

ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยาต้านวัณโรคและการเกิดพิษต่อตับ
ระหว่างการรักษาวัณโรค

Association Between Dosage of Antituberculosis Drugs
and Hepatotoxicity During Tuberculosis Treatment

อรสุมา ปาลกะเชนทร์
Onsuma Palakachen

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the
Degree of Master of Pharmacy in Social and administrative Pharmacy
Prince of Songkla University

2558

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ชื่อวิทยานิพนธ์	ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยาต้านไวรัสและการเกิดพิษต่อตับ ระหว่างการรักษาไวรัส
ผู้เขียน	นางสาวอรุมา ปาลกะเชนทร์
สาขาวิชา	เภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	คณะกรรมการสอบ
..... (ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วิลาวัลย์ ทองเรือง) ประธานกรรมการ (ดร.พญ.เพชรวรรณ พึ่งรัมย์)
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม กรรมการ (ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุทธิพร ภัทรชยากุล)
..... (รองศาสตราจารย์ ดร.สงวน ลือเกียรติบัณฑิต) กรรมการ (ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วิลาวัลย์ ทองเรือง)
 กรรมการ (ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พญ.วรางคณา กীরติชานนท์)

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา ตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร

.....
(รองศาสตราจารย์ ดร.ธีระพล ศรีชนะ)
คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ขอรับรองว่า ผลงานวิจัยนี้มาจากการศึกษาวิจัยของนักศึกษาเอง และได้แสดงความขอบคุณบุคคลที่มีส่วนช่วยเหลือแล้ว

ลงชื่อ.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วิลาวัลย์ ทองเรือง)
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ลงชื่อ.....
(นางสาวอรสุมา ปาลกะเชนทร์)
นักศึกษา

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า ผลงานวิจัยนี้ไม่เคยเป็นส่วนหนึ่งในการอนุมัติปริญญาในระดับใดมาก่อน และ
ไม่ได้ถูกใช้ในการยื่นขออนุมัติปริญญาในขณะนี้

ลงชื่อ.....

(นางสาวอรุสุม่า ปาลกะเชนทร์)

นักศึกษา

ชื่อวิทยานิพนธ์	ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยาต้านวัณโรคและการเกิดพิษต่อตับ ระหว่างการรักษาวัณโรค
ผู้เขียน	นางสาวอรุมา ปาลกะเชนทร์
สาขาวิชา	เภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร
ปีการศึกษา	2557

บทคัดย่อ

การศึกษาแบบ crosssectional analytical study มีวัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาต้านวัณโรค ได้แก่ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide กับการเกิดพิษต่อตับ ระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค วัตถุประสงค์รอง คือ ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับ ระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรคและอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนคอมพิวเตอร์ของผู้ป่วยนอก ของโรงพยาบาลขนาดใหญ่แห่งหนึ่ง ในจังหวัดสงขลา จำนวน 2,372 คน ที่ได้รับการรักษาวัณโรคทุกชนิด ตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน 2549 ถึง 31 มีนาคม 2554 เกณฑ์คัดเข้า คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคทุกประเภท, มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป, ได้รับการรักษาวัณโรคโดยใช้สูตรยาที่มี isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide และต้องได้รับยาต้านวัณโรคอย่างน้อย 7 วัน เกณฑ์คัดออก คือ ผู้ป่วยที่หาบันทึกประวัติผู้ป่วยไม่ได้, ผู้ป่วยที่ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับน้ำหนัก หรือผู้ป่วยที่ไม่มีข้อมูลขนาดยาต้านวัณโรคที่ได้รับ มีผู้ป่วยเข้าสู่อการศึกษา 1,920 คน มีเกณฑ์ในการพิจารณาการเกิดพิษต่อตับดังนี้ 1) มีการเพิ่มขึ้นของระดับ aspartate aminotransaminase (AST) และ/หรือ alanine aminotransaminase (ALT) สูงกว่า 3 เท่าของค่าปกติปกติ และมีอาการทางคลินิก เช่น คลื่นไส้/อาเจียน ปวดท้อง เบื่ออาหาร ตัวเหลืองตาเหลือง 2) มีการเพิ่มขึ้นของระดับ AST และ/หรือ ALT สูงกว่า 5 เท่าของค่าปกติปกติ หรือ 3) มีการเพิ่มขึ้นของ total bilirubin มากกว่า 1.5 mg/dl วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา วิเคราะห์วิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค โดยใช้ multivariate analysis

ผลการศึกษาพบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับระหว่างใช้ยาต้านวัณโรค ร้อยละ 9.6 ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์โดยใช้ multivariate analysis มี 7 ปัจจัย ได้แก่ เพศหญิง (adjusted OR 1.5; 95% CI 1.1–2.2, P= 0.01) อายุมากกว่า 65 ปี เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุ 17-35 ปี (adjusted OR 2.0; 95% CI 1.2–3.3 ,P = 0.01) ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี (adjusted OR 3.6; 95% CI 1.3–10.4, P= 0.02) ได้รับยา Trimethoprim + sulfamethoxazole ร่วมด้วยระหว่างรับยาต้านวัณโรค (adjusted OR 3.0; 95% CI 1.9–4.8, P = 0.00) มีค่าการทำงานของตับผิดปกติก่อนรับยาต้านวัณโรค (adjusted OR 2.2; 95% CI 1.4–3.6, P = 0.00) ได้รับยา rifampicin มากกว่า 12 mg/kg/day (adjusted OR 3.7; 95% CI 2.4–5.8, P = 0.00) และได้รับยา pyrazinamide มากกว่า 30 mg/kg/day เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา pyrazinamide น้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 mg/kg/day (adjusted OR 3.5; 95% CI 2.3–5.5, P = 0.00) สำหรับการได้รับยา isoniazid มากกว่า 6 mg/kg/day ไม่ได้เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

(6)

จากผลการศึกษา พบว่าการเกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านวัณโรคมีความสัมพันธ์กับขนาดยา rifampicin และ pyrazinamide ดังนั้นในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคควรใช้ยาในขนาดที่องค์การอนามัยโลกหรือแนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ ปี 2556 แนะนำ

