตับ จากยา และข้อมูลอื่นๆ เช่น ผลการรักษาวัณโรค เป็นต้น	1.แฟ้มบันทึกประวัติ ผู้ป่วยนอก 2.แบบบันทึกประวัติ ผู้ป่วยที่ใช้ยาต้าน วัณโรค 3.แบบบันทึกการเกิด พิษต่อตับจาก ยาต้านวัณโรค	1.การใช้ยาในอดีต 2.ผลการรักษาวัณโรค 3.ข้อมูล LFT หลังได้ ยาต้านวัณโรค 4.ระยะเวลาการรักษา วัณโรค 5. ADR อื่นๆ นอกเหนือจากการเกิด พิษต่อตับจากยาต้าน วัณโรค

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลการวิจัย โดยใช้โปรแกรม SPSS for window version 10.0 ในหัวข้อต่าง ๆ ดังนี้

1. อัตราการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยในวัณโรค คิดเป็นร้อยละ คำนวณเปรียบเทียบผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยากับจำนวนผู้ป่วยวัณโรคทั้งหมดในช่วงเวลาที่กำหนด และแสดงผลข้อมูลอื่นๆ ของผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยา เป็นค่าความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation: SD) ดังนี้

1.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่

- เพศ อายุ
- ภาวะโรคเดิมของผู้ป่วย
- ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์
- ประวัติติดเชื้อไวรัสเอชไอวี

1.2 ข้อมูลการใช้ยาต้านวัณโรค ได้แก่

- ชนิดของวัณโรค
- สูตรยารักษาวัณโรค
- การขึ้นทะเบียนของผู้ป่วย

- การจำแนกผลการรักษา

1.3 การติดตามผลการเกิดพิษต่อตับ ได้แก่

- ค่า LFT ก่อนการให้ยา
- ค่า LFT หลังเกิดพิษต่อตับจากการให้ยา
- ระยะเวลาที่เกิดพิษต่อตับจากการให้ยา

2. การวิเคราะห์ และเปรียบเทียบผลการเกิดพิษต่อตับจากยา ตามปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ในผู้ป่วยในวอร์ดกับกลุ่มควบคุม ดังนี้

2.1 เปรียบเทียบค่า LFT ก่อนและหลังเกิดพิษต่อตับ ในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน ใช้สถิติ paired-samples t test และ wilcoxon-signed-ranged test

2.2 เปรียบเทียบค่า LFT ขณะเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยศึกษาและกลุ่มควบคุม ใช้สถิติ independent-samples t test

2.2 เปรียบเทียบผลของปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เช่น ระดับอายุ ภาวะโรคเดิม ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี ใช้ค่า odds ratio (ดูรายละเอียดในภาคผนวก ซ) ค่า 95 %CI ของ odds ratio และ การทดสอบไคสแควร์ (chi-square test) ดังนี้

- กำหนดระดับนัยสำคัญ (α) เท่ากับ 0.05

- การพิจารณาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส ใช้ค่าการทดสอบไคสแควร์ที่มีระดับนัยสำคัญน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.05 โดยค่า 95 %CI ของ odds ratio ต้องไม่มีค่าผ่าน 1 แต่กรณีที่ค่าการทดสอบไคสแควร์ขัดแย้งกับค่า 95 %CI ของ odds ratio ใช้ค่า 95 %CI ของ odds ratio พิจารณาเป็นหลัก

บทที่ 4

ผลการวิจัย และอภิปรายผล

ผลการวิจัย แบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอน ดังนี้

ตอนที่ 1 ข้อมูลการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค

- 1.1 อัตราการเกิดพิษต่อตับ
- 1.2 ค่าการทำงานของตับก่อนและหลังการเกิดพิษต่อตับ
- 1.3 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย
- 1.4 รูปแบบการใช้ยาต้านไวรัสโรค

ตอนที่ 2 การติดตามผลการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค

- 2.1 ผลการเกิดพิษต่อตับ
- 2.2 การให้ยาต้านไวรัสโรคซ้ำ

ตอนที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค

- 3.1 ค่าการทำงานของตับในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม
- 3.2 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยกลุ่มควบคุม
- 3.3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ
- 3.4 ผลการรักษาผู้ป่วยไวรัสโรค

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตอนที่ 1 ข้อมูลการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส

การดำเนินงานเก็บข้อมูลการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสในผู้ป่วยในไวรัส ทำโดยการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยในไวรัสที่มารักษาในโรงพยาบาล ช่วงระยะเวลา 3 ปี ตั้งแต่ วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2541 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2543 มีผู้ป่วยที่สืบค้นจาก ICD-10 หมวด A15, A16, A17, A18 และ A19 จำนวน 1,133 ราย แต่สามารถค้นหาเพิ่มประวัติผู้ป่วยในได้ 1,062 ราย คิดเป็นร้อยละ 93.7 และไม่สามารถค้นหาได้ จำนวน 71 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.3 แสดงผลดังตารางที่ 4

จากผู้ป่วย 1,062 ราย ที่สามารถค้นเพิ่มประวัติได้ มี 664 ราย คิดเป็นร้อยละ 62.5 ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อศึกษา และที่เหลือจำนวน 398 ราย คิดเป็นร้อยละ 37.5 ถูกคัดออกจากการศึกษา จากผู้ป่วย 1,062 ราย พบว่าไม่มีการใช้ยาต้านไวรัส 191 ราย (ร้อยละ 18.0) สรุปมีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็นไวรัส และมีการใช้ยาต้านไวรัส 871 ราย (ร้อยละ 82.0) ในจำนวนนี้มีการเปลี่ยนแปลงการวินิจฉัย และหยุดการให้ยาต้านไวรัส 7 ราย (ร้อยละ 0.8) ไม่มีการวัดค่าการทำงานของตับหลังการให้ยาต้านไวรัส 177 ราย (ร้อยละ 20.3) และได้ยาไม่ถึง 5 วัน 41 ราย (ร้อยละ 4.7) แสดงผลดังตารางที่ 4

ผู้ป่วย 694 ราย จาก 871 ราย คิดเป็นร้อยละ 79.7 ที่มีการใช้ยาต้านไวรัส มีการตรวจวัด LFT ระหว่างการให้ยา ขณะที่ 177 ราย คิดเป็นร้อยละ 20.3 ไม่มีการตรวจวัด LFT มีผู้ป่วย 830 ราย จาก 871 ราย คิดเป็นร้อยละ 95.3 ได้ยาต้านไวรัสอย่างน้อย 5 วัน และมี 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.7 ที่ได้ยาต้านไวรัสแต่ไม่ถึง 5 วัน พบผู้ป่วย 7 ราย จาก 871 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.8 ที่แพทย์เปลี่ยนแปลงการวินิจฉัยว่าไม่เป็นไวรัส และหยุดการให้ยาต้านไวรัส ดังนั้นมีผู้ป่วยทั้งหมด 864 ราย คิดเป็นร้อยละ 99.2 ที่เป็นไวรัส และมีการใช้ยา แสดงผลดังตารางที่ 4

1.1 อัตราการเกิดพิษต่อตับ

จากผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านไวรัสและอยู่ในเกณฑ์คัดเลือกเพื่อศึกษาทั้งหมด 664 ราย พบว่ามี 61 ราย คิดเป็นอัตราร้อยละ 9.2 เกิดพิษต่อตับตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ ซึ่งถ้าเปรียบเทียบกับผู้ป่วยจำนวน 871 ราย ที่มีการใช้ยาต้านไวรัส จะได้อัตราของการเกิดพิษต่อตับเป็นร้อยละ 7.0 โดยมีผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับแต่ไม่ตรงตามเกณฑ์กำหนดอีก 80 ราย และผู้ป่วยอีก 19 ราย ต้องคัดออกเนื่องจากมีคุณสมบัติไม่ตรงเกณฑ์ แสดงดังตารางที่ 5

ตารางที่ 4 การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อศึกษา

การคัดเลือกผู้ป่วย	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ผู้ป่วยจากการสืบค้น ICD-10	1,133	100.0
● ไม่พบแฟ้มประวัติผู้ป่วยใน	71	6.3
● พบแฟ้มประวัติผู้ป่วยใน	1,062	93.7
- ไม่มีการใช้ยาต้านวัณโรค	191	18.0
- มีการใช้ยาต้านวัณโรค	871	82.0
→ การวินิจฉัยวัณโรค		
- ไม่เปลี่ยนแปลงการวินิจฉัย	864	99.2
- เปลี่ยนแปลงการวินิจฉัยและหยุดให้ยาต้านวัณโรค	7	0.8
→ การตรวจวัด LFT		
- มีการตรวจวัด	694	79.7
- ไม่มีการตรวจวัด	177	20.3
→ ระยะเวลาการได้ยาด้านวัณโรค		
- ได้ยาอย่างต่ำ 5 วัน	830	95.3
- ได้ยาไม่ถึง 5 วัน	41	4.7
ผู้ป่วยที่คัดเลือกเพื่อศึกษา	664	62.5
ผู้ป่วยที่คัดออกจากการศึกษา	398	37.5
รวม	1,062	100.0

ตารางที่ 5 อัตราการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยา	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เกิดพิษต่อตับตามเกณฑ์ที่กำหนด	61	9.2*
เกิดพิษต่อตับแต่ไม่ตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด	80	-
ผู้ป่วยคัดออกเนื่องจากมีคุณสมบัติไม่ตรงเกณฑ์ ได้แก่	19	-
● โรคระบบทางเดินอาหาร	3	-
● โรคหัวใจ	1	-
● โรคตับ	2	-
● โรคไต	2	-
● ใช้ยาอื่นๆ ที่อาจเกิดพิษต่อตับ	11	-

หมายเหตุ * หมายถึง เปรียบเทียบอัตราการเกิดพิษต่อตับ จากจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านวัณโรค และคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัย 664 ราย

ผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคอาจเกิดจากปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ ภาวะโรคอื่นที่มีร่วมด้วย การศึกษาครั้งนี้พบ 8 ราย แสดงดังตารางที่ 5 หรืออาจเกิดจากยาอื่นที่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับ ซึ่งได้ยานั้นๆ มาก่อนไม่เกิน 90 วัน และไม่มีการหยุดให้ยาที่สงสัยว่าอาจเกิดพิษต่อตับหรือหยุดให้ยาต้านวัณโรค การวิจัยครั้งนี้ค้นหาการใช้ยาอื่นที่อาจทำให้เกิด ADRs ต่อตับโดยอ้างอิงจากหนังสือคู่มืออาการไม่พึงประสงค์ของ Davies⁴⁹ ซึ่งพบ 11 ราย โดยยาที่มีรายงานว่าอาจมีผลต่อการทำงานของตับมากที่สุด ได้แก่ cotrimoxazole แสดงผลดังตารางที่ 6

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 6 รายการยาที่สงสัยว่ามีผลต่อการเกิดพิษต่อตับร่วมกับยาต้านวัณโรค

รายการยาที่สงสัย	จำนวน (ราย)
cotrimoxazole	6
● เป็นผลจาก cotrimoxazole ชนิดเดี่ยว	3
● เป็นผลร่วมกับยาอื่น	3
cefoperazone	1
● เป็นผลจาก cefoperazone ชนิดเดี่ยว	0
● เป็นผลร่วมกับยาอื่น	1
ceftriazone	2
● เป็นผลจาก ceftriazone ชนิดเดี่ยว	1
● เป็นผลร่วมกับยาอื่น	1
ciprofloxacin	1
● เป็นผลจาก ciprofloxacin ชนิดเดี่ยว	0
● เป็นผลร่วมกับยาอื่น	1
fluconazole	2
● เป็นผลจาก fluconazole ชนิดเดี่ยว	1
● เป็นผลร่วมกับยาอื่น	1
ketoconazole	1
● เป็นผลจาก ketoconazole ชนิดเดี่ยว	0
● เป็นผลร่วมกับยาอื่น	1
ranitidine	1
● เป็นผลจาก ranitidine ชนิดเดี่ยว	0
● เป็นผลร่วมกับยาอื่น	1

อัตราการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วย จากการวิจัยครั้งนี้พบร้อยละ 9.2 ซึ่งเป็นอัตราที่ค่อนข้างต่ำ เมื่อเปรียบเทียบกับผลการวิจัยอื่นที่พบอัตราการเกิดพิษต่อตับค่อนข้างสูง โดยพบตั้งแต่ร้อยละ 11-16^{12, 23} เช่น การศึกษาของ Dossing และคณะ¹² ศึกษาผู้ป่วยวัณโรค 765 ราย ที่ใช้ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide ระหว่างปี ค.ศ.1983-1993 พบผู้ป่วยร้อยละ 16 มีค่า AST มากกว่าปกติ 2 เท่า อัตราการเกิดพิษต่อตับที่ค่อนข้างสูงนี้อาจเป็นผลจากเกณฑ์การวัดการเกิดพิษต่อตับใช้เพียงค่า AST ที่สูงมากกว่าค่าปกติ 2 เท่า เท่านั้น โดยไม่มีการตัดสาเหตุอื่นที่อาจทำให้ระดับ AST ผิดปกติออก รวมทั้งศึกษาทั้งผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก ทำให้พบอัตราการเกิดพิษต่อตับสูงกว่าปกติ การศึกษาของ Ozick²³ และคณะ พบอัตราการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยในวัณโรคร้อยละ 11.4 ซึ่งเกณฑ์ที่ใช้ยึดตามระดับ ALT มากกว่าหรือเท่ากับ 200 IU/ L เพียงอย่างเดียว เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ใช้เกณฑ์ทั้งค่า AST และ/ หรือ ALT ร่วมกับเกณฑ์อื่นๆ เช่น ไม่มีโรคและยาอื่นที่สงสัย เป็นต้น การที่ผลการศึกษาค้นคว้าพบอัตราการเกิดพิษต่อตับที่ค่อนข้างต่ำอาจเกิดจากโรงพยาบาลมีระบบการจัดการดูแลผู้ป่วยที่ค่อนข้างดี เช่น มีระบบการติดตามผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอ หรือมีการประเมินสภาวะผู้ป่วยต่อความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับก่อนการให้ยา เป็นต้น

1.2 ค่าการทำงานของตับก่อนและหลังการเกิดพิษต่อตับ

จากผู้ป่วย 61 ราย ที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค มี 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 31.1 ไม่มีการตรวจวัดค่าการทำงานของตับก่อนการให้ยา และ 42 ราย คิดเป็นร้อยละ 68.9 มีการตรวจวัดก่อน โดยมีค่าการทำงานของตับปกติก่อนการให้ยา 31 ราย คิดเป็นร้อยละ 50.9 (ดูค่าปกติของการทำงานของตับ ในภาคผนวก ฉ) ขณะที่ 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.0 มีค่าสูงผิดปกติ แสดงดังตารางที่ 7

ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับ 31 ราย มีค่าการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติก่อนการให้ยาด้านวัณโรค โดยมีค่าเฉลี่ย direct bilirubin และ total bilirubin เป็น 0.39 และ 0.87 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ เมื่อเกิดพิษต่อตับมีค่าเฉลี่ยสูงขึ้นเป็น 3.33 และ 4.24 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ ขณะที่ค่า AST, ALT และ alkaline phosphatase ก่อนการให้ยามีค่าเฉลี่ย 41.52, 27.58 และ 357.10 IU/ L ตามลำดับ เมื่อเกิดพิษต่อตับมีค่าเฉลี่ยสูงขึ้นเป็น 148.47, 99.21 และ 429.71 IU/ L ตามลำดับ ส่วนค่าเฉลี่ยของ albumin ก่อนการให้ยาด้านวัณโรคมีค่า 2.95 กรัมต่อลิตร เมื่อเกิดพิษต่อตับมีค่าลดลงเป็น 2.76 กรัมต่อลิตร แสดงดังตารางที่ 9

ตารางที่ 7 กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค และมีการตรวจวัดค่าการทำงานของตับก่อนการให้ยาต้านวัณโรค

กลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจวัด LFT ก่อนการให้ยา	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ไม่มีการตรวจวัด	19	31.1
มีการตรวจวัด	42	68.9
- ค่าการทำงานของตับปกติ	31	50.9
- ค่าการทำงานของตับสูงผิดปกติ	11	18.0
รวม	61	100.0