Thesis title	Association between dosage of antituberculosis drugs and hepatotoxicity during tuberculosis treatment.
Author	Miss Onsuma Palakachen
Major Program	Social and administrative Pharmacy
Academic Year	2014

ABSTRACT

The purpose of this cross-sectional analytical study is to determine the association between the doses of antituberculosis drugs (isoniazid, rifampicin and pyrazinamide) and hepatotoxicity. Another objective is to determine the incidence and risk factors of induced hepatotoxicity. Data from electronic medical records of 2,372 out-patients in a tertiary hospital diagnosed with tuberculosis were collected. Inclusion criteria were tuberculosis diagnosis, age 15 years or more, treated with the regimen of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide and received at least 7 days of treatment. Exclusion criteria were patients whose medical records could not be found, had no data about their weight and doses of antituberculosis drugs. Hepatotoxicity was defined as 1) level of aspartate aminotransaminase (AST) and/or alanine aminotransaminase (ALT) more than three times the upper limit normal with signs and symptoms of hepatitis 2) level of AST and/or ALT more than five times the upper limit normal or 3) level of serum total bilirubin more than 1.5 mg/dl. Multivariable logistic regression was used to determine factors associated with hepatotoxicity.

Result: 1,920 cases were found to be eligible and included in the study. Factors significantly associated with hepatotoxicity were female gender (adjusted OR1.5; 95% CI 1.1–2.2, P = 0.01), age more than 65 years compared with 17-35 year olds (adjusted OR2.0; 95% CI 1.2–3.3, P= 0.01), hepatitis c infection (adjusted OR3.6; 95% CI 1.3–10.4, P = 0.02), receiving trimethoprim-sulfamethoxazole (adjusted OR 3.0; 95% CI 1.9–4.8, P = 0.00), Abnormal baseline transaminases/ bilirubin (adjusted OR2.2; 95% CI 1.4–3.6, P = 0.00), receiving dose of rifampicin higher than 12 mg/kg/day (adjusted OR3.7; 95% CI 2.4-5.8, P = 0.00), and receiving dose of pyrazinamide higher than 30 mg/kg/day compared with patient received pyrazinamide less than or equal to 25 mg/kg/day. (adjusted OR3.5; 95% CI2.3-5.5, P = 0.00). Receiving dose of isoniazid higher than 6 mg/kg/day was not associated with development of hepatotoxicity.

Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity was associated with high doses of rifampicin and pyrazinamide but not with high doses of isoniazid. Accordingly, dose of rifampicin and pyrazinamide should not be higher than the World Health Organization 2010 recommendation.

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ลงได้ ด้วยความกรุณา อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ทุกท่าน ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วิลาวัลย์ ทองเรือง รองศาสตราจารย์ ดร.สงวน ลือเกียรติบัณฑิต ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พญ.วรางคณา กীরติชนานนท์ ซึ่งได้ถ่ายทอดความรู้ ชี้แนะแนวทาง ให้ข้อคิดเห็น ตลอดจนตรวจแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบคุณ คณะกรรมการสอบโครงร่างวิทยานิพนธ์และคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่านที่ได้ให้ข้อเสนอแนะ เพื่อให้วิทยานิพนธ์มีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอขอบคุณ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ในการเอื้อเฟื้อสถานที่เก็บข้อมูล และอำนวยความสะดวกและให้ข้อมูลต่าง ๆ ทำให้การเก็บข้อมูลสำเร็จไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณ ผู้อำนวยการโรงพยาบาล และหัวหน้าฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลพนม จังหวัดสุราษฎร์ธานี ซึ่งเป็นสถานที่ทำงานของผู้วิจัย ที่มอบโอกาสในการลาศึกษาต่อ

ท้ายที่สุดนี้ ผู้วิจัยขอขอบคุณครอบครัวที่ให้กำลังใจ ช่วยเหลือ และให้โอกาสในการศึกษา ขอขอบคุณเพื่อน ๆ ทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือ และคอยเป็นกำลังใจเสมอมา ประโยชน์แห่งวิทยานิพนธ์นี้ ขอมอบแต่ครอบครัว ครู คณาจารย์ ที่ได้ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ตั้งแต่แรกเริ่มจนปัจจุบัน

อรสุมา ปาลกะเชนทร์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ.....	(5)
ABSTRACT.....	(7)
กิตติกรรมประกาศ.....	(9)
สารบัญ.....	(10)
รายการตาราง.....	(13)
รายการภาพประกอบ.....	(14)
สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ.....	(15)
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 บทนำต้นเรื่อง.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	2
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	3
2.1 แนวทางรักษาวัณโรค.....	3
2.1.1 ระบบยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรค.....	3
2.1.2 ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค.....	5
2.2 อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค.....	6
2.2.1 การศึกษาในประเทศไทย.....	6
2.2.2 การศึกษาในต่างประเทศ.....	7
2.3 กลไกการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค.....	9
2.3.1 กลไกการเกิดพิษต่อตับจากยา isoniazid.....	9
2.3.2 กลไกการเกิดพิษต่อตับจากยา rifampicin.....	10
2.3.3 กลไกการเกิดพิษต่อตับจากยา pyrazinamide.....	11
2.4 ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค.....	12
2.4.1 อายุ.....	12
2.4.2 เพศ.....	13
2.4.3 ความผิดปกติของตับก่อนได้รับยาต้านวัณโรค.....	13
2.4.4 การติดเชื้อ HIV.....	14
2.4.5 การติดเชื้อ Hepatitis C.....	14
2.4.6 การติดเชื้อ Hepatitis B.....	15
2.4.7 การมีระดับ albumin ในเลือดต่ำ.....	15
2.4.8 ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อวัณโรค.....	15
2.4.9 ความรุนแรงของวัณโรค.....	16
2.4.10 การดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์.....	16