1.3 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค 61 ราย มีอายุเฉลี่ย 48.3 ± 20.7 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 43.7 ± 15.6 กิโลกรัม ระยะเวลาในอนโรพยาบาลเฉลี่ย 28.9 ± 39.6 วัน เป็นเพศชาย 42 ราย คิดเป็นร้อยละ 68.9 แสดงดังตารางที่ 8 และ 10 ตามลำดับ เมื่อทำการจัดกลุ่มอายุพบผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 60 ปี ถึงร้อยละ 36.0 รองลงมาอยู่ในช่วงอายุ 31-45 ปี (ร้อยละ 27.9) และช่วงอายุ 46-60 ปี (ร้อยละ 16.4) อาจเนื่องจากเมื่อมีอายุมากขึ้นเมแทบอลิซึมของยาต้านวัณโรคที่ตับจะลดลง ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยอื่นๆ ที่พบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับมีอายุระหว่าง 39-46 ปี^{11, 13-14} ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการให้ยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยสูงอายุเป็นพิเศษ โดยเฉพาะถ้ามีอายุมากกว่า 60 ปี ขึ้นไป ซึ่งมีรายงานว่าพบความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี²¹

จากผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับ 61 ราย มี 45 ราย คิดเป็นร้อยละ 73.8 ที่ไม่มีประวัติการเป็นวัณโรคมาก่อน ส่วนผู้ป่วยอีก 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.2 มีประวัติการเป็นวัณโรคมาก่อน ผู้ป่วย 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 32.8 มีประวัติการติดเชื้อไวรัสเฮซีไอวี ไม่มีการติดเชื้ออีก 27 ราย และไม่ทราบผล 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 44.2 และ 23.0 ตามลำดับ แสดงดังตารางที่ 11

ตารางที่ 8 ข้อมูลน้ำหนัก และจำนวนวันนอนโรงพยาบาล ของผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ข้อมูล	ค่าเฉลี่ย (ต่ำสุด-สูงสุด)	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	43.7 (7-100)	15.6
จำนวนวันนอนโรงพยาบาล (วัน)	28.9 (2-199)	39.6

ตารางที่ 9 ค่าการทำงานของตับก่อนการให้ยา และเมื่อเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส

ค่าการทำงานของตับ	ก่อนการให้ยา	เกิดพิษต่อตับ จากยา	ค่าเฉลี่ยของ paired differences ^a (t value) ^b (t value) ^c	ค่า p ^d ค่า p ^e
direct bilirubin (mg/ dL)				
- ค่าเฉลี่ย \pm SD	0.39 \pm 0.20	3.33 \pm 2.98	-2.6	
- ค่ามัธยฐาน	0.20		(-4.9)	0.000
- (ต่ำสุด-สูงสุด)	0.05-0.85	0.04-12.90	(-4.6)	0.000
total bilirubin (mg/ dL)				
- ค่าเฉลี่ย \pm SD	0.87 \pm 0.32	4.24 \pm 3.40	-2.8	
- ค่ามัธยฐาน	0.59		(-4.6)	0.000
- (ต่ำสุด-สูงสุด)	0.35-1.50	0.05-15.93	(-4.1)	0.000
albumin (g/ L)				
- ค่าเฉลี่ย \pm SD	2.95 \pm 0.77	2.76 \pm 0.72	0.2	
- ค่ามัธยฐาน	3.20		(1.4)	0.182
- (ต่ำสุด-สูงสุด)	1.50-4.80	1.57-4.70	(-1.2)	0.23
AST (IU/ L)				
- ค่าเฉลี่ย \pm SD	41.52 \pm 19.84	148.47 \pm 162.70	-117.4	
- ค่ามัธยฐาน	30.00		(-3.7)	0.001
- (ต่ำสุด-สูงสุด)	11.00-77.00	12.00-625.00	(-4.2)	0.000
ALT (IU/ L)				
- ค่าเฉลี่ย \pm SD	27.58 \pm 18.66	99.21 \pm 119.14	-87.2	
- ค่ามัธยฐาน	22.00		(-4.2)	0.001
- (ต่ำสุด-สูงสุด)	5.00-74.00	2.00-559.00	(-3.7)	0.000
AP (IU/ L)				
- ค่าเฉลี่ย \pm SD	357.10 \pm 347.86	429.71 \pm 398.73	-34.5	
- ค่ามัธยฐาน	197.00		(-1.1)	0.297
- (ต่ำสุด-สูงสุด)	56.00-1498.00	59.00-2,446.00	(-1.7)	0.09

หมายเหตุ a หมายถึง ค่าความแตกต่างของ LFT ก่อนให้ยา และเมื่อเกิดพิษต่อตับจากยา
b และ c หมายถึง t value จาก paired-samples t test และ wilcoxon-signed-ranged test
d และ e หมายถึง p value จาก paired-samples t test และ wilcoxon-signed-ranged test

ตารางที่ 10 ข้อมูลเพศ และช่วงอายุ ของผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยา

ข้อมูล	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เพศ		
- ชาย	42	68.9
- หญิง	19	31.1
ช่วงอายุ		
- 0-14 ปี	5	8.2
- 15-30 ปี	7	11.5
- 31-45 ปี	17	27.9
- 46-60 ปี	10	16.4
- > 60 ปี	22	36.0
อายุเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ต่ำสุด-สูงสุด)	48.3 \pm 20.7 (2-82) ปี	-

สำหรับข้อมูลประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ของผู้ป่วย คำนวณจากชนิดและปริมาณของแอลกอฮอล์ที่ผู้ป่วยดื่มให้อยู่ในรูปของเอทานอล โดยใช้เกณฑ์การดื่มแอลกอฮอล์ที่มีปริมาณของเอทานอลมากกว่า 60 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา นานกว่า 1 ปี^{12,22} พบว่ามีผู้ป่วยไม่ดื่มแอลกอฮอล์ 34 ราย คิดเป็นร้อยละ 55.8 มีผู้ป่วย 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 21.3 ให้ประวัติว่าเคยดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมากกว่า 60 กรัมต่อวัน แต่เลิกดื่มมานานกว่า 1 ปี อีก 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 21.3 มีการดื่มเป็นประจำ และไม่ทราบข้อมูล 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.6 แสดงดังตารางที่ 11

รายงานการวิจัยอื่นๆ ระบุว่า การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี ทำให้เพิ่มอัตราการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค¹³ ขณะที่ผลการวิจัยครั้งนี้พบผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวี 20 ราย ซึ่งน้อยกว่าไม่มีการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี ซึ่งมี 27 ราย อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยที่ไม่ทราบว่า มีไวรัสเอชไอวีหรือไม่อีก 14 ราย เนื่องจากไม่มีการตรวจ

แอลกอฮอล์ทำให้เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคได้เพิ่มขึ้น^{4,11} อาจเกิดจากการที่แอลกอฮอล์เองก็มีผลเสียต่อตับ และยังอาจกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP 450 ทำให้สารพิษต่อตับจากยา isoniazid คือ hydrazine เพิ่มขึ้น แต่ผลการวิจัยครั้งนี้พบผู้ป่วยดื่มแอลกอฮอล์ไม่มากนัก อาจเกิดจากการให้รายละเอียดเกี่ยวกับการดื่มของผู้ป่วยและญาติไม่ชัดเจน รวมทั้งการบันทึกข้อมูลอาจไม่ครบถ้วน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลการดื่มแอลกอฮอล์สามารถใช้เป็นแนวทางการติดตามดูแลผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านวัณโรคเพื่อป้องกันผลการเกิดพิษต่อตับได้

ตารางที่ 11 ข้อมูลประวัติการเป็นวัณโรค การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี และการดื่มแอลกอฮอล์

ข้อมูล	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ประวัติการเป็นวัณโรค		
- ไม่เคยเป็น	45	73.8
- เคยเป็น	16	26.2
การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี		
- มีการติดเชื้อ	20	32.8
- ไม่มีการติดเชื้อ	27	44.2
- ไม่ทราบ	14	23.0
การดื่มแอลกอฮอล์		
- ดื่ม	13	21.3
- ไม่ดื่ม	34	55.8
- เคยดื่ม	13	21.3
- ไม่ทราบ	1	1.6

จากผู้ป่วย 61 ราย ที่เกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค มี 38 ราย คิดเป็นร้อยละ 62.3 ที่ไม่มีภาวะโรคเรื้อรังอื่นร่วมด้วยในขณะที่มีการใช้ยาต้านวัณโรค ผู้ป่วย 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.7 มีโรคอื่นร่วมด้วย 1 โรค ขณะที่ผู้ป่วยอีก 8 และ 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.1 และ 4.9 มีโรคอื่นร่วมด้วย 2 โรค และมากกว่า 2 โรค ตามลำดับ แสดงดังตารางที่ 12

การใช้ยาอื่นที่มีรายงานว่าทำให้การทำงานของตับผิดปกติ⁴⁹ ร่วมกับยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับโดยไม่มีการหยุดยาที่สงสัยนั้นๆ แต่หยุดเฉพาะยาต้านวัณโรคเท่านั้น พบ 45 ราย คิดเป็นร้อยละ 73.8 ในจำนวนนี้พบผู้ป่วยใช้ยา 1 ชนิด 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 24.6 ใช้ยา 2 ชนิด 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 27.9 และใช้ยามากกว่า 2 ชนิด 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 21.3 ขณะที่ 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.2 ไม่มีการใช้ยาอื่นที่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับร่วมด้วย แสดงดังตารางที่ 12

ผลการวิจัยพบโรคเรื้อรังที่ผู้ป่วยเป็นร่วมด้วยในระหว่างที่มีการใช้ยาต้านวัณโรคในอัตราที่สูงถึงร้อยละ 37.7 ซึ่งอาจมีผลต่อการเพิ่มความเป็นพิษของยาต้านวัณโรคได้ โดยทำให้วิถิเมแทบอลิซึมของยาเปลี่ยนแปลงและเกิดสารพิษต่อตับ มีรายงานวิจัยพบภาวะโรคเรื้อรังบางอย่าง เช่นโรคเบาหวาน ทำให้วิถิเมแทบอลิซึมของยาต้านวัณโรคและยาชนิดอื่นเปลี่ยนแปลงได้^{25, 34} ซึ่งจากการวิจัยนี้ พบผู้ป่วยโรคเบาหวานถึง 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.0

การวิจัยนี้พบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคใช้ยาอื่นที่มีรายงานว่าทำให้การทำงานของตับผิดปกติร่วมด้วยในอัตราที่ค่อนข้างสูงถึงร้อยละ 73.8 เนื่องจากวิถิเมแทบอลิซึมของยาหลายชนิดอาศัยการทำงานของเอนไซม์ CYP 450 ดังนั้นการให้ยาอื่นร่วมด้วยอาจทำให้เกิดการกระตุ้นวิถิเมแทบอลิซึมของยา isoniazid จนเกิดสารพิษ hydrazine เพิ่มขึ้นก็เป็นได้ จึงควรมีความระมัดระวังพิษต่อตับที่เกิดขึ้นเป็นพิเศษ เมื่อมีการใช้ยาต้านวัณโรคร่วมกับยาเหล่านี้

ตารางที่ 12 ภาวะโรคเรื้อรัง และการใช้ยาอื่น ๆ ที่มีรายงานว่าทำให้การทำงานของตับผิดปกติ

ข้อมูล	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ภาวะโรคเรื้อรัง		
- ไม่มีโรคอื่นร่วมด้วย	38	62.3
- มี 1 โรค	12	19.7
- มี 2 โรค	8	13.1
- มีมากกว่า 2 โรค	3	4.9
รวม	61	100.0
ยาอื่น ๆ ที่มีรายงานพิษต่อตับ		
- ไม่มีการใช้ยาอื่นร่วมด้วย	16	26.2
- มี 1 ชนิด	15	24.6
- มี 2 ชนิด	17	27.9
- มีมากกว่า 2 ชนิด	13	21.3
รวม	61	100.0

1.4 รูปแบบการให้ยาต้านวัณโรค

การวินิจฉัยประเภทผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดพิษต่อตับ 61 ราย พบ 36 ราย คิดเป็นร้อยละ 59.0 เป็นวัณโรคปอด (pulmonary tuberculosis) โดยมีผลเสมหะบวก 27 ราย คิดเป็นร้อยละ 44.3 และผลเสมหะลบ 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.5 มี 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 41.0 เป็นวัณโรคนอกปอด (extrapulmonary tuberculosis) ซึ่งพบวัณโรคเยื่อหุ้มสมองมากที่สุด 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.6 แสดงดังตารางที่ 13

ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ให้ผลเสมหะบวก เมื่อจำแนกประเภทผู้ป่วยตามแนวทางการควบคุมวัณโรคแห่งชาติ กระทรวงสาธารณสุข⁵⁰ เป็นผู้ป่วยใหม่ 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.5 เป็นผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.2 และอีก 4 ราย เป็นผู้ป่วยขาดยาและกลับมารักษาใหม่ คิดเป็นร้อยละ 6.6 แสดงดังตารางที่ 14

ตารางที่ 13 ประเภทวัณโรค ในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ประเภทวัณโรค	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
วัณโรคปอด	36	59.0
- ผลเสมหะบวก	27	44.3
- ผลเสมหะลบ	7	11.5
- ไม่ทราบผลเสมหะ	2	3.2
วัณโรคนอกปอด	25	41.0
- เยื่อหุ้มสมอง	7	11.6
- ต่อม้ำเหลือง	6	9.8
- แพร่กระจาย	3	4.9
- ช่องท้อง	3	4.9
- เยื่อหุ้มปอด	2	3.3
- กระดูกและข้อ	1	1.6
- อื่นๆ	3	4.9
รวม	61	100.0

ตารางที่ 14 ประเภทการขึ้นทะเบียนผู้ป่วย ของผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ให้ผลเสมหะบวก

ประเภท	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ผู้ป่วยใหม่	18	29.5
ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ	5	8.2
ผู้ป่วยขาดยาและรักษาใหม่	4	6.6
รวม	27	44.3

ระหว่างที่มีการให้ยาต้านวัณโรค พบการวินิจฉัยของแพทย์ว่าอาจเกิดเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนานซึ่งสงสัยการดื้อยา isoniazid ร่วมกับ rifampicin และ/ หรือร่วมกับยาต้านวัณโรคชนิดอื่น จำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.3 โดยมีการตรวจเพาะเชื้อเพื่อหาการดื้อยาในผู้ป่วยทั้ง 2 ราย แสดงดังตารางที่ 15

ตารางที่ 15 การวินิจฉัยของแพทย์ว่าอาจเกิดเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนาน

การวินิจฉัยเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนาน	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
สงสัยว่าเกิดเชื้อดื้อยาหลายขนาน	2	3.3
ไม่สงสัยว่าเกิดเชื้อดื้อยาหลายขนาน	59	96.7
รวม	61	100.0

สูตรการให้ยาต้านวัณโรคก่อนการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วย 61 ราย พบว่าสูตรยาที่ประกอบด้วยยา 4 ขนาน คือ HRZE มีการสั่งใช้มากที่สุด 49 ราย คิดเป็นร้อยละ 80.5 ขณะที่สูตร HRE พบ 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.2 และสูตรอื่นๆ แสดงดังตารางที่ 16

จากผลการวิจัยพบว่าการเกิดพิษต่อตับเกิดจากสูตรยาที่มี isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide เป็นองค์ประกอบหลักเป็นส่วนใหญ่โดยพบ 51 ราย คิดเป็นร้อยละ 83.6 อาจเป็นผลจากยา rifampicin กระตุ้นเมแทบอลิซึมของ isoniazid ผ่านการทำงานของเอนไซม์ CYP 450 ทำให้เกิดสารพิษ hydrazine เพิ่มขึ้น^{9, 18} โดย rifampicin เองก็ทำให้เกิดพิษต่อตับได้ และอาจเกิดจากผลของ pyrazinamide ร่วมด้วย ซึ่งมีรายงานว่าทำให้อัตราการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคสูงขึ้น เมื่อให้ร่วมกับ isoniazid และ rifampicin¹⁴⁻¹⁵

ตารางที่ 16 สูตรการให้ยาต้านวัณโรคก่อนการเกิดพิษต่อตับ

สูตรยา*	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
- HR	3	4.9
- HEZ	1	1.6
- HRE	5	8.2
- HRZE	49	80.5
- HRZS	1	1.6
- HRE0	1	1.6
- HRZES	1	1.6
รวม	61	100.0

หมายเหตุ * E คือ ethambutol R คือ rifampicin
 H คือ isoniazid S คือ streptomycin
 O คือ ofloxacin Z คือ pyrazinamide