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
2.4.11 การมีโรคเรื้อรังร่วมด้วย.....	16
2.4.12 การได้รับยาที่มีรายงานว่าเกิดพิษต่อตับร่วมด้วย.....	16
2.4.13 การได้รับยา rifampicin ในขนาดที่สูง.....	17
2.4.14 การได้รับยา pyrazinamide ในขนาดที่สูง.....	18
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	19
3.1 ขอบเขตและวิธีดำเนินการวิจัย.....	19
3.2 กลุ่มตัวอย่าง.....	19
3.2.1 เกณฑ์คัดเข้า.....	19
3.2.2 เกณฑ์คัดออก.....	19
3.2.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	19
3.3 คำนิยามที่ใช้ในการศึกษา.....	21
3.4 วิธีดำเนินการวิจัย.....	22
3.4.1 ตัวแปร.....	22
3.4.2 ขั้นตอนการเก็บรวบรวมข้อมูล.....	26
3.5 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล.....	26
3.6 บันทึกข้อมูลและการวิเคราะห์ข้อมูล.....	27
3.7 การพิจารณาจริยธรรมการวิจัย.....	27
3.8 การพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง.....	28
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	29
4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	29
4.2 อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับ.....	30
4.3 ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาวัณโรค.....	31
4.4 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับระหว่างใช้ยาต้านวัณโรค โดยใช้การวิเคราะห์ ถดถอยเอกนาม.....	34
4.5 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับระหว่างใช้ยาต้านวัณโรค โดยใช้การวิเคราะห์ ถดถอยพหุนาม.....	37
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปและข้อเสนอแนะ.....	39
5.1 สรุปและอภิปรายผล.....	39
5.2 ข้อเสนอแนะ.....	45
บรรณานุกรม.....	46

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
ภาคผนวก.....	50
ภาคผนวก ก แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับผู้ป่วย.....	51
ภาคผนวก ข แบบบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับ.....	55
ภาคผนวก ค แบบบันทึกข้อมูลการใช้ยาต้านไวรัสและการตรวจค่าการทำงานของตับ.....	57
ภาคผนวก ง เอกสารรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรม.....	59
ประวัติผู้เขียน.....	61

รายการตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1	ขนาดยาวัณโรคที่ใช้คำนวณตามน้ำหนักตัว และขนาดยาสูงสุด..... 5
2.2	ขนาดของยาวัณโรคตามช่วงน้ำหนัก..... 5
2.3	ขนาดยาต้านวัณโรคที่ใช้ในผู้ใหญ่ ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก 2010..... 6
3.1	ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา..... 23
4.1	ข้อมูลทั่วไป..... 30
4.2	ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาวัณโรค..... 32
4.3	ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับระหว่างใช้ยาต้านวัณโรคโดยใช้การวิเคราะห์ถดถอย เอกนาม..... 34
4.4	ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับระหว่างใช้ยาต้านวัณโรคโดยใช้การวิเคราะห์ถดถอย พหุนาม..... 37

รายการภาพประกอบ

รูปที่	หน้า
2.1 ภาพแสดงกระบวนการ metabolis ของ isoniazid.....	9
2.2 ภาพแสดงกระบวนการ metabolis ของ rifampicin.....	10
2.3 ภาพแสดงการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา isoniazid และ rifampicin.....	12
2.4 ภาพแสดงกระบวนการ metabolis ของ pyrazinamide.....	13
4.1 แผนผังการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าในการศึกษา.....	31

สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ

ALF	=	Acute liver failure
ALT	=	Alinine aminotransaminase
AST	=	Aspartate aminotransaminase
AUC	=	Area under the plasma drug concentration-time curve
C_{max}	=	Maximum concentration
Cs	=	Cycloserine
DOT	=	directly observed treatment
EMB, E	=	Ethambutol
Eto	=	Ethionamide
FLD	=	First line drugs
GGT	=	Gamma glutamil transpeptidase
INH, H	=	Isoniazid
ICD-10	=	International Classification of Diseases and Related Health Problem 10 th Revision
Km, K	=	Kanamycin
Lfx, L	=	Levofloxacin
MDR-TB	=	Multidrug resistant tuberculosis
NAT2	=	N- acetyltransferase 2
NTP	=	National tuberculosis program
Ofx, O	=	Ofloxacin
PAS, P	=	Para-aminosalicylic acid
PZA, Z	=	Pyrazinamide
RMP, R	=	Rifampicin
SGOT, GOT	=	Serum glutamic oxalo-acetic transaminase
SGPT, GPT	=	Serum glutamic pyruvic transaminase
SLD	=	Second line drug
Sm, S	=	Streptomycin
γ -GT	=	γ -glutamyl transpeptidase

บทที่ 1

บทนำ

1.1 บทนำต้นเรื่อง

วัณโรค เป็นโรคติดต่อสำคัญที่กำลังเป็นปัญหาสาธารณสุขในหลายๆ ประเทศทั่วโลก องค์การอนามัยโลก ได้ประกาศให้วัณโรคอยู่ในภาวะฉุกเฉินสากลและต้องการการแก้ไขอย่างเร่งด่วน สถานการณ์วัณโรค ปี 2009 องค์การอนามัยโลก รายงานว่าประชากรทั่วโลกมีความชุกของผู้ป่วยวัณโรคประมาณ 14 ล้านคน (200 ต่อแสนประชากร) โดยมีผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 9.4 ล้านคน (137 ต่อแสนประชากร) จากการจัดอันดับประเทศที่มีจำนวนผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรคสูง พบว่าประเทศไทย จัดอยู่ในอันดับที่ 18 จาก 22 ประเทศ และจากการคำนวณทางระบาดวิทยาในรายงานขององค์การอนามัยโลกคาดการณ์ว่าประเทศไทย น่าจะมีความชุกของวัณโรคประมาณ 130,000 คน (189 ต่อแสนประชากร) โดยเป็นผู้ป่วยรายใหม่ 93,000 คน (137 ต่อแสนประชากร) เสียชีวิต 12,000 คน (18 ต่อแสนประชากร)¹ อย่างไรก็ตามวัณโรคเป็นโรคที่รักษาให้หายขาดได้ถ้าผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสมโดยองค์การอนามัยโลก และแผนงานวัณโรคแห่งชาติ (national tuberculosis program: NTP) ได้แนะนำให้ใช้ระบบยามาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค การรักษาตามแนวทางนี้ จะประกอบด้วย ยาหลัก 4 ชนิด คือ isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z) และ ethambutol (E) (หรือใช้ streptomycin แทน)² ซึ่งยาเหล่านี้ล้วนมีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาวัณโรคแต่ยา 3 ใน 4 ชนิด ได้แก่ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide มีผลทำให้เกิดพิษต่อตับ ซึ่งจัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคชนิดรุนแรง (major adverse drug reaction) ทำให้ต้องหยุดการใช้ยาดังกล่าวในการรักษาวัณโรคทันที² การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมีความรุนแรงหลายระดับ ตั้งแต่มีเฉพาะการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ transaminase เพียงอย่างเดียว โดยที่ผู้ป่วยไม่มีอาการจนถึงการเกิดตับอักเสบรุนแรงจนถึงขั้นตับวาย³