ผู้ป่วย 61 ราย ที่เกิดพิษต่อตับพบ 49 ราย คิดเป็นร้อยละ 80.3 มีการใช้ isoniazid ในขนาดเหมาะสมก่อนการเกิดพิษต่อตับตามเกณฑ์การให้ยาของแนวทางการควบคุมวัณโรคแห่งชาติ กระทรวงสาธารณสุข⁵⁰ (ดูรายละเอียดในภาคผนวก ก) มีเพียง 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.6 ที่ใช้ยาขนาดสูงกว่ากำหนด สำหรับการให้ rifampicin พบการสั่งใช้เกินขนาดแนะนำ 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 28.3 มีการใช้เหมาะสม 29 ราย และขนาดต่ำกว่ากำหนด 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 48.3 และ 8.3 ตามลำดับ ส่วนการให้ pyrazinamide พบการสั่งใช้เกินกว่าขนาดปกติ 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.7 มีการใช้เหมาะสม 21 ราย และต่ำกว่าเกณฑ์ 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 40.4 และ 36.5 ตามลำดับ แสดงดังตารางที่ 17

การวิจัยครั้งนี้พบการสั่งใช้ isoniazid มีความเหมาะสมของขนาดการใช้ยาสูงสุด อาจเป็นผลจากขนาดยาตามแนวทางของกระทรวงสาธารณสุข⁵⁰ เป็น 300 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 14 ปี ทุกคน ขณะที่ rifampicin พบการสั่งใช้ยาเกินขนาดที่แนะนำสูงสุด ดังนั้นควรมีการติดตามผลการเกิดพิษต่อตับเมื่อมีการใช้ยาในขนาดสูงกว่าเกณฑ์ แม้ว่าการเกิดพิษต่อตับจากรifampicin ไม่ขึ้นกับขนาดยากก็ตาม^{25, 34}

การสั่งใช้ pyrazinamide พบอัตราการสั่งใช้ยาต่ำกว่าเกณฑ์มากที่สุด เมื่อเทียบกับ isoniazid และ rifampicin อาจเกิดจากแพทย์ผู้ทำการรักษาระวังผลต่อตับจากยาซึ่งมีขนาดการ

แนะนำที่ค่อนข้างสูง และมีรายงานพบว่า pyrazinamide ทำให้เกิดพิษต่อตับเพิ่มขึ้นเมื่อมีการให้ยาในขนาดที่สูงขึ้น⁸ โดยขนาดยาที่เหมาะสมและทำให้อัตราการเกิดพิษต่อตับต่ำที่สุดคือ 25-30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม³²

ตารางที่ 17 ขนาดการใช้ยาต้านวัณโรค ตามเกณฑ์แนวทางการควบคุมวัณโรคแห่งชาติ⁵⁰

ขนาดยา	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
isoniazid		
- เหมาะสม	49	80.3
- สูงกว่าเกณฑ์	4	6.6
- ต่ำกว่าเกณฑ์	8	13.1
- ไม่ทราบ*	-	-
rifampicin**		
- เหมาะสม	29	48.3
- สูงกว่าเกณฑ์	17	28.3
- ต่ำกว่าเกณฑ์	5	8.3
- ไม่ทราบ*	9	15.1
pyrazinamide***		
- เหมาะสม	21	40.4
- สูงกว่าเกณฑ์	4	7.7
- ต่ำกว่าเกณฑ์	19	36.5
- ไม่ทราบ*	8	15.4

หมายเหตุ * หมายถึง ไม่มีข้อมูลน้ำหนัก

** หมายถึง มีการใช้ rifampicin ในสูตรยาต้านวัณโรคก่อนเกิดพิษต่อตับ
ในผู้ป่วย 60 ราย

*** หมายถึง มีการใช้ pyrazinamide ในสูตรยาต้านวัณโรคก่อนเกิดพิษต่อ
ตับ ในผู้ป่วย 52 ราย

ตอนที่ 2 การติดตามผลการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

2.1 ผลการเกิดพิษต่อตับ

ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับ 61 ราย เมื่อแบ่งกลุ่มตามผลของค่าการทำงานของตับที่สูงขึ้น สามารถแบ่งได้เป็น 4 กลุ่ม พบผู้ป่วยมีระดับ total bilirubin (TB) เพิ่มขึ้น 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เพียงอย่างเดียว 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 31.2 ผู้ป่วยที่มี TB เพิ่มขึ้นร่วมกับ AST หรือ ALT ที่น้อยกว่า 120 IU/ L 15 ราย (ร้อยละ 24.6) มี TB สูงขึ้นร่วมกับมี AST หรือ ALT มากกว่า 120 IU/ L 24 ราย (ร้อยละ 39.3) นอกจากนี้พบผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ AST หรือ ALT เพียงค่าเดียว มากกว่า 120 IU/ L 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.9 ตามลำดับ แสดงดังตารางที่ 18

ตารางที่ 18 กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค แบ่งตามค่าการทำงานของตับที่เพิ่มขึ้น

กลุ่มผู้ป่วย	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
- TB > 1.5 mg/ dL	19	31.2
- TB > 1.5 mg/ dL + AST หรือ ALT < 120 IU/ L	15	24.6
- TB > 1.5 mg/ dL + AST หรือ ALT >120 IU/ L	24	39.3
- AST หรือ ALT >120 IU/ L	3	4.9
รวม	61	100.0

หมายเหตุ TB หมายถึง total bilirubin DB หมายถึง direct bilirubin
mg / dL หมายถึง มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

ผลการการวิจัยพบผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของ total bilirubin อย่างเดียวมากกว่า 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 31.2 ผลดังกล่าวอาจเกิดจาก rifampicin เนื่องจากมีรายงานว่า rifampicin ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ total bilirubin ได้⁸

ผู้ป่วยที่เกิดการอักเสบของเซลล์ตับเฉียบพลัน ซึ่งพิจารณาได้จากมีค่า AST หรือ ALT มากกว่า 120 IU/ L มี 27 ราย คิดเป็นร้อยละ 44.3 อาจเกิดจาก isoniazid, rifampicin หรือ pyrazinamide^{32, 34, 36}

เมื่อแบ่งประเภทผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค โดยอาศัยค่า AST และ alkaline phosphatase ซึ่งสามารถช่วยบอกถึงพยาธิวิทยาของการเกิดพิษต่อตับจากยาได้^{12, 25} ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับประเภทมีผลต่อเซลล์ตับ ซึ่งพิจารณาจากมีค่า AST มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ และมีค่า R ซึ่งเป็นอัตราส่วนระหว่าง AST และ alkaline phosphatase มากกว่า 5 พบ 1 ราย (ร้อยละ 1.6) ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับประเภทมีผลต่อท่อน้ำดี ซึ่งพิจารณาจากมีค่า alkaline phosphatase มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ หรือมีค่า R น้อยกว่า 2 พบ 15 ราย (ร้อยละ 24.6) ขณะที่เป็นผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับประเภทมีผลต่อเซลล์ตับร่วมกับท่อน้ำดี ซึ่งพิจารณาจากมีค่า AST และ alkaline phosphatase มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ และมีค่า R มากกว่า 2 แต่น้อยกว่า 5 พบ 8 ราย (ร้อยละ 13.1) โดยมีผู้ป่วย 25 ราย (ร้อยละ 41.0) มีรูปแบบของการเกิดพิษต่อตับไม่เข้ากับทั้ง 3 ประเภท เช่น มีระดับ total bilirubin สูงเพียงค่าเดียว โดยมีค่า AST และ alkaline phosphatase ปกติ และพบ 12 ราย (ร้อยละ 19.7) ที่ไม่ทราบผล เนื่องจากไม่มีข้อมูลของ AST และ alkaline phosphatase แสดงผลดังตารางที่ 19

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง ไม่สามารถได้ข้อมูลที่ต้องการครบถ้วน และการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคซึ่งใช้ร่วมกัน จึงเป็นการยากที่จะบอกได้ชัดเจนว่าเกิดจากยาชนิดใด นอกจากจะมีการหยุดยาที่สงสัยที่ละชนิด และผลการตรวจ LFT ก็บอกไม่ได้ชัดเจนเสมอไปว่าเกิดจากยาชนิดใดเช่นกัน

ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมักพบอาการทางคลินิก คือ อាកารดีซ่าน โดยพบ 33 ราย คิดเป็นร้อยละ 54.1 และไม่มีอาการดีซ่านร่วมด้วยพบ 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 45.9 ขณะที่ 59 ราย คิดเป็นร้อยละ 96.7 ไม่มีอาการไม่พึงประสงค์อื่นร่วมด้วย มีเพียง 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.3 ที่มีอาการไม่พึงประสงค์อื่นร่วมด้วย โดยอาการที่พบคืออาการผื่นคัน แสดงดังตารางที่ 20

ผลการวิจัยพบว่าผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับส่วนใหญ่มีอาการดีซ่านถึงร้อยละ 54.1 สอดคล้องกับการวิจัยอื่นๆ เช่น การศึกษาของ Wong และคณะ¹¹ พบผู้ป่วยที่เป็นพาหะและไม่เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบีและใช้ยาต้านวัณโรค เกิดอาการทางคลินิกที่บ่งถึงอาการพิษต่อตับเป็นร้อยละ 49 อย่างไรก็ตามมีบางการวิจัยพบว่าผู้ป่วยที่ได้ isoniazid ขนานเดียวเพื่อป้องกันการเกิดวัณโรคซ้ำ ทำให้ระดับเอนไซม์ aminotransferase เพิ่มขึ้นร้อยละ 40 โดยมีอาการดีซ่านเพียงร้อยละ 5³⁴ เท่านั้น

ตารางที่ 19 ประเภทการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค จำแนกตามผลทางพยาธิวิทยาโดยอาศัยค่า AST และ alkaline phosphatase^{12, 25}

ประเภท	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ผลต่อเซลล์ตับ*	1	1.6
ผลต่อท่อน้ำดี**	15	24.6
ผลต่อเซลล์ตับร่วมกับท่อน้ำดี***	8	13.1
ผลไม่เข้ากับทั้ง 3 ประเภทข้างต้น	25	41.0
ไม่ทราบผล****	12	19.7
รวม	61	100.0

หมายเหตุ

* หมายถึง AST > 2 เท่า ของค่าปกติ และมีค่า R (AST/ alkaline phosphatase: AP) > 5

** หมายถึง AP > 2 เท่า ของค่าปกติ หรือมีค่า R < 2

*** หมายถึง AST และ AP > 2 เท่า ของค่าปกติ และ $2 < R < 5$

**** หมายถึงไม่มีข้อมูลของ AST และ AP

ตารางที่ 20 อาการดีซ่าน และอาการไม่พึงประสงค์อื่น ระหว่างการให้ยาต้านวัณโรค ในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับ

อาการ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
อาการดีซ่าน		
- ไม่มี	28	45.9
- มี	33	54.1
อาการไม่พึงประสงค์		
- ไม่มี	59	96.7
- มี	2	3.3
รวม	61	100.0

อาการไม่พึงประสงค์อื่นที่พบร่วมด้วยในผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ 2 ราย คืออาการผื่นคัน ซึ่งเป็นชนิดไม่สัมพันธ์กับขนาดยาต้านวัณโรค มักเกิดขึ้นได้จากยาทั้ง 3 ชนิด และพบได้ไม่บ่อยแต่อาจทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดการให้ยาต้านวัณโรคเสมอ²

จากผลการวิจัยพบระยะเวลาเกิดพิษต่อตับ ซึ่งแบ่งตามความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ค่าการทำงานของตับผิดปกติกับระยะเวลาที่เริ่มให้ยา⁴⁹ พบระยะเวลาเกิดพิษต่อตับมีค่าเฉลี่ยเป็น 20.92 ± 18.51 วัน ระยะเวลาต่ำสุดและสูงสุดเป็น 5 ถึง 90 วัน ซึ่งชี้ว่าจะเกิดจากยา (suggestive) สอดคล้องกับการวิจัยอื่นๆ ที่พบว่าการเกิดพิษต่อตับมักเกิดภายในเดือนแรกของการให้ยา⁹ เมื่อหยุดยาแล้วค่าการทำงานของตับกลับเป็นปกติใช้ระยะเวลาเฉลี่ย 18.7 ± 14.1 วัน มีระยะเวลาต่ำสุดและสูงสุดเป็น 17 ถึง 54 วัน แสดงดังตารางที่ 21

ตารางที่ 21 ระยะเวลาในการเกิดพิษต่อตับ แบ่งตามความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ค่าการทำงานของตับผิดปกติกับระยะเวลาที่เริ่มให้ยา⁴⁹ และระยะเวลาที่ค่าการทำงานของตับเป็นปกติหลังการหยุดยาต้านวัณโรค

ระยะเวลา	ต่ำสุด-สูงสุด (วัน)	เฉลี่ย (วัน)	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
ระยะเวลาเกิดพิษต่อตับ			
- suggestive	5-90	20.92	18.51
- compatible	2-199	28.9	39.61
- ค่าการทำงานของตับเป็นปกติหลังหยุดยา	17-54	18.7	14.1

2.2 การให้ยาต้านวัณโรคซ้ำ

หลังจากผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ แพทย์ผู้ทำการรักษาหยุดให้ยาต้านวัณโรคมากกว่าให้ยาต่อไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบการหยุดยา 3 ขนานพร้อมกัน ได้แก่ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide จำนวน 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 45.8 นอกจากนี้มีการหยุดยา isoniazid ร่วมกับ rifampicin จำนวน 4 ราย หยุด isoniazid ร่วมกับ pyrazinamide 2 ราย และหยุด rifampicin ร่วมกับ pyrazinamide 4 ราย และมีการให้ยาต่อไปในผู้ป่วย 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.5 แสดงดังตารางที่ 22

ตารางที่ 22 การให้การรักษามือเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

การให้การรักษา	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ให้ยาต่อ	18	29.5
หยุดยา	43	70.5*
- HRZ	28	45.8
- HR	4	6.6
- HZ	2	3.3
- RZ	4	6.6
- R	4	6.6
- Z	1	1.6
รวม	61	100.0

หมายเหตุ * หมายถึง $p \leq 0.001$ เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาต่อ จากการทดสอบไคสแควร์

ผลการวิจัยพบว่า เมื่อเกิดพิษต่อตับมีการหยุดยาที่มี rifampicin ร่วมด้วย 40 ราย คิดเป็นร้อยละ 93 โดยหยุด rifampicin ชนิดเดียว 4 ราย มีการหยุดยาทั้ง 3 ชนิด 28 ราย (ร้อยละ 45.8) นอกนั้นเป็นการหยุดยา 2 ชนิด ร่วมกัน และมีการหยุดยา pyrazinamide ชนิดเดียว 1 ราย ดังได้กล่าวมาแล้วว่าเป็นการยากที่จะทราบแน่ชัดว่าเกิดพิษต่อตับจากยาชนิดใด

เมื่อค่าการทำงานของตับเป็นปกติ มีผู้ป่วย 22 ราย คิดเป็นร้อยละ 36.1 ได้รับยาต้านวัณโรคซ้ำ ผู้ป่วย 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 21.3 หยุดยาโดยไม่ได้รับยาซ้ำ และ 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.1 ไม่ทราบผลการให้ยาซ้ำ แสดงดังตารางที่ 23

ระยะเวลาที่ค่าการทำงานของตับกลับเป็นปกติหลังหยุดยาด้านวัณโรค มีค่าเฉลี่ยเป็น 18.7 ± 14.1 วัน ขณะที่ผู้ป่วยซึ่งไม่มีการหยุดยามีระยะเวลาเฉลี่ยสูงกว่าเป็น 44.8 ± 50.3 วัน แสดงดังตารางที่ 24

ผู้ป่วย 22 ราย ที่มีการให้ยาซ้ำ เป็นเพศชาย 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 63.6 เป็นเพศหญิง 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 36.4 มีอายุน้อยกว่า 60 ปี 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 72.7 เป็นผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 27.3 แสดงดังตารางที่ 25

ตารางที่ 23 การให้ยาต้านวัณโรคซ้ำ

การให้ยาซ้ำ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ให้ยาต่อโดยไม่หยุดยา	18	29.5
ให้ยาซ้ำ	22	36.1
ไม่ให้ยาซ้ำ	13	21.3
ไม่ทราบ*	8	13.1
รวม	61	100.0

หมายเหตุ * หมายถึง ไม่ทราบข้อมูลเนื่องจากผู้ป่วยไม่มารับรักษาต่อเนื่อง

ตารางที่ 24 ระยะเวลาที่ค่าการทำงานของตับกลับเป็นปกติ เมื่อหยุดและไม่หยุดยาด้านวัณโรค