โดยอุบัติการณ์ในการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในต่างประเทศ พบร้อยละ 2.6 ถึง 27.6⁴⁻¹¹ และในประเทศไทยพบร้อยละ 1.2 ถึง 9.2¹²⁻¹⁶ สำหรับปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมีหลายปัจจัยด้วยกัน ได้แก่ อายุ^{5, 17}, เพศ⁵, ความผิดปกติของตับก่อนได้รับยาต้านวัณโรค^{5, 10, 18}, การติดเชื้อ HIV^{11, 19, 20}, การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี²¹, การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี^{19, 22}, การมีระดับ albumin ในเลือดต่ำ^{6, 17}, ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อวัณโรค¹¹, ความรุนแรงของวัณโรค⁶, การดื่มเครื่องดื่มที่มี alcohol²³, การมีโรคเรื้อรังร่วมด้วย¹², การได้รับยาที่มีรายงานว่าเกิดพิษต่อตับร่วมด้วย¹² และการได้รับยา isoniazid, rifampicin หรือ pyrazinamide ในขนาดที่สูง^{12, 24, 25, 26}

อย่างไรก็ตามปัจจุบันในประเทศไทย แม้จะมีการศึกษาหลายการศึกษาที่หาอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค แต่การศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาต้านวัณโรคกับการเกิดพิษต่อตับยังมีอยู่น้อย ที่ผ่านมามีการศึกษาที่ศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาต้านวัณโรคกับการเกิดพิษต่อตับโดย สารินีย์ และคณะ¹² ซึ่งวิเคราะห์ผลโดยใช้ univariate analysis ซึ่งมีข้อเสีย คือ ไม่สามารถแยกผลของการเกิด

พิษต่อตับจากปัจจัยอื่นๆ นอกจากผลของขนาดยาได้ และการศึกษาของอนงนุช²⁴ ศึกษาขนาดของยา pyrazinamide และอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับซึ่งวิเคราะห์ผลโดยใช้ multivariate analysis แต่ยังไม่มีการศึกษาความสัมพันธ์ของขนาดยา isoniazid และ rifampicin กับการเกิดพิษต่อตับระหว่างการรับยาต้านวัณโรค และวิเคราะห์ข้อมูลแบบ multivariate analysis ดังนั้น การศึกษานี้จะแก้ไขข้อด้อยของการศึกษาที่ผ่านมา โดยใช้การวิเคราะห์ผลการศึกษาเป็นแบบ multivariate analysis และมีตัวแปร ขนาดยาทั้ง 3 ชนิด ได้แก่ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide อยู่ในสมการ regression เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาต้านวัณโรคทั้ง 3 ชนิด กับการเกิดพิษต่อตับ เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาการใช้ยาต้านวัณโรคในขนาดที่เหมาะสมต่อไป

โรงพยาบาลที่เข้าไปทำการศึกษามีลักษณะเฉพาะบางประการ เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคไม่ได้ตรวจค่าการทำงานของเอนไซม์ตับก่อนรับยาต้านวัณโรคทุกคน, มีการแยกฐานข้อมูลผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในออกจากกัน และยาต้านวัณโรคที่ใช้ในการรักษาเป็นชนิดแยกเม็ด

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.2.1 วัตถุประสงค์หลัก

1. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาต้านวัณโรค ได้แก่ rifampicin, isoniazid และ pyrazinamide กับการเกิดพิษต่อตับ ระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค

1.2.2 วัตถุประสงค์รอง

1. ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับระหว่างการให้ยาต้านวัณโรค
2. ศึกษาอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับระหว่างการให้ยาต้านวัณโรค

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทำให้ทราบผลของขนาดยาต้านวัณโรคต่อการเกิดพิษต่อตับระหว่างการรักษาวัณโรค ซึ่งสามารถใช้เป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยาต้านวัณโรคที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยต่อไป

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 แนวทางการรักษาวัณโรค

2.1.1 ระบบยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรค²

ในปัจจุบันนี้มียารักษาวัณโรคที่มีประสิทธิภาพสูงมาก สามารถรักษาผู้ป่วยให้หายได้เกือบร้อยละ 100 หากผู้ป่วยรับประทานยาครบตามกำหนด ซึ่งยารักษาวัณโรคโดยทั่วไปแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

1. ยาวัณโรค แนวที่ 1 (First line drugs: FLD) ได้แก่
 - ไอโซไนอะซิด (Isoniazid: H, INH)
 - ไรแฟมพิซิน (Rifampicin: R, RMP)
 - พัยราซิनाไมด์ (Pyrazinamide: Z, PZA)
 - อีแธมบูทอล (Ethambutol: E, EMB)
 - สเตรปโตมัยซิน (Streptomycin: S, Sm)
2. ยาวัณโรค แนวที่ 2 (Second line drugs: SLD) เช่น
 - คานามัยซิน (Kanamycin: K, Km)
 - ลิโวฟลอกซาซิน (Levofloxacin: Lfx)
 - เอทธิโอนาไมด์ (Ethionamide: Eto)
 - พาราอะมิโนซาลิไซลิกแอซิด (Para-aminosalicylic acid: P, PAS)
 - ไซโคลซีรีน (Cycloserine: Cs)
 - ออฟลอกซ์ซาซิน (Ofloxacin: O, Ofx)

แนวทางการรักษาวัณโรคขององค์การอนามัยโลก ฉบับปี 2010 ได้เปลี่ยนแปลงการจัดระบบยารักษาวัณโรค โดยจำแนกตามกลุ่มผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

1. สูตรยาสำหรับผู้ป่วยใหม่ (new patient regimen)

ใช้สูตร 2HRZE/4HR รักษาผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษาหรือเคยกินยารักษาวัณโรคไม่เกิน 1 เดือนก่อนเริ่มการรักษา ถ้ามีปัจจัยเสี่ยงของการดื้อยาควรส่งเสมหะเพื่อ culture และทดสอบความไวต่อยา (DST) ในช่วง 2 เดือนแรกเป็นการรักษาระยะเข้มข้นจะใช้ยา 4 ชนิด H, R, Z, E ทุกวัน และในช่วง 4 เดือน ต่อมาเป็นการรักษาระยะต่อเนื่องใช้ยา 2 ชนิด คือ H, R

การขยายเวลาของการรักษาระยะเข้มข้น องค์การอนามัยโลกเคยแนะนำให้ขยายระยะเข้มข้นอีก 1 เดือน (1HRZE) สำหรับกรณีผลเสมหะยังพบเชื้อ เมื่อสิ้นสุดการรักษาระยะเข้มข้น (เดือนที่ 2) แต่ยกเลิกคำแนะนำนั้นแล้ว เนื่องจากมีหลักฐานว่า ผลเสมหะเมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้นไม่เป็นตัวทำนายที่ดีว่าจะเกิด relapse หรือ failure หรือการดื้อยา H ตั้งแต่ก่อนเริ่มรักษา (pre-treatment

isoniazid resistance) สำหรับประเทศไทย ผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้พิจารณาจากลักษณะของทางคลินิก และภาพรังสีทรวงอก

การขยายเวลาของการรักษาระยะต่อเนื่องผู้ป่วยวัณโรคปอดบางราย เช่น ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่มีแผลโพรงขนาดใหญ่ ผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน หรือผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย เป็นต้น อาจมีความล่าช้าในการตอบสนองต่อการรักษา (delay response) อาจยืดระยะเวลาการรักษาต่อเนื่องออกไปได้ โดยให้การรักษานานทั้งสิ้น 9-12 เดือน แต่ทั้งนี้ควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาเป็นรายๆ ผู้ป่วยวัณโรคนอกปอด เช่น วัณโรคกระดูกและข้อ แนะนำให้รักษา 6-9 เดือน วัณโรคเยื่อหุ้มสมองแนะนำให้รักษา 9-12 เดือน

2. สูตรยารักษาซ้ำด้วยยาวัณโรคแนวที่ 1 (re-treatment regimen with first-line drugs)

ใช้สูตร 2HRZES/1HRZE/5HRE รักษาผู้ป่วยที่กลับมารักษาซ้ำหลังจากขาดยา (treatment after default) หรือกลับเป็นซ้ำ (relapse) ก่อนเริ่มการรักษาต้องส่งเสมหะ culture และส่ง DST ต่อยาทุกราย การรักษาระยะเข้มข้น 3 เดือน โดย 2 เดือนแรกให้ยา 5 ขนาน H, R, Z, E และฉีดยา S เดือนที่ 3 หยุดยาฉีดและให้ยากิน 4 ขนาน ต่ออีก 1 เดือน หลังจากนั้นอีก 5 เดือนต่อมาเป็นการรักษาระยะต่อเนื่องด้วยยา 3 ขนาน H, R, E

หมายเหตุ:

สูตรยารักษาซ้ำด้วยยาวัณโรคแนวที่ 1 กรณีที่ผลตรวจเสมหะเมื่อสิ้นสุดเดือนที่ 3 ยังพบเชื้อไม่มีการขยายการรักษา เมื่อทราบผล DST แพทย์ควรปรับยาให้สอดคล้องกับผลที่ได้

3. สูตรยาวัณโรคตัวยาลหลายขนาน (MDR regimen)

ใช้ $\geq 6K_m_5LfxEtoCs+PAS/ >12 LfxEtoCs+PAS$ ในกรณีผู้ป่วย treatment after failure หรือมีผลยืนยันเป็นวัณโรคตัวยาลหลายขนาน ก่อนเริ่มการรักษาต้องส่งเสมหะ culture และส่ง DST ต่อยาทุกราย

การฉีดยาควรฉีดทุกวัน (หรืออย่างน้อยสัปดาห์ละ 5 วัน) เป็นเวลาไม่น้อยกว่า 6 เดือน ทั้งนี้ต้องฉีดจนกว่าผลการเพาะเลี้ยงเชื้อไม่พบเชื้อติดต่อกันอย่างน้อย 4 เดือน และต้องรักษาจนกว่าผลการเพาะเลี้ยงเชื้อไม่พบเชื้อ ติดต่อกันอย่างน้อย 18 เดือน อย่างไรก็ตามองค์การอนามัยโลกแนะนำให้ยาฉีดอย่างน้อย 8 เดือน และต้องฉีดจนกว่าผลการเพาะเลี้ยงเชื้อไม่พบเชื้อติดต่อกันอย่างน้อย 4 เดือน ระยะเวลาการรักษาทั้งหมดอย่างน้อย 20 เดือน และต้องรักษาจนกว่าผลการเพาะเลี้ยงเชื้อไม่พบเชื้อติดต่อกันอย่างน้อย 18 เดือน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับพิจารณาเป็นรายๆ ไป ดังนั้นควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ

ในกรณีที่ผู้ป่วยล้มเหลวจากการรักษา ด้วยสูตรยาผู้ป่วยใหม่ หรือสูตรยารักษาซ้ำให้การรักษาด้วยสูตรยาวัณโรคตัวยาลหลายขนานก่อนระหว่างรอผลการ culture และ DST เมื่อทราบผลภายหลัง อาจปรับสูตรยาตามผล DST ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย (individualized regimen) การรักษาด้วยระบบยา MDR regimen จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยระบบ DOT ที่มีคุณภาพ โดยเน้นให้เจ้าหน้าที่สาธารณสุข หรืออาสาสมัครสาธารณสุข ที่ผ่านการอบรม หรือมีประสบการณ์ เป็นพี่เลี้ยง

หมายเหตุ: สามารถเปลี่ยนจาก K มาใช้ S ได้ เฉพาะถ้ามีผลยืนยันกลับ
มาในภายหลังว่าไม่ดีอย่า