ระยะเวลา	ต่ำสุด-สูงสุด (วัน)	ค่าเฉลี่ย (วัน)	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
ไม่มีการหยุดยา	6-140	44.8	50.3
หยุดยา	17-54	18.7	14.1

ผู้ป่วยที่ให้ยาซ้ำ 22 ราย เป็นผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวี 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 31.8 ไม่มีการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 50.0 และไม่ทราบผล 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.2 ผู้ป่วยไม่ดื่มแอลกอฮอล์ 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 68.2 มากกว่าผู้ป่วยที่ดื่มซึ่งพบ 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.0 และบันทึกในเวชระเบียนผู้ป่วยว่าเคยดื่ม 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.0 แสดงดังตารางที่ 25

ผู้ป่วยที่ให้ยาซ้ำ 22 ราย มีค่าการทำงานของตับเป็นปกติ 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 45.5 ผู้ป่วยที่มี AST หรือ ALT ปกติแต่ total bilirubin สูงผิดปกติ พบ 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.2 มีเพียง 1 ราย ที่มีค่า AST หรือ ALT เกินปกติ 5 เท่า คิดเป็นร้อยละ 4.5 และอีก 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 31.8 ไม่ทราบผลค่าการทำงานของตับ แสดงดังตารางที่ 26

ตารางที่ 25 ข้อมูลเพศ อายุ การดื่มแอลกอฮอล์ และการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี
ในผู้ป่วยที่ให้ยาต้านวัณโรคซ้ำ 22 ราย

ข้อมูล	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เพศ		
- ชาย	14	63.6
- หญิง	8	36.4
อายุ		
< 60 ปี	16	72.7
≥ 60 ปี	6	27.3
การดื่มแอลกอฮอล์		
- ไม่ดื่ม	15	68.2
- ดื่ม	2	9.0
- เคยดื่ม	4	18.0
- ไม่ทราบผล	1	4.8
การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี		
- ไม่มี	11	50.0
- มี	7	31.8
- ไม่ทราบผล	4	18.2
รวม	22	100.0

ตารางที่ 26 ค่าการทำงานของตับในผู้ป่วยที่มีการให้ยาต้านวัณโรคซ้ำ

ค่าการทำงานของตับ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ปกติ	10	45.5
AST หรือ ALT เกินปกติ 5 เท่า	1	4.5
TB ≥ 1.50 mg/ dL	4	18.2
ไม่ทราบผล*	7	31.8
รวม	22	100.0

หมายเหตุ * หมายถึง ไม่มีการวัดค่าการทำงานของตับ หรือผู้ป่วยไม่มารับการรักษาต่อเนื่อง

การให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับต้องทำด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษ เนื่องจากอาจมีผลให้การทำงานของตับแย่ลงไปกว่าเดิม บางครั้งถึงขั้นทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต การให้ยาซ้ำต้องตัดสินใจโดยอาศัยประสบการณ์ทางคลินิก จากอาการของผู้ป่วย และข้อมูลปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่อาจทำให้เกิดพิษต่อตับได้เพิ่มขึ้น เช่น ผู้ป่วยไม่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ หรือไม่มีการติดเชื้อไวรัส

เอชไอวี เป็นต้น การเลือกให้ยาซ้ำควรเริ่มจากยาที่ละขนาน ที่มีรายงานอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากต่ำไปสูง และเริ่มใช้ขนาดต่ำจนปรับได้ขนาดสูงสุด^{2, 52} จากผลการวิจัยพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับซ้ำจากการให้ยาซ้ำ 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.7 อาจเกิดจากกระบวนการให้ยาซ้ำมีประสิทธิภาพ เช่น ให้ยาซ้ำโดยเริ่มจากขนาดยาต่ำไปสูง มีการวัดค่าการทำงานของตับเป็นระยะ หรือประเมินความเสี่ยงการเกิดพิษต่อตับก่อนให้ยาซ้ำทุกครั้ง เป็นต้น

ผู้ป่วย 18 ราย ที่มีการให้ยาต่อเนื่องโดยไม่มีอาการหยุดยาด้านวินโรคหลังเกิดพิษต่อตับ พบค่าการทำงานของตับเป็นปกติ 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 27.8 ขณะที่ค่า AST หรือ ALT เกินค่าปกติ 5 เท่า มี 1 ราย ค่า total bilirubin ผิดปกติมี 1 ราย และผู้ป่วยที่มีการลดลงของค่าการทำงานของตับ แต่ยังคงสูงกว่าค่าปกติ 1 ราย แสดงดังตารางที่ 27

ตารางที่ 27 ค่าการทำงานของตับในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหยุดยาด้านวินโรคหลังเกิดพิษต่อตับ

ค่าการทำงานของตับ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ปกติ	5	27.8
AST หรือ ALT เกินค่าปกติ 5 เท่า	1	5.6
TB \geq 1.50 mg/ dL	1	5.6
AST หรือ ALT ลดลงแต่ไม่ปกติ	1	5.6
ไม่ทราบผล	10	55.4
รวม	18	100.0

ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหยุดยาด้านวินโรคส่วนใหญ่มีค่าการทำงานของตับคือ total bilirubin มากกว่า 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือมีค่า AST และ/ หรือ ALT น้อยกว่า 120 IU/ L ถึง 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.7 ซึ่งปกติสามารถให้ยาต่อได้ มีเพียง 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 33.7 มีค่า total bilirubin มากกว่า 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมีค่า AST และ/ หรือ ALT มากกว่า 120 IU/ L โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรหยุดให้ยาเนื่องจากอาจเกิดภาวะตับล้มเหลว (liver failure) ได้⁴⁰

ตอนที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส

จำนวนผู้ป่วยกลุ่มควบคุมคำนวณจากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส 61 ราย ในอัตรา 4 ต่อ 1 ทำการคัดเลือกโดยเลือกลำดับก่อนและหลังผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับต่อเนื่องกัน 2 ลำดับ ทำให้ได้กลุ่มควบคุม 244 ราย เมื่อติดตามผลการรักษาจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอก พบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.1 จึงทำการคัดเลือกผู้ป่วยรายใหม่มาทดแทนเป็น 244 ราย เช่นเดิม

3.1 ค่าการทำงานของตับในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม

ผู้ป่วยกลุ่มควบคุม 244 ราย มีการตรวจค่าการทำงานของตับก่อนการให้ยา 162 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.4 โดย 142 ราย (ร้อยละ 58.2) มีค่าปกติ และ 20 ราย (ร้อยละ 8.2) มีค่าผิดปกติ ขณะที่ผู้ป่วย 82 ราย (ร้อยละ 33.6) ไม่มีข้อมูลค่าการทำงานของตับก่อนการให้ยา แสดงดังตารางที่ 28

ตารางที่ 28 การตรวจค่าการทำงานของตับก่อนการให้ยาต้านไวรัส ในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม

การตรวจค่าการทำงานของตับก่อนการให้ยาต้านไวรัส	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ไม่มีข้อมูล	82	33.6
ค่าปกติ	142	58.2
ค่าสูงผิดปกติ	20	8.2
รวม	244	100.0

ค่าการทำงานของตับก่อนการให้ยาในผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่ปกติ มีค่าเฉลี่ยของ AST, ALT และ alkaline phosphatase เป็น 34.09, 28.16 และ 306.32 IU/ L ตามลำดับ ส่วนค่าเฉลี่ยของ direct bilirubin, total bilirubin และ albumin มีค่าเป็น 0.25, 0.62 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และ 3.19 กรัมต่อลิตร ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มศึกษาพบค่า direct bilirubin, total bilirubin และ AST ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.05$ แสดงดังตารางที่ 29 แต่ค่าใน

กลุ่มศึกษาก็ยังไม่เกินค่าปกติ และพบว่าระดับ albumin ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างทางสถิติ

ตารางที่ 29 ค่าการทำงานของตับก่อนการให้ยาต้านไวรัส ในผู้ป่วยกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบกับกลุ่มศึกษา

ค่าการทำงานของตับ	กลุ่มควบคุม	กลุ่มศึกษา	ค่า p [*]
direct bilirubin (mg/ dL)			
- ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.25 \pm 0.21	0.39 \pm 0.20	0.00 ^{**}
- ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	0.00-1.08	0.05-0.85	
total bilirubin (mg/ dL)			
- ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.62 \pm 0.30	0.86 \pm 0.32	0.00 ^{**}
- ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	0.09-1.45	0.35-1.50	
albumin (g/ L)			
- ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	3.19 \pm 0.65	2.95 \pm 0.77	0.10
- ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	1.40-4.80	1.50-4.80	
AST (IU/ L)			
- ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	34.09 \pm 19.01	41.58 \pm 19.84	0.05 ^{**}
- ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	7-102	11-77	
ALT (IU/ L)			
- ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	28.16 \pm 21.08	27.58 \pm 18.66	0.87
- ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	4-118	5-74	
alkaline phosphatase (IU/ L)			
- ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	306.32 \pm 309.24	357.10 \pm 347.86	0.86
- ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	32-1,920	56-1,498	

หมายเหตุ * หมายถึง การทดสอบ independent-samples t test

** หมายถึง มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha \leq 0.05$

3.2 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยกลุ่มควบคุม

ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมมีอายุเฉลี่ย 41.05 ± 18.91 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 48.89 ± 13.22 กิโลกรัม และระยะเวลาอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 19.19 ± 26.23 วัน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มศึกษา พบอายุเฉลี่ย และน้ำหนักต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.05$ ขณะที่วันนอนโรงพยาบาลนานกว่าเช่นกัน แต่ไม่แตกต่างทางสถิติ แสดงดังตารางที่ 30

ตารางที่ 30 ข้อมูลอายุ น้ำหนัก และวันนอนโรงพยาบาล ของผู้ป่วยกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบกับกลุ่มศึกษา

ค่าการทำงานของตับ	กลุ่มควบคุม	กลุ่มศึกษา	ค่า p *
อายุ (ปี)			
- ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	41.05 ± 18.91	48.26 ± 20.65	0.01 **
- ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	1-87	2-82	
น้ำหนัก (กิโลกรัม)			
- ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	48.89 ± 13.22	43.76 ± 15.63	0.01 **
- ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	1-99	7-100	
วันนอนโรงพยาบาล (วัน)			
- ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	19.19 ± 26.23	23.32 ± 26.55	0.29
- ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	2-221	1-125	

หมายเหตุ * หมายถึง การทดสอบ independent-samples t test

** หมายถึง มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha \leq 0.05$

3.3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ

ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับและมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับมากกว่า 2.5 เท่า ซึ่งผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \leq 0.05$, 95% CI = 1.33-4.85) ขณะที่ถ้ากำหนดให้ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี พบความเสี่ยงมากกว่า 2.5 เท่า และแตกต่างทางสถิติเช่นกัน ($p \leq 0.05$, 95% CI = 1.33-

4.85) สำหรับความแตกต่างทางเพศพบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับไม่แตกต่างกัน แสดงดังตารางที่ 31

ตารางที่ 31 ผลของอายุ และเพศ ต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ปัจจัยเสี่ยง	กลุ่มผู้ป่วย		ค่าสถิติ	
	กลุ่มศึกษา	กลุ่มควบคุม	ค่า ไคสแควร์	odds ratio (95% CI)
	จำนวน (ร้อยละ)*	จำนวน (ร้อยละ)*		
อายุ				
≥ 35 ปี	47 (77.7)	104 (43.0)	8.27**	2.5*** (1.33-4.85)
≥ 60 ปี	22 (36.0)	45 (18.5)	8.74**	2.5*** (1.34-4.59)
เพศหญิง	19 (31.1)	71 (29.0)	0.10	1.1 (0.60-2.00)

หมายเหตุ * หมายถึง ข้อมูลมีไม่ครบ 61 และ 244 ราย

** หมายถึง $p \leq 0.05$ จากการทดสอบไคสแควร์

*** หมายถึง ค่า odds ratio มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้ป่วยสูงอายุมีโอกาสเกิดพิษต่อตับได้มากกว่าผู้ป่วยที่อายุต่ำกว่า อาจเป็นผลจากมีเมแทบอลิซึมของยาต้านวัณโรคที่ต่ำลง Brande และคณะ²¹ พบผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี เกิดพิษต่อตับจากยามากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่ทราบความเสี่ยงเป็นเท่าไร การวิจัยครั้งนี้พบผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับเท่ากับผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี คือเป็น 2.5 เท่าของผู้ป่วยอายุน้อยกว่า ดังนั้นควรมีการติดตามค่าการทำงานของตับอย่างสม่ำเสมอในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านวัณโรค และมีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป

อิทธิพลจากความแตกต่างทางเพศต่อการเกิดพิษต่อตับยังมีข้อสรุปที่ไม่ชัดเจน มีบางการวิจัยพบว่าเพศหญิงมีความเสี่ยงมากกว่า^{34, 55} ขณะที่การศึกษาอื่นๆ พบเพศชายและหญิงมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับไม่แตกต่างกัน²⁶ ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยครั้งนี้ที่พบเพศหญิงมีความ

เสี่ยงมากกว่าเพศชาย 1.1 เท่า (95%CI = 0.60-2.00) ผลที่เกิดขึ้นอาจเกิดจากจำนวนผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับไม่มากพอทำให้อำนาจการทดสอบค่อนข้างต่ำคือเป็น 0.60 โดยจำนวนผู้ป่วยที่อาจทำให้เกิดความแตกต่างของอิทธิพลจากความแตกต่างทางเพศคือ 92 ราย ซึ่งให้อำนาจการทดสอบเป็น 0.75

ผู้ป่วยดื่มแอลกอฮอล์มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับเป็น 1.1 เท่าของผู้ป่วยไม่ดื่ม และเมื่อใช้ข้อมูลรวมกับผู้ป่วยที่มีประวัติว่าเคยดื่ม ทำให้มีความเสี่ยงเพิ่มเป็น 1.4 เท่า แต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ เช่นเดียวกับการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่พบความเสี่ยงเป็น 0.94 เท่าของผู้ป่วยปกติ สำหรับผู้ป่วยมีค่า albumin ก่อนการให้ยาต่ำกว่า 3.5 กรัมต่อลิตร มีความเสี่ยงเป็น 3.1 เท่าของผู้ป่วยมีค่า albumin มากกว่าหรือเท่ากับ 3.5 กรัมต่อลิตร และมีความแตกต่างทางสถิติ ($p \leq 0.05$, 95% CI = 1.01-9.22) แสดงดังตารางที่ 32

ตารางที่ 32 ผลของการดื่มแอลกอฮอล์ การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี และการมีค่า albumin ต่ำกว่า 3.5 กรัมต่อลิตร

ปัจจัยเสี่ยง	กลุ่มผู้ป่วย		ค่าสถิติ	
	กลุ่มศึกษา	กลุ่มควบคุม	ค่า ไคสแควร์	odds ratio (95% CI)
	จำนวน (ร้อยละ)*	จำนวน (ร้อยละ)*		
การดื่มแอลกอฮอล์				
- ดื่มเป็นประจำ	13 (27.7)	44 (26.0)	0.05	1.1 (0.53-2.24)
- ดื่มและเคยดื่ม	26 (43.3)	68 (35.2)	1.87	1.4 (0.78-2.54)
การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี	20 (42.6)	87 (44.2)	0.04	0.94 (0.49-1.78)
albumin < 3.5 กรัมต่อลิตร	12 (75.0)	97 (72.4)	4.24**	3.1*** (1.01-9.22)

หมายเหตุ * หมายถึง ข้อมูลมีไม่ครบ 61 และ 244 ราย

** หมายถึง $p \leq 0.05$ จากการทดสอบไคสแควร์

*** หมายถึง ค่า odds ratio มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์มีรายงานว่าทำให้เกิดพิษต่อตับเพิ่มขึ้น^{12,22} อาจเกิดจาก แอลกอฮอล์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP 450 ทำให้ได้สารพิษต่อตับ hydrazine เพิ่มขึ้น และแอลกอฮอล์เองก็มีอันตรายต่อตับด้วยเช่นกัน แต่การวิจัยครั้งนี้พบผู้ป่วยดื่มและไม่ดื่ม แอลกอฮอล์มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคไม่แตกต่างกัน อาจเป็นผลจากการให้ข้อมูลการดื่มแอลกอฮอล์ของผู้ป่วยมีข้อจำกัด และไม่ตรงกับความเป็นจริงเท่าที่ควร เช่นอยู่ในภาวะสับสน จำไม่ได้ หรือไม่กล้าเปิดเผย เป็นต้น ดังนั้นถ้าต้องการศึกษาถึงผลของแอลกอฮอล์ต่อการเกิดพิษต่อตับ ควรทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า จะได้ข้อมูลที่เที่ยงตรง และชัดเจนมากกว่า