2.1.2 ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค^{2, 27}

ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคที่มีอายุมากกว่า 14 ปี ตามแผนงาน
วัณโรคแห่งชาติ 2556 แนะนำให้ใช้ขนาดยาตามน้ำหนักของผู้ป่วยโดยควรคำนวณตามน้ำหนักตัวและ
ไม่ให้เกินขนาดยาสูงสุด (ตารางที่ 2.1) โดยอาจใช้ตารางขนาดยาตามช่วงน้ำหนัก (ตารางที่ 2.2)

ตารางที่ 2.1: ขนาดยาวัณโรคที่ใช้คำนวณตามน้ำหนักตัว และขนาดยาสูงสุด²

ยา	ช่วงขนาดยา มก./กก./วัน	เฉลี่ย มก./กก./วัน	ขนาดยาสูงสุด (maximum dose)
isoniazid	4-6	5	300 มก./วัน
rifampicin	8-12	10	600 มก./วัน
pyrazinamide	20-30	25	2,000 มก./วัน
ethambutol	15-20	15	1,600 มก./วัน
streptomycin	12-18	15	1,000 มก./วัน

ห้ามให้ S ในหญิงที่กำลังตั้งครรภ์

ผู้ป่วยอายุ > 60 ปี อาจทนรับ S ขนาดมากกว่า 500-750 มก./วัน ทุกวันไม่ได้ ควรลดขนาดยาเหลือ
10 มก./กก./วัน ผู้ป่วยที่น้ำหนักน้อยกว่า 50 กก. อาจทนรับ S ขนาดมากกว่า 500-750 มก./วัน ทุก
วันไม่ได้เช่นกัน

ตารางที่ 2.2: ขนาดของยาวัณโรคตามช่วงน้ำหนัก²

น้ำหนักก่อน รักษา ** (กก.)	ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ (มก.) [*]			
	Isoniazid (4-6 มก./วัน)	rifampicin (8-12 มก./วัน)	Pyrazinamide (20-30 มก./วัน)	ethambutol (20-30 มก./วัน)
***35-49	300	450	1,000	800
50-59	300	600	1,500	1,000
60-69.	300	600	1,500	1,200
≥ 70	300	600	2,000	1,200

* ตารางแสดงช่วงน้ำหนักนี้ มีเพื่อให้ง่ายต่อการปฏิบัติงาน แนะนำให้คำนวณตามน้ำหนักจริงทุกครั้ง
ปรับเปลี่ยนตามความเหมาะสมตามขนาดยาที่มีอยู่ เพื่อหลีกเลี่ยงการหักเม็ดยา

** ถ้ามีการลดหรือเพิ่มของน้ำหนักตัวในช่วงน้ำหนักที่ต่างกัน ให้ปรับขนาดยาตามช่วงน้ำหนักที่เปลี่ยน
ไป เพื่อป้องกันการดื้อยาหรือเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

*** น้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 กิโลกรัม ให้คำนวณตามน้ำหนักตัว

ตารางที่ 2.3: ขนาดยาต้านวัณโรคที่ใช้ในผู้ใหญ่ ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก 2010²⁷

ยาที่ใช้รักษา	ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้			
	รับประทานยาทุกวัน		รับประทานยา 3 ครั้ง/สัปดาห์	
	ขนาดยา (มก./กก.)	ขนาดยาสูงสุด (มก.)	ขนาดยา (มก./กก.)	ขนาดยาสูงสุดต่อ วัน (มก.)
Isoniazid	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampicin	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pyrazinamide	25 (20-30)	-	35 (30-40)	-
Ethambutol	15 (15-20)	-	30 (25-35)	-
Streptomycin	15 (12-18)	-	15 (12-18)	1000

2.2 อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

2.2.1 การศึกษาในประเทศไทย

กรรณิการ์ วิสุทธีวรรณ และคณะ¹³ ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยารักษาวัณโรคในผู้ป่วยที่มารับการตรวจรักษาที่ศูนย์วัณโรคเขต 3 ชลบุรี ตั้งแต่ 1 พฤศจิกายน 2535 ถึง 31 ตุลาคม 2537 โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยใหม่ทุกรายที่มาขึ้นทะเบียนวัณโรคไว้ มีผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 403 คน เก็บข้อมูลการเกิดตับอักเสบจากการใช้แบบสอบถามโดยถามเกี่ยวกับการรักษาวัณโรคและผลข้างเคียงจากการใช้ยาในการรักษาจากผู้ป่วย จากการศึกษา พบว่ามีผู้ป่วยเกิดตับอักเสบ 5 คน คิดเป็นร้อยละ 1.2

เบญจวรรณ สายพันธ์ และคณะ¹⁴ ศึกษา เรื่อง ผลการรักษา และอาการอันไม่พึงประสงค์จากยาของการรักษาวัณโรค ในโรงพยาบาลโรคทรวงอก ตั้งแต่วันที่ 1 พฤษภาคม 2543 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2543 จากผู้ป่วยทั้งหมด 138 คน เก็บข้อมูลย้อนหลังจากแฟ้มเวชระเบียนผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ โดยเก็บข้อมูลการเกิดตับอักเสบจากบันทึกในเวชระเบียนผู้ป่วย พบการเกิดพิษต่อตับ 3 คน คิดเป็นร้อยละ 2.2

สาริณีย์ กฤตยานันต์ และคณะ¹² ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยคนไทย โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยใน และเวชระเบียนข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในผู้ป่วยใหม่ทุกคน ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2541 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2543 มีผู้ป่วย 664 คน ที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อศึกษาและมี 61 คน คิดเป็นอัตราร้อยละ 9.2 เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคโดยใช้เกณฑ์ในการระบุการเกิดพิษต่อตับ คือ 1) ผู้ป่วยที่มีระดับของ aspartate aminotransaminase (AST) และ/หรือ alinine aminotransaminase (ALT) มากกว่า 120 IU/L, 2) ผู้ป่วยที่มีระดับของ total bilirubin เพิ่มขึ้นมากกว่า 1.5 mg/dl หรือ 3) ผู้ป่วยที่มีระดับของ AST, ALT และ total bilirubin ลดลงเมื่อหยุดให้ยาต้านวัณโรค

วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์ และคณะ¹⁵ ศึกษา เรื่อง ผลข้างเคียงจากยารักษาวัณโรค โดยสูตรมาตรฐานระยะสั้น เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า โดยเฝ้าสังเกตและสอบถามถึงผลข้างเคียงจากการรักษาวัณโรคในผู้ป่วยวัณโรคใหม่ทุกราย ที่มารับยาในระบบที่มีที่เลี้ยงจากหน่วยโรคปอด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ เดือนพฤศจิกายน 2543 ถึงเดือน สิงหาคม 2545 เก็บข้อมูลการเกิดตับอักเสบโดยการสอบถามถึงอาการข้างเคียงจากผู้ป่วย หากมีอาการข้างเคียงจะบันทึกไว้ในแบบฟอร์มและส่งผู้ป่วยพบแพทย์ ไม่ได้ตรวจเลือดเพื่อดูการทำงานของตับก่อนเริ่มการรักษา นอกจากนี้มีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเกิดดีซ่านและตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรค 9 คน จากผู้ป่วยทั้งหมด 200 คน คิดเป็นร้อยละ 4.5

วิลาวัลย์ ทองเรือง และคณะ¹⁶ ศึกษาวิธีการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรคของแพทย์ในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ ทางภาคใต้ของประเทศไทย โดยเก็บข้อมูลจากประวัติผู้ป่วยนอกย้อนหลัง ระหว่างเดือนตุลาคม 2006 ถึงพฤศจิกายน 2009 มีหลักเกณฑ์ในการระบุว่า ผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ คือ 1) แพทย์ผู้เชี่ยวชาญวินิจฉัยว่าเกิดภาวะตับอักเสบหรือเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคโดยไม่คำนึงถึงระดับเอนไซม์ตับ 2) ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงยาที่ใช้ในการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และ 3) ผู้ป่วยมีเอนไซม์ตับที่ลดลงหลังจากหยุดการใช้ยาต้านวัณโรค ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษาทั้งหมด 625 คน เกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค 42 คน คิดเป็นร้อยละ 6.7

2.2.2 การศึกษาในต่างประเทศ

Schaberg และคณะ⁴ ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงจากยา isoniazid, rifampin และ pyrazinamide ในผู้ป่วยวัณโรคปอด โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่ปี 1990 ถึงปี 1994 มีผู้ป่วยทั้งหมด 519 คน เกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค 55 คน คิดเป็น ร้อยละ 11.0 พิจารณาการเกิดพิษต่อตับจาก 1) การเพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าจากค่าปกติของ γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT) มากกว่า 69 U/L, 2) serum glutamic oxalo-acetic transaminase (SGOT) มากกว่า 54 U/L หรือ 3) serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) มากกว่า 60 U/L

Teleman และคณะ⁵ ศึกษาการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรคที่ประเทศสิงคโปร์ โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่างวันที่ 1 มกราคม ถึง 3 ธันวาคม 1998 ศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 1,036 คน จากการศึกษา พบว่ามีผู้ป่วยเกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค 55 คน คิดเป็นร้อยละ 5.3 มีหลักเกณฑ์ในการระบุว่าผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ คือ 1) ALT เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ หรือ 2) มีค่า bilirubin ที่สูงกว่าค่าปกติ และมี ALT และ/หรือ AST มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ

Sharma และคณะ⁶ วิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการได้รับยาต้านวัณโรคที่ประเทศอินเดีย โดยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่มารับการรักษาทั้งแผนกผู้ป่วยนอก และผู้ป่วยในระหว่างปี 1996-2000 มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 346 คน เกิดพิษต่อตับจากการได้รับยาต้านวัณโรค 56 คน คิดเป็นร้อยละ 16.2 โดยมีหลักเกณฑ์ในการระบุว่าผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ คือ 1) การเพิ่มขึ้น 5 เท่า จากระดับปกติของ AST และ/หรือ ALT 2) มีการเพิ่มขึ้นของระดับ bilirubin มากกว่า 1.5 mg/dl หรือ 3) มีการเพิ่มขึ้นของระดับ AST และ/หรือ ALT สูงกว่าระดับก่อนรับยาต้านวัณโรค

ร่วมกับมีอาการเบื่ออาหาร, คลื่นไส้, อาเจียนและดีซ่านโดยไม่มีการแสดงของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบ A, B, C หรือ E

Yee และคณะ⁷ ศึกษาอุบัติการณ์การเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยาต้านไวรัสโรคในประเทศแคนาดา โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยที่มารักษาตั้งแต่ปี 1990 ถึง 1999 มีผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษาทั้งหมด 430 คน เกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านไวรัสโรค 12 คน คิดเป็นร้อยละ 2.8 โดยการเกิดพิษต่อตับพิจารณาจาก 1) การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ transaminases มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติร่วมกับมีอาการ เบื่ออาหาร, คลื่นไส้, อาเจียน, ปวดท้อง หรือ 2) มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ transaminases มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติ

Shakya และคณะ⁸ ศึกษาอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรคโดยทำการศึกษาในประเทศเนปาล โดยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่ทำการศึกษาตั้งแต่เดือนธันวาคม 2001 ถึงเดือนพฤศจิกายน 2002 มีผู้ป่วยที่ทำการศึกษาทั้งหมด 50 คน เกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านไวรัสโรค 4 คน คิดเป็นร้อยละ 8 โดยมีหลักเกณฑ์ในการระบุว่าผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ คือ 1) มีการเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 5 เท่าจากระดับปกติของ AST และ/หรือ ALT 2) มีการเพิ่มขึ้นของระดับ bilirubin มากกว่า 1.5 mg/dl หรือ 3) มีการเพิ่มขึ้นของระดับ AST และ/หรือ ALT สูงกว่าระดับก่อนรับยาต้านไวรัสโรค ร่วมกับมีอาการเบื่ออาหาร, คลื่นไส้, อาเจียนและดีซ่าน