การติดเชื้อไวรัสเอชไอวีมีรายงานว่าทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับเพิ่มขึ้น²⁰ บางการศึกษาพบว่ามีความเสี่ยงมากกว่าผู้ป่วยปกติถึง 6 เท่า²³ แต่การศึกษาดังกล่าวสามารถตรวจหาไวรัสเอชไอวีได้ในผู้ป่วยทุกราย ขณะที่ผลการวิจัยครั้งนี้ไม่สามารถตรวจหาไวรัสเอชไอวีได้ในผู้ป่วยทุกราย โดยไม่ทราบผลถึง 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 23 จึงอาจทำให้ผลการวิจัยพบผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสดังกล่าวมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคไม่แตกต่างจากผู้ป่วยปกติ

ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะทุโภชนาการทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับมากกว่าผู้ป่วยปกติเช่นกัน²² ผลการวิจัยครั้งนี้พบผู้ป่วยมีระดับ albumin ก่อนการให้ยาต้านวัณโรคต่ำกว่า 3.5 กรัมต่อลิตร มีความเสี่ยงมากกว่าผู้ป่วยปกติเป็น 3.1 เท่า ดังนั้นผู้ป่วยที่มีระดับ albumin ต่ำกว่า 3.5 กรัมต่อลิตร ซึ่งอาจบอกถึงภาวะทุโภชนาการหรือการทำงานของตับได้ ควรมีการติดตามความเป็นพิษต่อตับเป็นพิเศษ

ผลการวิจัยพบผู้ป่วยใช้ยาอื่นที่มีรายงานความเป็นพิษต่อตับร่วมด้วย ระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรคตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไป มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับเป็น 2.2 เท่า ของผู้ป่วยที่ไม่ใช้ยาอื่นที่มีรายงานความเป็นพิษต่อตับร่วมด้วย ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \leq 0.05$, 95% CI = 1.16-4.03) เช่นเดียวกับการใช้ยาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป ที่พบความเสี่ยงสูงขึ้นเป็น 2.7 เท่า ของผู้ป่วยที่ไม่ใช้ยาอื่นที่มีรายงานความเป็นพิษต่อตับร่วมด้วย และแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \leq 0.05$, 95% CI = 1.39-5.35) แสดงดังตารางที่ 33

การมีภาวะโรคเรื้อรังอื่นมากกว่า 1 โรค ร่วมด้วยขณะใช้ยาต้านวัณโรคทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับเป็น 1.7 เท่า ของผู้ป่วยไม่มีโรคร่วม โดยไม่แตกต่างทางสถิติ แต่ถ้ามีโรคร่วมมากกว่า 2 โรคขึ้นไป ความเสี่ยงจะเพิ่มเป็น 2.4 เท่า ของผู้ป่วยไม่มีโรคร่วม และแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \leq 0.05$, 95% CI = 1.09-5.48) สำหรับการได้ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide เกินขนาดมาตรฐานแนะนำของกระทรวงสาธารณสุข ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับเป็น 3.5, 2.0 และ 4.0 เท่า ของผู้ป่วยที่ได้ยาขนาดปกติหรือต่ำกว่าปกติ โดยผลแตกต่างทางสถิติพบใน rifampicin และ pyrazinamide ($p \leq 0.05$, 95% CI = 1.04-3.95 และ 95% CI =

1.04-15.71) แต่ isoniazid ไม่แตกต่างทางสถิติ แม้ว่ามีค่าการทดสอบไคแอสควร์ที่ $p \leq 0.05$ แต่มีค่า 95% CI ผ่าน 1 แสดงดังตารางที่ 33

ผลการวิจัยพบว่า การได้รับยาอื่นที่มีรายงานเกิดพิษต่อตับร่วมด้วยมากกว่า 1 และ 2 ชนิด ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับเป็น 2.2 และ 2.7 เท่า ของการไม่ได้ยานั้นๆ ร่วมด้วย อาจเป็นผลจากการใช้ยาดังกล่าวกระตุ้นเอนไซม์ของยาด้านวัณโรคให้ได้สารพิษ hydrazine เพิ่มขึ้น โดยผ่านการทำงานของเอนไซม์ CYP 450 หรือการได้รับยาอื่นที่มีรายงานเกิดพิษต่อตับทำให้เพิ่มระดับยาต้านวัณโรคในเลือดจนอาจเกิดพิษต่อตับ โดยมีรายงานว่า การได้ cotrimoxazole ร่วมกับ rifampicin ทำให้ระดับ rifampicin เพิ่มขึ้น โดยกลไกไม่ทราบแน่ชัด⁶³ นอกจากนี้พบการมีโรคเรื้อรังอื่นร่วมด้วยตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป ทำให้มีความเสี่ยงเป็น 2.4 เท่า อาจเกิดจากภาวะโรคเรื้อรังทำให้การทำงานของตับลดลง และทำให้เอนไซม์ของยาด้านวัณโรคเปลี่ยนแปลงจนเกิดสารพิษต่อตับ

การได้ยาด้านวัณโรคเกินขนาดมาตรฐานที่แนะนำทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับสูงสุดพบจาก pyrazinamide คือ 4.0 เท่า และพบใน rifampicin และ isoniazid เป็น 2.0 และ 3.5 เท่า แต่การได้ isoniazid เกินขนาดมาตรฐานที่แนะนำไม่มีความแตกต่างทางสถิติ

เมื่อนำปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาด้านวัณโรคของการวิจัยนี้ ที่มีผลแตกต่างทางสถิติ 6 ปัจจัย ได้แก่ อายุมากกว่า 35 ปี ระดับ albumin ต่ำกว่า 3.5 กรัมต่อลิตร ได้ยาที่มีรายงานความเป็นพิษต่อตับร่วมด้วยตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไป มีโรคเรื้อรังตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป ได้ rifampicin และ pyrazinamide เกินขนาดที่แนะนำ มารวมกัน พบว่าผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาด้านวัณโรค 61 ราย ส่วนใหญ่มีปัจจัยเสี่ยงร่วม 2 ปัจจัย ซึ่งพบ 22 ราย (ร้อยละ 36.1) และมีปัจจัยเสี่ยงร่วม 3 ปัจจัย 17 ราย (ร้อยละ 27.9) มีเพียง 16 ราย (ร้อยละ 26.2) ที่มีปัจจัยเสี่ยงชนิดเดียว และ 2 ราย (ร้อยละ 3.3) ไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ แสดงดังตารางที่ 34

เมื่อดำเนินการหาความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาด้านวัณโรคจาก 6 ปัจจัยเสี่ยง ที่มีผลแตกต่างทางสถิติ พบว่าผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงชนิดเดียว และ 2 ชนิดขึ้นไป มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับเป็น 3.1 และ 3.9 เท่า ของผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง ซึ่งไม่แตกต่างทางสถิติ เนื่องจากมีค่าการทดสอบไคแอสควร์ที่ $p > 0.05$ และมี ค่า 95% CI ผ่าน 1 เมื่อมีปัจจัยเสี่ยงร่วมตั้งแต่ 3 ปัจจัยขึ้นไปทำให้ความเสี่ยงเป็น 7.3 เท่า ของผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \leq 0.05$, 95% CI = 1.56-34.31) ขณะที่ถ้ามีปัจจัยเสี่ยงร่วมตั้งแต่ 4 ปัจจัยขึ้นไปทำให้ความเสี่ยงเพิ่มสูงขึ้นเป็น 15.3 เท่า ของผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง ซึ่งมีความแตกต่างทางสถิติเช่นกัน ($p \leq 0.05$, 95% CI = 1.92-122.80) แสดงดังตารางที่ 35

ตารางที่ 33 ผลของการใช้ยาอื่นที่มีรายงานพิษต่อตับ การมีโรคเรื้อรังอื่นร่วมด้วย และการได้ยาเกินขนาดแนะนำของกระทรวงสาธารณสุข

ปัจจัยเสี่ยง	กลุ่มผู้ป่วย		ค่าสถิติ	
	กลุ่มศึกษา	กลุ่มควบคุม	ค่า ไคสแควร์	odds ratio (95% CI)
	จำนวน (ร้อยละ)*	จำนวน (ร้อยละ)*		
ใช้ยาอื่นที่มีรายงาน พิษต่อตับ				
≥ 1 ชนิด	45 (73.8)	138 (56.6)	6.03**	2.2*** (1.16-4.03)
≥ 2 ชนิด	30 (65.2)	73 (40.8)	8.80**	2.7*** (1.39-5.35)
มีโรคเรื้อรังอื่นร่วม				
≥ 1 โรค	23 (37.7)	63 (26.5)	3.13	1.7 (0.94-3.08)
≥ 2 โรค	11 (22.5)	21 (10.6)	4.89**	2.4*** (1.09-5.48)
การได้ยาเกินขนาด				
- isoniazid	4 (7.5)	5 (2.2)	3.82**	3.5 (0.92-13.74)
- rifampicin	17 (33.3)	44 (19.8)	4.37**	2.0*** (1.04-3.95)
- pyrazinamide	4 (9.1)	5 (2.4)	4.68**	4.0*** (1.04-15.71)

หมายเหตุ * หมายถึง ข้อมูลอาจมีไม่ครบ 61 และ 244 ราย

** หมายถึง $p \leq 0.05$ จากการทดสอบไคสแควร์

*** หมายถึง ค่า odds ratio มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 34 ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค และมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับร่วมกัน โดยเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลแตกต่างกันทางสถิติ 6 ปัจจัย*

ปัจจัยเสี่ยงร่วม	จำนวน	ร้อยละ
ไม่มีปัจจัยเสี่ยง	2	3.3
มีปัจจัยเสี่ยงร่วม		
- 1 ปัจจัยเสี่ยง	16	26.2
- 2 ปัจจัยเสี่ยง	22	36.1
- 3 ปัจจัยเสี่ยง	17	27.9
- 4 ปัจจัยเสี่ยง	3	4.9
- 5 ปัจจัยเสี่ยง	1	1.6
รวม	61	100.0

หมายเหตุ * หมายถึง อายุมากกว่า 35 ปี ระดับ albumin ต่ำกว่า 3.5 กรัมต่อลิตร ได้ยาที่มีรายงานความเป็นพิษต่อตับร่วมด้วยตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไป มีโรคเรื้อรังตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป ได้ rifampicin และ pyrazinamide เกินขนาดที่แนะนำ

ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่มีผลแตกต่างกันทางสถิติจากการวิจัยนี้ 4 ปัจจัย ได้แก่ เพศหญิง ประวัติการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี การดื่มแอลกอฮอล์ และการได้ isoniazid เกินขนาดที่แนะนำ เมื่อนำมารวมกับปัจจัยเสี่ยงที่มีผลแตกต่างกันทางสถิติ 6 ปัจจัย พบว่าผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค 61 ราย ส่วนใหญ่มีปัจจัยเสี่ยงร่วม 3 ปัจจัย ซึ่งพบ 18 ราย (ร้อยละ 29.5) ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงร่วม 4 และ 5 ปัจจัย พบ 14 และ 6 ราย (ร้อยละ 23.0 และ 9.8) มีปัจจัยเสี่ยงร่วม 1 และ 2 ปัจจัย มี 7 และ 15 ราย ตามลำดับ (ร้อยละ 11.5 และ 24.6) แสดงดังตารางที่ 36

เมื่อนำผลของปัจจัยเสี่ยงที่แตกต่างและไม่แตกต่างกันทางสถิติจากการวิจัยนี้ ซึ่งมีทั้งหมด 10 ปัจจัย มารวมกัน และคำนวณหาความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ พบว่าผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงร่วมตั้งแต่ 1 ปัจจัยขึ้นไป มีความเสี่ยง 1.3 เท่า ของผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง (OR= 1.3, 95% CI = 1.19-1.33) เท่ากับผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงร่วมตั้งแต่ 2 และ 3 ปัจจัย ขึ้นไป (95% CI = 1.19-1.36 และเท่ากับ 1.22-1.46) ขณะที่ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงร่วมตั้งแต่ 4 ปัจจัยขึ้นไป ทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับเป็น 1.6 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง ($p \leq 0.05$, 95% CI = 1.31-1.96) และมีค่าสูงขึ้นไปเป็น 2.8 เท่า ของผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง ($p \leq 0.05$, 95% CI = 1.26-6.01) เมื่อมีปัจจัยเสี่ยงร่วมตั้งแต่ 5 ปัจจัย ขึ้นไป แสดงดังตารางที่ 37

ตารางที่ 35 ผลของปัจจัยเสี่ยงร่วมต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค โดยเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลแตกต่างทางสถิติ 6 ปัจจัย

ปัจจัยเสี่ยงร่วม	กลุ่มผู้ป่วย		ค่าสถิติ	
	กลุ่มศึกษา	กลุ่มควบคุม	ค่าไคแอสควร์	odds ratio (95% CI)
	จำนวน (ร้อยละ) *	จำนวน (ร้อยละ) *		
มี 1 ปัจจัยเสี่ยงขึ้นไป	59 (96.7)	221 (90.6)	2.45	3.1 (0.70-13.40)
มี 2 ปัจจัยเสี่ยงขึ้นไป	43 (95.6)	128 (84.8)	3.62**	3.9 (0.87-17.1)
มี 3 ปัจจัยเสี่ยงขึ้นไป	21 (87.5)	33 (58.9)	7.90**	7.3*** (1.56-34.31)
มี 4 ปัจจัยเสี่ยงขึ้นไป	4 (66.7)	3 (11.5)	8.67**	15.3*** (1.92-122.80)

หมายเหตุ * หมายถึง ข้อมูลมีไม่ครบ 61 และ 244 ราย

** หมายถึง $p \leq 0.05$ จากการทดสอบไคแอสควร์

*** หมายถึง ค่า odds ratio มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคหลายปัจจัยร่วมกัน มีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาได้สูงกว่าปกติ เช่น มีปัจจัยเสี่ยงร่วมตั้งแต่ 3 ปัจจัยขึ้นไป ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับเป็น 7.3 เท่า ของผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง และถ้ามีปัจจัยเสี่ยงร่วมตั้งแต่ 4 ปัจจัยขึ้นไปจะมีความเสี่ยงสูงเป็น 15.3 เท่า ของผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง โดยปัจจัยเสี่ยงร่วมที่ทำให้มีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาได้สูงกว่าปกติ เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลแตกต่างทางสถิติ ซึ่งการวิจัยนี้พบ 6 ปัจจัย ได้แก่ อายุมากกว่า 35 ปี ระดับ albumin ต่ำกว่า 3.5 กรัมต่อเดซิลิตร ได้ยาที่มีรายงานความเป็นพิษต่อตับร่วมด้วยตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไป มีโรคเรื้อรังตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป ได้ rifampicin และ pyrazinamide เกินขนาดที่แนะนำ ดังนั้นผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาต้านวัณโรคและมีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวร่วมกัน ควรมีการติดตามค่าการทำงานของตับ และอาการทางคลินิกของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

ตารางที่ 36 ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค และมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับร่วมกัน โดยเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลแตกต่างกันทางสถิติ 6 ปัจจัย และไม่แตกต่างกันทางสถิติ 4 ปัจจัย*

ปัจจัยเสี่ยงร่วม	จำนวน	ร้อยละ
ไม่มีปัจจัยเสี่ยง	0	0.0
มีปัจจัยเสี่ยงร่วม		
- 1 ปัจจัยเสี่ยง	7	11.5
- 2 ปัจจัยเสี่ยง	15	24.6
- 3 ปัจจัยเสี่ยง	18	29.5
- 4 ปัจจัยเสี่ยง	14	23.0
- 5 ปัจจัยเสี่ยง	6	9.8
- 7 ปัจจัยเสี่ยง	1	1.6
รวม	61	100.0

หมายเหตุ * หมายถึง เพศหญิง ประวัติการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี การดื่มแอลกอฮอล์ และการได้ isoniazid เกินขนาดที่แนะนำ