Sharifzadeh และคณะ⁹ ประเมินผลปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อตับในระหว่างรักษาด้วยยาต้านไวรัสโรค ทำการศึกษาที่ประเทศอิหร่าน โดยวิธีการเก็บข้อมูลไปข้างหน้าตั้งแต่ปี 1999-2002 ผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมในการศึกษา 112 คน พบว่ามีผู้ป่วยเกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัสโรค 31 คน คิดเป็นร้อยละ 27.7 พิจารณาการเกิดพิษต่อตับจาก 1) การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ transaminases มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ (<40 U/L for AST and ALT) ร่วมกับมีอาการทางคลินิก หรือ 2) มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ transaminases มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติโดยไม่มีอาการทางคลินิก

Tost และคณะ¹⁰ ศึกษาการเกิดตับอักเสบที่รุนแรงจากการใช้ยาต้านไวรัสโรคในสเปนโดยเก็บข้อมูลจากการส่งแบบสอบถามไปยังแหล่งต่างๆ เพื่อให้เก็บข้อมูลย้อนหลังส่งกลับมา มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 3,510 คน พบว่ามีผู้ป่วยเกิดตับอักเสบบรุนแรงจากยาต้านไวรัสโรค 90 คน คิดเป็นร้อยละ 2.56 โดยการเกิดพิษต่อตับระดับรุนแรงพิจารณาจาก 1) GPT หรือ GOT > 10 เท่าของระดับปกติและ/หรือ Alkaline phosphatase/bilirubin > 3 ของระดับปกติ 2) มีการเพิ่มขึ้นของ GPT, GOT และ/หรือ GGT (gamma glutamil transpeptidase), alkaline phosphatase, bilirubin, มีอาการบ่งชี้ทางคลินิกของการเกิดตับอักเสบ (เป็นอาการที่ไม่สามารถแยกได้จากการเกิดไวรัสตับอักเสบบ) เช่น กล้ามเนื้ออ่อนแรง, เบื่ออาหาร, ปวดท้อง, ดีซ่าน, คลื่นไส้/อาเจียน หรือ 3) ผู้ที่เกิดอาการ acute liver failure (ALF) (case with hepatotoxicity and hepatic encephalopathy of any degree along with a fall in prothrombine time <50%)

Marzuki และคณะ¹¹ ทำการศึกษาเพื่อหาความชุก และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัสโรคในประเทศมาเลเซีย โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่ 1 มกราคม 2003 ถึง 30 มิถุนายน 2005 มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาทั้งหมด 473 คน เกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัสโรค 46 คน คิดเป็นร้อยละ 9.7 โดยใช้เกณฑ์ในการระบุการเกิดตับอักเสบคือ 1) AST และ/หรือ ALT

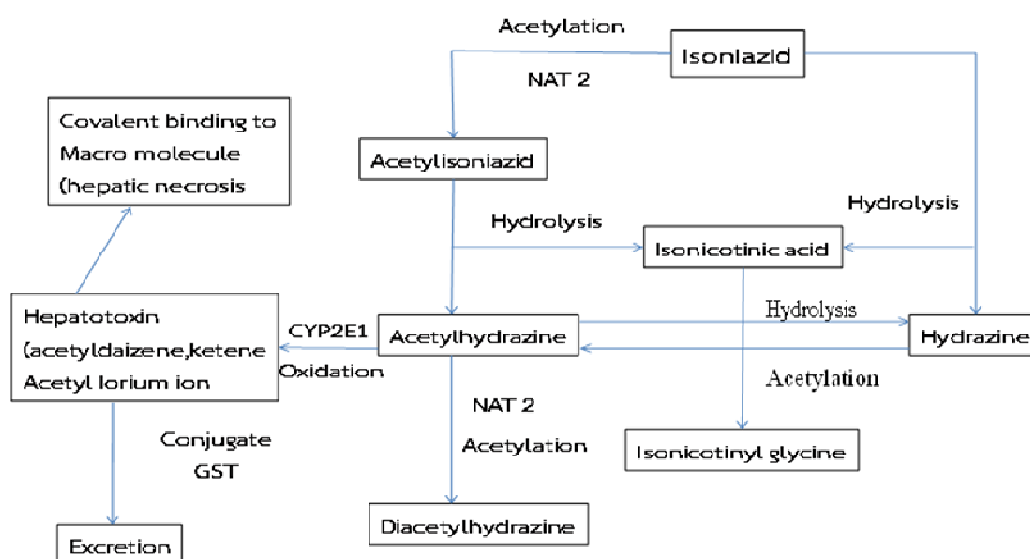
เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 120 IU/L (ค่าปกติ \leq 40 IU/L) หรือ 2) มีการเพิ่มขึ้นของ total bilirubin >1.5 mg/dl (ค่าปกติ <1.5 mg/dl)

สรุป จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าในประเทศไทยมีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ร้อยละ 1.2-9.2 และในต่างประเทศมีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ร้อยละ 2.6-27.6 จากข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมาอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับมีความแตกต่างกันมากเนื่องจาก 1) ความแตกต่างกันของเกณฑ์ในการพิจารณาผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบ 2) วิธีการในการเก็บข้อมูล 3) ลักษณะผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา เช่น บางการศึกษาคัดเลือกผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตต่างๆ ออกจากการการศึกษา

2.3 กลไกการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

2.3.1 กลไกการเกิดพิษต่อตับจาก isoniazid

ยา isoniazid เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะเกิดกระบวนการ metabolism ที่ตับโดยผ่านเอนไซม์ N- acetyltransferase 2 (NAT2) โดยปฏิกิริยา acetylation ได้ acetylisoniazid และถูก hydrolysis ได้เป็น acetylhydrazine หลังจากนั้น acetylhydrazine จะเกิด acetylation ได้ diacetylhydrazine ซึ่งเป็นสารที่ไม่เป็นพิษต่อตับ หรือถูก oxidation โดยไซโตโครม P4502E1 (CYP2E1) ได้สารที่เกิดพิษต่อตับ (Hepatotoxin) จากนั้นเอนไซม์ Glutathione S-transferase (GST) จะ conjugate สาร glutathione กับ hepatotoxin เพื่อขับออกจากร่างกาย นอกจากนี้มีบางส่วน of isoniazid ที่ถูก hydrolysis ได้เป็น hydrazine ซึ่งเป็นสารที่มีพิษต่