3.4 ผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรค

ผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดพิษต่อตับจากยามีข้อมูลผลการรักษาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.05$ กับกลุ่มควบคุม โดยมีอัตราการสูญหายของผู้ป่วยร้อยละ 41 สูงกว่ากลุ่มควบคุมที่เป็น 40.7 และพบอัตราการรักษาผู้ป่วยจนครบแผนการรักษาต่ำกว่า คือร้อยละ 26.2 สำหรับกลุ่มควบคุมพบร้อยละ 55.1 นอกจากนี้พบอัตราการเสียชีวิตโดยไม่มีภาวะระบุที่เกิดจากยาหรือไม่ร้อยละ 32.8 สูงกว่าในกลุ่มควบคุมที่พบร้อยละ 4.2 แสดงดังตารางที่ 38

ผลการวิจัยพบผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับ มีอัตราการรักษาครบตามแผนการรักษาต่ำกว่า นอกจากนี้ยังมีอัตราการสูญหายและอัตราการเสียชีวิตที่ไม่ระบุที่เกิดจากยาหรือไม่สูงกว่าเช่นกัน อาจเป็นผลจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องใช้การรักษาที่ย่างยากซับซ้อนมากกว่า ผู้ป่วยต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น และอาจทำให้ผู้ป่วยไม่มารับการรักษาจนครบแผนการรักษาก็เป็นได้

ตารางที่ 37 ผลของปัจจัยเสี่ยงร่วมต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค โดยเป็น
ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลแตกต่าง และไม่แตกต่างทางสถิติรวม 10 ปัจจัย****

ปัจจัยเสี่ยงร่วม	กลุ่มผู้ป่วย		ค่าสถิติ	
	กลุ่มศึกษา	กลุ่มควบคุม	ค่าไคสแควร์	odds ratio (95% CI)
	จำนวน (ร้อยละ)*	จำนวน (ร้อยละ)*		
มี 1 ปัจจัยเสี่ยงขึ้นไป	61 (100.0)	237 (97.1)	1.79	1.3*** (1.19-1.33)
มี 2 ปัจจัยเสี่ยงขึ้นไป	54 (100.0)	198 (96.6)	1.90	1.3*** (1.19-1.36)
มี 3 ปัจจัยเสี่ยงขึ้นไป	39(100.0)	117 (94.3)	2.30	1.3*** (1.22-1.46)
มี 4 ปัจจัยเสี่ยง ขึ้นไป	21(100.0)	35 (83.3)	3.94**	1.6*** (1.31-1.96)
มี 5 ปัจจัยเสี่ยง ขึ้นไป	7(100.0)	4 (36.4)	7.30**	2.8*** (1.26-6.01)

หมายเหตุ * หมายถึง ข้อมูลมีไม่ครบ 61 และ 244 ราย

** หมายถึง $p \leq 0.05$ จากการทดสอบไคสแควร์

*** หมายถึง ค่า odds ratio มีนัยสำคัญทางสถิติ

**** หมายถึง เพศหญิง อายุมากกว่า 35 ปี ประวัติการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี การดื่มแอลกอฮอล์ ระดับ albumin ต่ำกว่า 3.5 กรัมต่อเดซิลิตร ได้ยาที่มีรายงานความเป็นพิษต่อตับร่วมด้วยตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไป มีโรคเรื้อรังตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป ได้ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide เกินขนาดที่แนะนำ

ตารางที่ 38 ผลการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและควบคุม

ผลการรักษา	กลุ่มผู้ป่วย		p ^{**}
	กลุ่มศึกษา (61 ราย) จำนวน (ร้อยละ)	ควบคุม (244 ราย) [*] จำนวน (ร้อยละ)	
รักษาครบ	16 (26.2)	134 (55.1)	0.00
สูญหาย	25 (41.0)	99 (40.7)	
เสียชีวิต	20 (32.8)	10 (4.2)	

หมายเหตุ * หมายถึง มีข้อมูล 243 ราย

** จากการทดสอบไคสแควร์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผล และข้อเสนอแนะ

การใช้ยาต้านไวรัสทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือเกิดพิษต่อตับ ส่งผลให้การดูแลรักษาผู้ป่วยมีความยุ่งยากและซับซ้อนมากขึ้น ผู้ป่วยต้องเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเพิ่มขึ้น ควรมีการติดตามผลการรักษาและอาการพิษต่อตับของยาต้านไวรัส จากอาการทางคลินิก และค่าการทำงานของตับเป็นระยะ เพื่อป้องกันมิให้เกิดอันตรายต่อตับ และสามารถควบคุมอาการจากไวรัสได้

การวิจัยนี้เป็นวิจัยเชิงวิเคราะห์ชนิดศึกษาย้อนหลังมีกลุ่มควบคุม เพื่อศึกษาอัตราและปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยในไวรัสโรค โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทำการเก็บข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยย้อนหลังเป็นระยะเวลา 3 ปี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2541 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2543

ผลการวิจัยพบผู้ป่วย 871 ราย มีการวินิจฉัยเบื้องต้นเป็นไวรัสโรคและมีการให้ยาต้านไวรัส คิดเป็นร้อยละ 82 และคัดออกเนื่องจากมีคุณสมบัติไม่ตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด 398 ราย คิดเป็นร้อยละ 37.5 ทำให้เหลือผู้ป่วยที่คัดเลือกเพื่อศึกษา 664 ราย คิดเป็นร้อยละ 62.5

การเกิดพิษต่อตับพบในผู้ป่วย 61 ราย คิดเป็นอัตราร้อยละ 9.2 จากผู้ป่วย 664 ราย ที่คัดเลือกเพื่อศึกษา โดย 31 ราย คิดเป็นร้อยละ 50.9 มีค่าการทำงานของตับปกติก่อนการให้ยา ขณะที่ 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 18 มีค่าการทำงานของตับสูงผิดปกติ และ 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 31.1 ไม่มีข้อมูลการทำงานตับ

ค่าการทำงานของตับก่อนการให้ยาได้แก่ direct bilirubin และ total bilirubin มีค่าเฉลี่ยเป็น 0.39 และ 0.86 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ เมื่อเกิดพิษต่อตับมีค่าสูงขึ้นเป็น 3.33 และ 4.24 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ ขณะที่ AST, ALT และ alkaline phosphatase มีค่าเฉลี่ยเป็น 41.58, 27.58 และ 357.10 IU/ L ตามลำดับ เมื่อเกิดพิษต่อตับมีค่าสูงขึ้นเป็น 148.47, 99.21 และ 429.71 IU/ L ตามลำดับ ส่วนค่าเฉลี่ยของ albumin ก่อนการให้ยาต้านไวรัสมีค่า 2.95 กรัมต่อลิตร เมื่อเกิดพิษต่อตับมีค่าลดลงเป็น 2.76 กรัมต่อลิตร ระยะเวลาเฉลี่ยในการเกิดพิษต่อตับเป็น 20.92 วัน

ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับมีอายุเฉลี่ย 48.3 ± 20.7 ปี ส่วนใหญ่มีช่วงอายุมากกว่า 35 ปี (ร้อยละ 77.1) มีน้ำหนักเฉลี่ย 43.7 ± 15.6 กิโลกรัม ระยะเวลาอนโรยพยาบาลเฉลี่ย 28.9 ± 39.6 วัน เป็นเพศชาย 42 ราย คิดเป็นร้อยละ 68.9 ซึ่งมากกว่าเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วย

45 ราย (ร้อยละ 73.8) ไม่มีประวัติการเป็นวัณโรคมาก่อน ผู้ป่วย 27 ราย (ร้อยละ 44.2) ไม่มีการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี มีการติดเชื้อ 20 ราย (ร้อยละ 32.8) นอกจากนี้ผู้ป่วย 34 ราย (ร้อยละ 55.8) ไม่ดื่มแอลกอฮอล์ มีเพียง 13 ราย (ร้อยละ 21.3) ที่ดื่ม และมีประวัติว่าเคยดื่ม 13 ราย (ร้อยละ 21.3)

ภาวะโรคเรื้อรังที่เป็นร่วมด้วยตั้งแต่ 1 โรคขึ้นไป ขณะมีการใช้ยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับพบ 23 ราย คิดเป็นร้อยละ 37.7 ไม่มีโรคร่วมพบ 38 ราย คิดเป็นร้อยละ 62.3 สำหรับการใช้อื่นที่มีรายงานว่าทำให้การทำงานของตับผิดปกติร่วมตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไป พบ 45 ราย คิดเป็นร้อยละ 73.8 โดยการให้ยาร่วมตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป พบมากที่สุดเป็นร้อยละ 27.9

จากการวินิจฉัยของแพทย์ในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับ พบว่าเป็นวัณโรคปอด 36 ราย คิดเป็นร้อยละ 59.0 มากกว่าวัณโรคนอกปอดที่พบ 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 41.0 โดยมีผลเสมหะบวกมากที่สุดร้อยละ 44.3 ขณะที่วัณโรคนอกปอดพบเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มสมองมากที่สุด ร้อยละ 11.6 นอกจากนี้มีผู้ป่วย 49 ราย (ร้อยละ 80.5) ได้ยาต้านวัณโรคก่อนการเกิดพิษต่อตับ ที่ประกอบด้วยยา 4 ชนิด คือ isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol

การใช้ยาต้านวัณโรคในขนาดยาที่เหมาะสมตามเกณฑ์แนวทางการควบคุมวัณโรคแห่งชาติ กระทรวงสาธารณสุข ในผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ พบว่าผู้ป่วยได้ rifampicin เกินขนาดมากที่สุด 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 28.3 และพบการใช้ pyrazinamide ต่ำกว่าขนาดปกติมากที่สุด 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 36.5 ขณะที่การใช้ isoniazid มีความเหมาะสมมากที่สุด 49 ราย คิดเป็นร้อยละ 80.3

ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับมีอาการดีซ่านร่วมด้วย 33 ราย คิดเป็นร้อยละ 54.1 และพบอาการผื่นคัน 2 ราย เมื่อหยุดยาค่าการทำงานของตับกลับเป็นปกติใช้เวลาประมาณ 19 วัน

ผู้ป่วย 43 ราย คิดเป็นร้อยละ 70.5 แพทย์ผู้ทำการรักษาหยุดยาด้านวัณโรค เมื่อเกิดพิษต่อตับ โดยสูตรยาที่หยุดการใช้มากที่สุดคือ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide ร่วมกัน 3 ชนิด พบ 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 45.8

ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับและค่าการทำงานของตับกลับเป็นปกติ มีการให้ยาซ้ำ 22 ราย คิดเป็นร้อยละ 36.1 และไม่มีการหยุดยา 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.5 และค่าการทำงานของตับเป็นปกติในผู้ป่วยที่ไม่หยุดยาใช้เวลาเฉลี่ยนานถึง 44.8 วัน

ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่คัดเข้าการวิจัยมี 244 ราย เมื่อติดตามผลการรักษา พบว่าเกิดพิษต่อตับ 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.1 ส่วนใหญ่มีค่าการทำงานของตับปกติก่อนการให้ยา 142 ราย คิดเป็นร้อยละ 58.2 สูงผิดปกติ 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.2 และไม่มีข้อมูล 82 ราย คิดเป็นร้อยละ 33.6

ค่าการทำงานของตับในผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่มีค่าปกติก่อนการให้ยา 142 ราย พบว่าระดับ direct bilirubin, total bilirubin และ AST ต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่มศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เป็น 0.25, 0.62 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และ 34.09 IU/ L ตามลำดับ ส่วนระดับ ALT, alkaline phosphatase และ albumin มีค่าเฉลี่ยเป็น 28.16, 306.32 IU/ L และ 3.19 กรัมต่อลิตร ตามลำดับ

ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมมีอายุและน้ำหนักเฉลี่ยเป็น 41.05 ± 18.91 ปี และ 48.89 ± 13.22 กิโลกรัม ต่ำกว่ากลุ่มศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่วันนอนโรงพยาบาลเฉลี่ยเป็น 19.2 ± 26.23 วัน

ผลการวิจัยพบปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติมี 6 ปัจจัย ได้แก่ อายุมากกว่า 35 ปี ระดับ albumin ต่ำกว่า 3.5 กรัมต่อลิตร ได้ยาที่มีรายงานความเป็นพิษต่อตับร่วมด้วยตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไป มีโรคเรื้อรังตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป ได้ rifampicin และ pyrazinamide เกินขนาดที่แนะนำ โดยมีค่า odds ratio เท่ากับ 2.5, 3.1, 2.2, 2.4, 2.0 และ 4.0 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว ตามลำดับ

เมื่อคำนวณหาความเสี่ยงร่วมของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคจาก 6 ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลแตกต่างกันทางสถิติ พบว่าผู้ป่วยที่มีปัจจัยร่วมตั้งแต่ 3 ปัจจัยขึ้นไป ทำให้ความเสี่ยงเป็น 7.3 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง และมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่ถ้ามีปัจจัยเสี่ยงร่วมตั้งแต่ 4 ปัจจัยขึ้นไป ทำให้ความเสี่ยงเพิ่มสูงขึ้นเป็น 15.3 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง ซึ่งมีความแตกต่างทางสถิติเช่นกัน

ปัจจัยเสี่ยงที่เคยมีรายงานผลว่าทำให้เกิดพิษต่อตับ ได้แก่ เพศหญิง การดื่มแอลกอฮอล์ และการติดเชื้อไวรัสเฮชไอวี ในการวิจัยครั้งนี้ไม่พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ ขณะที่การได้ isoniazid เกินขนาดปกติทำให้เกิดความเสี่ยงมากกว่า 3.5 เท่าของผู้ป่วยที่ได้ยาขนาดปกติหรือต่ำกว่าปกติแต่ไม่แตกต่างทางสถิติ

ผลการรักษาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบผู้ป่วยกลุ่มศึกษามีอัตราการเสียชีวิตโดยไม่มีการระบุที่เกิดจากยาหรือไม่ การสูญหายและการมารักษาไม่ครบตามแผนการรักษา สูงกว่ากลุ่มควบคุม

ข้อเสนอแนะ

ผลการวิจัยการเกิดพิษต่อตับ ศึกษาเฉพาะผู้ป่วยในวัณโรค โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และเป็นการศึกษาย้อนหลังแบบมีกลุ่มควบคุม ข้อเสนอแนะเพิ่มเติมมีดังนี้

1. ผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยาต้านวัณโรคมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาได้ไม่เท่ากัน ควรมีการติดตามผลการเกิดพิษต่อตับ และอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ขณะมีการใช้ยาโดยเฉพาะในช่วงเดือนแรกของการรักษา ซึ่งสามารถติดตามจากอาการทางคลินิกและผลการตรวจค่าการทำงานของตับเป็นระยะ

2. ควรมีการตรวจวัดค่าการทำงานของตับในผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยาต้านวัณโรคทุกราย เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับการติดตามปัญหาพิษต่อตับ แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจมีปัญหาเรื่องค่าใช้จ่าย อาจพิจารณาตามความจำเป็นในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดพิษต่อตับ เช่น เป็นผู้ป่วยสูงอายุ มีโรคเรื้อรังอื่นๆ ได้ยาที่มีรายงานความเป็นพิษต่อตับร่วมด้วย หรืออยู่ในภาวะทุโภชนาการ เป็นต้น และควรมีการตรวจเป็นระยะในช่วง 1-2 เดือนแรกของการใช้ยา ผู้ป่วยบางรายที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดพิษต่อตับ เช่น มีประวัติตับอักเสบ หรือมีการทำงานของตับบกพร่อง อาจต้องตรวจซ้ำทุก 1-2 อาทิตย์

3. การพิจารณาการให้ยาต้านวัณโรคซ้ำควรคำนึงถึงปัจจัยหลายๆ ด้าน เช่น ความรุนแรงของวัณโรค ผลจากการเกิดพิษต่อตับ ได้แก่ อาการทางคลินิก และค่าการทำงานของตับ รวมทั้งปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เช่น เป็นผู้ป่วยสูงอายุ ภาวะทุโภชนาการ หรือ ประวัติโรคตับ เป็นต้น

4. การให้ยาต้านวัณโรคซ้ำควรมีการปฏิบัติเมื่อค่าการทำงานของตับเป็นปกติ การให้ยาควรเริ่มจาก isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide หากไม่มีข้อห้ามใช้ โดยปรับขนาดยาจากต่ำสุดไปสูงสุด และมีการวัดค่าการทำงานของตับเป็นระยะ นอกจากนี้ควรมีการศึกษาถึงรูปแบบที่เหมาะสมของการให้ยาซ้ำว่าควรเป็นอย่างไร

5. ควรมีการปรับขนาดการใช้ pyrazinamide ตามคำแนะนำของกระทรวงสาธารณสุขลดลง เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ต่อตับส่วนใหญ่มักรุนขึ้นกับขนาดยา โดยขนาดเหมาะสมและทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อตับต่ำที่สุด คือ 25-30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ดังนั้นผู้ป่วยน้ำหนักต่ำกว่า 40 กิโลกรัม ควรได้ 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน ขณะที่น้ำหนัก 40-50 และ มากกว่า 50 กิโลกรัม ควรได้ 1,250 และ 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ

6. การป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค โดยการให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วยจากเภสัชกรเกี่ยวกับวิธีการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์ต่อตับและแนวทางการปฏิบัติ อาจทำให้อัตราการเกิดพิษต่อตับลดลงได้ นอกจากนี้แล้วบทบาทของเภสัชกรด้านอื่นๆ เช่น การติดตามผลการใช้ยา (therapeutic drug monitoring) และการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา สามารถ

ช่วยจำแนกผู้ป่วยที่อาจเกิดพิษต่อตับจากยา เพื่อป้องกันมิให้ปัญหาเกิดขึ้น หรือช่วยบรรเทาอาการพิษที่เกิด รวมทั้งทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น

ข้อเสนอแนะสำหรับการวิจัยในอนาคต เกี่ยวกับการศึกษาการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคเพิ่มเติม ได้แก่

1. การศึกษาถึงต้นทุน-ประสิทธิผล ในการดูแลผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค เพื่อเป็นแนวทางในการวางแผนงบประมาณการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้
2. ควรมีการศึกษาอัตราและปัจจัยเสี่ยงการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยที่เข้าด้านวัณโรคเพื่อป้องกันการเป็นวัณโรคซ้ำ (chemoprophylaxis)
3. ควรมีการศึกษาอัตราและปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยวัณโรคที่เป็นผู้ป่วยนอก เนื่องจากเป็นผู้ป่วยกลุ่มใหญ่ในประชากรคนไทย เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการดูแลผู้ป่วย โดยควรเป็นการศึกษาชนิดไปข้างหน้าเพื่อให้ได้ข้อมูลเป็นจริงมากที่สุด



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. นลินี อัครโกศล. โรคติดเชื้อที่ปรากฏภายหลังปี 2000 (ตอนที่1). คลินิก 199 (17)/ 7 (2544) :599-603.
2. Harries A. and Mather D. TB: A clinical manual for South East Asia. World Health Organization: 1997.
3. Gleissberg V. The threat of multidrug resistance: Is tuberculosis ever untreatable or uncontrollable. Lancet 353 (1999): 998-99.
4. Pual Taylor J., Bermire-Sweat D. and Suarez L. Epidemiology of drug resistant tuberculosis in Texas. Am J Epidemiol 149(4) (1999): 359-65.
5. Portuels F., Rigouts L. and Bastian I. Addressing multidrug resistant tuberculosis in penitentiary hospitals and in the general population of the former Soviet Union. Int J Tuberc Lung Dis 3(7) (1999): 582-5.
6. Palwatwchai A. Tuberculosis in Thailand. Respirology [Online] 2001. Available from: URL: <http://www.blackwell-synergy.com/journals/content/abstracts/res> [2001/ June 1]
7. สมพร เมฆอรุณรุ่งเจริญ. การบริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยวัณโรค ในคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร. วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต. บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2539.
8. Ali J. Hepatotoxicity effects of antituberculosis therapy: A practical approach to a tricky management problem. Postgrad Med 99(5) (1996): 217-20, 230-1, 235-6.
9. Zierski M. and Bek E. Side-effects of drug regimen used in short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis: A controlled clinical study. Tubercle 61 (1980): 41-9.
10. Schaberg T., Rebhan K. and Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. Eur Respir J 9 (1996): 2026-30.

11. Wong W.M., et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis-B infection. *Hepatology* 31(1) (2000): 201-6.
12. Dossing M., Wilcke J.T.R., Askgaard D.S. and Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: An 11 year study. *Tubercle and Lung Dis* 77(1996): 335-40.
13. Singh J., Garg P.K. and Tandon R.K. Hepatotoxicity therapy: Clinical profile and reintroduction of therapy. *J Clin Gastroenterol* 22(3) (1996): 211-4.
14. Kumar A., Misra P.K., Methotra R., Govil Y.C. and Rana G.S. Hepatotoxicity of rifampicin and isoniazid. It is all drug-induced hepatitis?. *Am Rev Respir Dis* 143(6) (1991): 1350-2.
15. Steel M.A., Burk R.F. and Des Prez R.M. Toxicity hepatitis with isoniazid and rifampicin. A meta-analysis. *Chest* 99(2) (1991): 465-71.
16. Steel M.A. and DesPrez R.M. The role of pyrazinamide in tuberculosis chemotherapy. *Chest* 94(4) (1998): 845-5.
17. Ormerod L.P. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Thorax* 51 (1996): 111-3.
18. กระทรวงสาธารณสุข. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. กองวิชาการ. ศูนย์ติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา. Spontaneous report of adverse drug reaction. 1996. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2541.
19. วิศาล สุทธิพัฒนางกูร. การเกิดพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยในวัณโรค โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า. รายงานปัญหาพิเศษทางเภสัชกรรม. โครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2544. (อัดสำเนา).
20. Ungo J.R., et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity, the role of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *J Respir Crit Care Med* 157 (1998): 1871-6.
21. Brande P.V.D., Steenbergen W.V., Vervoort G. and Dermedts M. Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampicin in pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152 (1995): 1705-80.

22. Pane J.N., Singh S.P.N., Khilnani G.C., Khilnani S. and Taddon R.K. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: A case-control study. *Thorax* ; 51 (1996): 132-6.
23. Ozick L.A., et al. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampicin in inner-city AIDS patients. *The Am J of Gastroenterol* 90(11) (1995): 1978-80.
24. Wu J.C., et al. Isoniazid-rifampin-induced hepatitis in Hepatitis B carriers. *Gastroenterology* 98(2) (1990): 502-4.
25. Lee W.M. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 333(17) (1995): 1118-27.
26. Nolan C.M., Goldberg S.V. and Buskin S.E. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: A 7 year survey from a Public Health Tuberculosis Clinic. *JAMA* 281(11) (1999): 1014-8.
27. Kopanoff D.E., Snyder D.E. and Caras G.J. Isoniazid-related hepatitis: A US Public Health Service Cooperative Surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 117 (1978): 991-1001.
28. Sorresso D.J., Metha J.B., Harvill L.M. and Bentley S. Underutilization of isoniazid chemoprophylaxis in tuberculosis contact 50 years of age and older: A prospective analysis. *Chest* 108(3) (1995): 706-11.
29. Parthasarathy R., et al. Hepatic toxicity in South Indian patients during treatment of tuberculosis with short-course regimen containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Tubercle* 67 (1986) 99-108.
30. Gibson G.G. and Skett. *Introduction to drug metabolism*. London: Chapman and Hall, 1986.
31. Ohno M., et al. Slow *N*-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 4(3) (2000) 256-61.
32. Danan G., Pessayre D., Larrey D. and Benhamou. Pyrazinamide fulminant hepatitis: An old hepatotoxin strikes again. *Lancet* (1981): 1056-7.
33. Danielides I.C., Constantoulakis M. and Kaikos G.K. Hepatitis on high dose

isoniazid: Reintroduction of the drug in severe tuberculosis meningitis. *Am J Gastroenterol* 78(6) (1983): 378-80.

34. Ward F. and Daly M. Hepatic disorder. In Lee A. (ed.), *Adverse drug reactions*, pp 78-95. London: Pharmaceutical Press, 2001.
35. Knobel B., Buyanowsky G., Dan M. and Zaidel L. Pyrazinamide-induced granulomatous hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 24(4) (1997): 264-6.
36. Kooi K., Mottet J.J. and Regamey C. Isoniazid is not always the cause of hepatitis during treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 19 (1194): 987-8.
37. Advenier C., et al. Pharmacokinetic of isoniazid in elderly. *Br J Clin Pharmacol* 10 (1980): 167-9.
38. Gangadharam P.R.J. Isoniazid, Rifampicin and hepatotoxicity. *Am Rev Respir Dis* 133 (1986): 963-5.
39. Crippin J.S. Acetaminophen hepatotoxicity: Potentiation by isoniazid. *Am J Gastroenterol* 88(4) (1993): 590-2.
40. Durand F., Jebrak G., Pessayre D., Fournier M. and Bernuau J. Hepatotoxicity of antitubercular treatments: Rationale for monitoring liver status. *Drug Safety* 15(6)(1996):394-405.
41. Turktas H., Unsal M., Tulek N. and Ornc O. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) or viral hepatitis. *Tuber Lung Dis* 75 (1994): 58-60.
42. Lefkowitz J.H. The liver in AIDs. *Semin Liver Dis* 17(4) (1997): 335-44.
43. Raghupati Sarma G., Immanuel C., Kailalam S., Narayana A.S.L. and Venkatesan P. Rifampin-induced release of hydrazine from isoniazid. *Am Rev Respir Dis* (1986): 1072-5.
44. Jenner P.J. and Ellard G.A. Isoniazid-related hepatotoxicity: A study of the effect rifampicin administration on the metabolism of acetylisoniazid in man. *Tubercle* 70 (1989): 93-110.

45. Lauterberg B.H., Smith C.V., Todd E.L. and Michell J.R. Pharmacokinetic of toxic hydrazine metabolites from isoniazid in human. *J Pharmacol Exp Ther* 235 (1985): 566-70.
46. Askgaard D., Wilcke T. and Dossing M. Hepatotoxicity caused by the combined action of isoniazid and rifampicin. *Thorax* 50 (1995): 213-4.
47. Ellard G.A., Girling D.J. and Nunn A.J. The hepatotoxicity of isoniazid among the three acetylator phenotypes. *Am Rev Respir Dis* 123(5) (1994): 568-70.
48. Friedman L.S. Liver, Biliary tract and pancreas. In Tierney L.M., McPhee S.J. and Papadakis M. (eds.), *Current medical diagnosis and treatment 2000*, pp 656-81. 39th. NY: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2000.
49. Davies D.M. Hepatic disorder. In Davies D.M., Ferner R.E. and GeGlanuille (eds.), *Davies 's Textbook of adverse drug reaction*, pp 275-292. 5th ed. London: Chapman and Hall, 1988.
50. กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2542.
51. Montaner L.J.G., Dambrosi A., Manassero M. and Dambrosi Vy M.L. Adverse effects of antituberculosis drug causing changes in treatment. *Tubercle* 63 (1982): 291-4.
52. Tahaoglu K. et al. The management of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 5(1) (2001): 65-8.
53. Moulding. Toxicity associated with isoniazid preventive therapy. *JAMA* 282(23) (1999): 2027.
54. Beller M. Isoniazid safety. Comment in *Chest* 108(3) (1995): 596-8 and *Chest* 108(3) (1995): 706-11.
55. Gilroy S.A., Roger M.A. and Blair D. Treatment of latent tuberculosis infection in patients aged ≥ 35 years. *Clin Infect Dis* 31 (2000): 826-9.
56. Helper C.D. and Strand L.M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 47 (1990): 433-43.

57. อภิฤดี เหมะจุทา. การบริหารทางเภสัชกรรม 'Pharmaceutical Care'. ยานารู้ 45(2) (2538): 24-31.
58. กระทรวงสาธารณสุข. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ศูนย์ติดตามอาการอาการ อันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ. แนวทางการปฏิบัติงานติดตามอาการ อันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา. (ม.ท.ป.), 2543.
59. World Health Organization. Requirements for adverse reaction reporting February (n.p.), 1975.
60. Drug Facts and Comparisons, page xv. 54th ed. MS: Facts and Comparison, 2000.
61. ทศนี นุชประยูร. การศึกษาเชิงวิเคราะห์และการใช้สถิติ. ใน ทศนี นุชประยูร และ เต็มศรี ชำนิจารกิจ (บรรณาธิการ), สถิติในการวิจัยทางการแพทย์, หน้า 139-203. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2541.
62. Schlesselman J.J. Case-Control studies, page 145. NY: Oxford University Press, 1982.

ภาคผนวก



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

รายชื่อยาและกลุ่มยา ที่มีรายงานผลทำให้การทำงานของตับผิดปกติ (จาก Davies' s Textbook of Adverse Drug Reactions⁴⁹)

- acetaminophen
- amoxicillin-clavulanic acid
- allopurinol
- anabolic steroids
- angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors
- atenolol
- anticancer drugs
- anticonvulsants
- antiviral drugs
- barbiturates
- benzodiazepines
- calcium channel blockers
- carbimazole
- cephalosporins
- chenodeoxycholic acid
- chlorpromazine
- chropropamide
- clofibrate
- cotrimoxazole and trimethoprim
- dantrolene
- dextropropoxyphen
- disulfiram
- erythromycin
- fluconazole
- flucloxacillin
- androgen antagonist
- fluoroquinolones
- furosemide
- fusidic acid
- gold salt
- histamine H₂-receptor antagonists
- HMG-CoA reductase inhibitors
- immunosuppressive agents
- ketoconazole
- methimazole
- methyl dopa
- metoprolol
- monoamine oxidase inhibitors
- niclofolan
- nicotinic acid
- nitrofurantoin
- NSAIDs
- oestrogen
- oral contraceptives
- penicillamine
- penicillin
- procainamide
- propylthiouracil
- quinidine

รายชื่อยาและกลุ่มยา ที่มีรายงานผลทำให้การทำงานของตับผิดปกติ (ต่อ)

- salicylate
- serotonin-specific reuptake inhibitors
- streptokinase
- sulphasalazine
- sulphonamides
- tetracyclines
- thiabendazole
- tolazamide
- tolbutamide
- ursodeoxycholic acid
- warfarin



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

ภาวะโรคเดิมของผู้ป่วย

เป็นภาวะโรคของผู้ป่วย ก่อนมาอนโรงพยาบาล และมีผลต่อการรักษาในครั้งนี้ ได้แก่ โรค ดังต่อไปนี้

- cancer (CA)
- cerebrovascular accident (CVA)
- chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
- diabetes mellitus (DM)
- gout
- heart diseases ที่มีอาการคงที่ระหว่างที่รักษาวัณโรค เช่น congestive heart disease หรือ ischemic heart disease
- hyperlipidemia
- hypertension
- nephrotic syndrome ที่มีค่า blood urea nitrogen และ creatinine คงที่ตลอดระหว่างการรักษาวัณโรค
- thalassemia
- systemic lupus erythematosus (SLE)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ค

ประเภทการขึ้นทะเบียนของผู้ป่วย⁵⁰

1. ใหม่ (new)
 - ผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษาวัณโรคมาก่อน
 - ผู้ป่วยที่เคยได้ยาต้านวัณโรคมาไม่เกิน 4 สัปดาห์
2. กลับเป็นซ้ำ (relapse)
 - ผู้ป่วยที่มีประวัติรักษาว่าหาย แต่กลับมาเป็นวัณโรคอีก โดยมีผลเสมหะพบเชื้อวัณโรค
3. ล้มเหลว (failure)
 - ผู้ป่วยที่รักษาไปแล้ว 4 เดือน ผลเสมหะยังคงเหมือนเดิมหรือกลับเป็นบวก โดยเสมหะยังคงตรวจพบเชื้อวัณโรค
4. ขาดยาแล้วกลับมารักษา (treatment after default)
 - ผู้ป่วยที่ขาดการรักษาไปมากกว่า 2 เดือน ติดต่อกันแล้วกลับมารักษาอีก
5. รับโอน (transfer)
 - ผู้ป่วยซึ่งรับโอนโดยเริ่มการรักษา และขึ้นทะเบียนจากหน่วยงานอื่นแล้ว
6. อื่นๆ (others)
 - ผู้ป่วยซึ่งไม่เข้ากับประเภทใดประเภทหนึ่งข้างต้น เช่น ผู้ป่วยที่เคยรักษาจากสถานพยาบาลเอกชนมากกว่า 4 สัปดาห์
 - ผู้ป่วยที่แพทย์วินิจฉัยว่ากลับเป็นซ้ำ โดยมีผลตรวจเสมหะ (bacteriological) เป็นลบ

ภาคผนวก ง

การจำแนกผลการรักษา⁵⁰

1. รักษาหายขาด (cure)
 - ผู้ป่วยที่มีเสมหะเป็นบวกตอนแรกซึ่งเมื่อรักษาครบแล้ว มีผลเสมหะเป็นลบอย่างน้อย 2 ครั้ง โดยที่ผลเสมหะเมื่อสิ้นสุดการรักษาต้องเป็นลบด้วย
2. รักษาครบ (complete)
 - ผู้ป่วยที่มีเสมหะเป็นบวกตอนแรก และมีผลเสมหะเป็นลบ เมื่อรักษาครบในช่วงเข้มข้น แต่ไม่มีผลเสมหะเมื่อสิ้นสุดการรักษา
 - ผู้ป่วยที่มีเสมหะเป็นลบเมื่อเริ่มรักษาและรักษาครบ
3. ล้มเหลว (failure)
 - ผู้ป่วยที่มีเสมหะเป็นบวกตอนแรกที่มีผลเสมหะยังคง หรือกลับเป็นบวกในเดือนที่ 5 ของการรักษา หรือหลังจากนั้น
 - ผู้ป่วยที่มีเสมหะเป็นลบตอนแรก แต่กลับมีผลเสมหะเป็นบวกหลังจากการรักษาได้ 2 เดือน
4. สูญหาย (default)
 - ผู้ป่วยที่ขาดยานานเกิน 2 เดือน
5. ตาย (died)
 - ผู้ป่วยที่ตายขณะยังคงรักษาวัณโรค (ไม่คำนึงถึงสาเหตุในการตาย แต่ควรพยายามระบุถึงสาเหตุในการตายด้วย)
6. โอนออก (transfer out)
 - ผู้ป่วยที่โอนไปรักษาที่อื่น โดยไม่ทราบผลของการรักษา

ภาคผนวก จ

ค่าการเสี่ยง (relative risk: RR)⁶¹

หมายถึง อัตราส่วนของการมีองค์ประกอบที่ศึกษาที่มีเฉพาะในกลุ่มศึกษาเท่านั้น ต่อการมีองค์ประกอบที่ศึกษาที่มีเฉพาะในกลุ่มควบคุมเท่านั้น

เมื่อนำมาลงในตาราง 2x2 สามารถหาค่า RR โดยใช้สูตร ดังนี้

$$RR = c / b$$

กำหนดให้ ค่า a, b, c และ d เป็นจำนวนคู่ของประชากรในกลุ่มศึกษา และกลุ่มควบคุม ที่นำมาลงในตาราง ตามลักษณะการมีและไม่มีองค์ประกอบที่ศึกษา จากตาราง 2x2 แบบ matched case-control

ตาราง 2x2 แบบ matched case-control

กลุ่มควบคุม	กลุ่มศึกษา	
	มีองค์ประกอบที่ศึกษา	ไม่มีองค์ประกอบที่ศึกษา
มีองค์ประกอบที่ศึกษา	a	b
ไม่มีองค์ประกอบที่ศึกษา	c	d

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก จ

NO _____

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยในวัณโรคที่เข้ายาด้านวัณโรค
วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2541-ธันวาคม พ.ศ.2543

1. ชื่อ _____ นามสกุล _____ HN. _____

อายุ _____ ปี เพศ ชาย หญิง

หอบผู้ป่วย _____ น้ำหนัก ไม่มี มีเท่ากับ _____ กิโลกรัม

วันนอนโรงพยาบาล _____ วัน

2. ประวัติการเจ็บป่วย ไม่มี มี ได้แก่

มี 1 โรค ได้แก่ _____

มี 2 โรค ได้แก่ 1) _____ 2) _____

มี 3 โรค ได้แก่ 1) _____ 2) _____ 3) _____

มีมากกว่า 3 โรค ได้แก่

1) _____ 2) _____ 3) _____

4) _____ 5) _____

3. ประวัติวัณโรค ไม่มี มี ไม่ทราบ

4. การติดเชื้อ HIV ไม่มี มี ไม่ทราบ

5. ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์

ไม่ดื่ม ไม่ทราบ

ดื่ม ชนิด _____ ปริมาณ _____ ระยะเวลา _____

เคยดื่ม ชนิด _____ ปริมาณ _____ ระยะเวลา _____

6. ยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนมาโรงพยาบาลไม่เกิน 3 เดือน

7. ยาที่ผู้ป่วยได้รับขณะนอนโรงพยาบาล

8. ผลเสมหะเริ่มต้นการรักษา

ไม่มี ไม่ทราบ
 มี เป็นบวก _____ ครั้ง เป็นลบ _____ ครั้ง

9. ผลเสมหะเดือนที่ 2 ของการรักษา

ไม่มี ไม่ทราบ
 มี เป็นบวก _____ ครั้ง เป็นลบ _____ ครั้ง

10. ผลเสมหะเดือนที่ 5 ของการรักษาหรือเมื่อสิ้นสุดการรักษา

(เดือนที่ 5 สิ้นสุดการรักษา)

ไม่มี ไม่ทราบ
 มี เป็นบวก _____ ครั้ง เป็นลบ _____ ครั้ง

11. ผลการเพาะเชื้อวัณโรคให้ผลบวกเมื่อเริ่มต้นการรักษา

ไม่มี มี ไม่ได้ตรวจ

12. ประเภทวัณโรค

วัณโรคปอด smear + smear -
 วัณโรคนอกปอด
 แพร่กระจาย ต่อม้ำเหลือง กระดูกและข้อ
 เยื่อหุ้มสมอง เยื่อหุ้มปอด ไส้ติ่ง
 ทางเดินปัสสาวะ กล่องเสียง อื่นๆ ระบุ _____

13. มีการวินิจฉัยว่าเป็น MDRTB หรือไม่

ไม่มี
 มี สูตรยา _____

มีการวัดความไวของเชื้อหรือไม่ (มี, ไม่มี) _____

(ถ้ามีผล) ยาที่มีผลความไวของเชื้อว่าคือยา ได้แก่ _____

14. ประเภทการขึ้นทะเบียนผู้ป่วย (เฉพาะ smear positive TB)

<input type="checkbox"/>	news	<input type="checkbox"/>	failure	<input type="checkbox"/>	transfer in
<input type="checkbox"/>	relapse	<input type="checkbox"/>	treatment after default		
<input type="checkbox"/>	unknown	<input type="checkbox"/>	others		

15. วันที่เริ่มให้ยาต้านวัณโรค _____

16. สูตรยาต้านวัณโรค

<input type="checkbox"/>	2HRE/7HR	<input type="checkbox"/>	2HRZ/4HR	<input type="checkbox"/>	others = _____
<input type="checkbox"/>	2HRZE/4HR	<input type="checkbox"/>	2HRZES/1HRZE/5HRE		

17. ขนาดยา

H = _____ mg R = _____ mg
Z = _____ mg

18. ขนาดยาตามเกณฑ์มาตรฐานของกระทรวงสาธารณสุข

1) isoniazid	<input type="checkbox"/>	สูง	<input type="checkbox"/>	ต่ำ	<input type="checkbox"/>	เหมาะสม	<input type="checkbox"/>	ไม่ทราบ
2) rifampicin	<input type="checkbox"/>	สูง	<input type="checkbox"/>	ต่ำ	<input type="checkbox"/>	เหมาะสม	<input type="checkbox"/>	ไม่ทราบ
3) pyrazinamide	<input type="checkbox"/>	สูง	<input type="checkbox"/>	ต่ำ	<input type="checkbox"/>	เหมาะสม	<input type="checkbox"/>	ไม่ทราบ

19. การจำแนกผลการรักษา (เฉพาะ smear positive TB บันทึกครบ TB อื่นๆ ไม่ต้องบันทึกผลใน 3 ข้อแรก)

<input type="checkbox"/>	1. cured	<input type="checkbox"/>	4. default	<input type="checkbox"/>	7. unknown
<input type="checkbox"/>	2. completed	<input type="checkbox"/>	5. died		
<input type="checkbox"/>	3. failure	<input type="checkbox"/>	6. transfer out		

20. LFT ก่อนการให้ยา (วันที่ _____)

DB = _____ mg/ dL	TB = _____ mg/ dL
TP = _____ g/ L	Alb = _____ g/ L
AST = _____ IU/ L	ALT = _____ IU/ L
AP = _____ IU/ L	

NO _____

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยในวัณโรค
วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2541-ธันวาคม พ.ศ.2543

1. ชื่อ _____ นามสกุล _____ HN. _____
 อายุ _____ ปี เพศ ชาย หญิง
 หอผู้ป่วย _____ น้ำหนัก ไม่มี มีเท่ากับ _____ กิโลกรัม
 วันนอนโรงพยาบาล _____ วัน

2. ประวัติการเจ็บป่วย ไม่มี มี ได้แก่

- มี 1 โรค ได้แก่ _____
 มี 2 โรค ได้แก่ 1) _____ 2) _____
 มี 3 โรค ได้แก่ 1) _____ 2) _____ 3) _____
 มีมากกว่า 3 โรค ได้แก่
 1) _____ 2) _____ 3) _____

4) _____ 5) _____

3. ประวัติวัณโรค ไม่มี มี ไม่ทราบ

4. การติดเชื้อ HIV ไม่มี มี ไม่ทราบ

5. ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์

- ไม่ดื่ม ไม่ทราบ
 ดื่ม ชนิด _____ ปริมาณ _____ ระยะเวลา _____
 เคยดื่ม ชนิด _____ ปริมาณ _____ ระยะเวลา _____

6. ยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนมาโรงพยาบาลไม่เกิน 3 เดือน

7. ยาที่ผู้ป่วยได้รับขณะนอนโรงพยาบาล

16. วันที่เริ่มให้ยาต้านวัณโรค _____

17. วันที่หยุดให้ยาต้านวัณโรค _____

18. สูตรยาต้านวัณโรคก่อนเกิดพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรค

HRE HRZEO others
 HRZE HRZEOS

19. ขนาดยา

H = _____ mg R = _____ mg

Z = _____ mg

20. ขนาดยาตามเกณฑ์มาตรฐานของกระทรวงสาธารณสุข

1) isoniazid สูง ต่ำ เหมาะสม ไม่ทราบ
2) rifampicin สูง ต่ำ เหมาะสม ไม่ทราบ
3) pyrazinamide สูง ต่ำ เหมาะสม ไม่ทราบ

21. การจำแนกผลการรักษา (เฉพาะ smear positive TB บันทึกครบ TB อื่นๆ ไม่ต้องบันทึกผลใน 3 ข้อแรก)

1. cured 4. default 7. unknown
 2. completed 5. died
 3. failure 6. transfer out

22. LFT ก่อนการให้ยา (วันที่ _____)

DB = _____ mg/ dL TB = _____ mg/ dL

TP = _____ g/ L Alb = _____ g/ L

AST = _____ IU/ L ALT = _____ IU/ L

AP = _____ IU/ L

23. ผลการเพิ่ม LFT

AST/ALT < 120 IU/ L AST/ALT <120 IU/ L+ TB >1.5 mg/ dL
 AST/ALT >120 IU/ L AST/ALT > 120 IU/ L+TB>1.5mg/ dL
 TB > 1.5 mg/ dL ALT > 200 IU/ L = _____

24. LFT เมื่อเกิดพิษต่อตับจากยา (วันที่ _____)

DB = _____ mg/dL TB = _____ mg/ dL

TP = _____ g/ L Alb = _____ g/ L

AST = _____ IU/ L ALT = _____ IU/ L AP = _____ IU/ L

25. ระยะเวลาที่เกิดพิษต่อตับจากยา

AST/ ALT มากกว่า 120 IU/ L = _____ วัน

AST/ ALT มากกว่า 200IU/ L = _____ วัน

TB มากกว่า 1.5 mg/ dL = _____ วัน

26. การรักษาของแพทย์เมื่อเกิดพิษต่อตับจากยาด้านวัณโรค

ให้ยาต่อ หยุด R หยุด HRZ

หยุด H หยุด Z unknown

ให้ยาซ้ำ ยาที่ให้ได้แก่ _____

26. ระดับ AST/ ALT และ TB หลังเกิดพิษต่อตับ ไม่มี มีได้แก่

(วันที่ _____) ครั้งที่ 1 = _____ IU/ L / _____ IU/ L / _____ mg/ dL

(วันที่ _____) ครั้งที่ 2 = _____ IU/ L / _____ IU/ L / _____ mg/ dL

(วันที่ _____) ครั้งที่ 3 = _____ IU/ L / _____ IU/ L / _____ mg/ dL

(วันที่ _____) ครั้งที่= _____ IU/ L / _____ IU/ L / _____ mg/ dL

27. ระยะเวลาที่ AST/ ALT และ TB ลดลงสู่ค่าปกติ (กรณีไม่มีการหยุดยา HRZ)

ระยะเวลา = _____ วัน ไม่ทราบ

28. ระยะเวลาที่ AST/ ALT และ TB ลดลงสู่ค่าปกติ (กรณีมีการหยุดยา HRZ)

ระยะเวลา = _____ วัน ไม่ทราบ

29. AST/ ALT และ TB เมื่อมีการให้ยาซ้ำ

ปกติ สูงมากกว่า 3 เท่า สูงมากกว่า 5 เท่า

ไม่ทราบ

30. มีผู้ป่วยเสียชีวิตหรือไม่

ไม่เสียชีวิต เสียชีวิต ไม่ทราบ

ภาคผนวก ช

ICD-10 (international classification of diseases and related health problems tenth revision) หมวด A15, A16, A17, A18 และ A19

A15 หมายถึง respiratory tuberculosis, bacteriologically and histologically confirmed

A16 หมายถึง respiratory tuberculosis, not confirmed bacteriologically or histologically

A17 หมายถึง tuberculosis of nervous system

A18 หมายถึง tuberculosis of other organs

A19 หมายถึง miliary tuberculosis



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ซ

ค่า odds ratio⁶¹

หมายถึง อัตราส่วนของ odds เกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงในกลุ่มศึกษา และ odds เกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงในกลุ่มควบคุม

เมื่อ

odds เกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงในกลุ่มศึกษา = ความน่าจะเป็นของการมีปัจจัยเสี่ยง
ในกลุ่มศึกษา ต่อ ความน่าจะเป็นของการไม่มีปัจจัยเสี่ยงนั้น ในกลุ่มศึกษา
= a/c

odds เกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงในกลุ่มควบคุม = ความน่าจะเป็นของการมีปัจจัยเสี่ยง
ในกลุ่มควบคุม ต่อ ความน่าจะเป็นของการไม่มีปัจจัยเสี่ยงนั้น ในกลุ่มควบคุม
= b/d

กำหนดให้ ค่า a, b, c และ d เป็นจำนวนประชากรที่มีองค์ประกอบเสี่ยง และไม่มี
องค์ประกอบเสี่ยง ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม จากตาราง 2x2 แบบ unmatched case-
control

ตาราง 2x2 แบบ unmatched case-control

องค์ประกอบที่ศึกษา	กลุ่มศึกษา	กลุ่มควบคุม	รวม
- มี	a	b	a+b
- ไม่มี	c	d	c+d
รวม	a+c	b+d	k

ภาคผนวก ฉ

ค่าการทำงานของตับปกติ ของห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ค่าการทำงานของตับ	ค่าปกติ
direct bilirubin (mg/ dL)	0 - 0.5
total bilirubin (mg/ dL)	0 - 1.5
albumin (g/ L)	3.7 - 5.5
AST (IU/ L)	0 - 40
ALT(IU/ L)	0 - 40
alkaline phosphatase (IU/ L)	39 - 117



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ญ

ขนาดยาต้านวัณโรค ตามคำแนะนำของกระทรวงสาธารณสุข⁵⁰

1. อายุมากกว่า 14 ปี

น้ำหนักก่อนการรักษา	ยาต้านวัณโรค		
	isoniazid (มิลลิกรัม)	rifampicin (มิลลิกรัม)	pyrazinamide (มิลลิกรัม)
น้อยกว่า 40 กิโลกรัม	300	300	1,000
40-50 กิโลกรัม	300	450	1,200
มากกว่า 50 กิโลกรัม	300	600	1,500

2. อายุน้อยกว่า 14 ปี

น้ำหนักก่อนการรักษา	ยาต้านวัณโรค		
	isoniazid (มิลลิกรัม)	rifampicin (มิลลิกรัม)	pyrazinamide(มิลลิ กรัม)
5-10 กิโลกรัม	50	75	250
11-20 กิโลกรัม	100	150	500
21-30 กิโลกรัม	200	250	1,000

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นายวิศาล สุทธิพัฒนางกูร เกิดวันที่ 18 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2515 ที่จังหวัดพระนครศรีอยุธยา สำเร็จการศึกษาปริญญาเกาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2538 และเข้ารับการศึกษต่อในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2543 ปัจจุบันรับราชการตำแหน่งเภสัชกร ประจำโรงพยาบาลเสนา จังหวัดพระนครศรีอยุธยา



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย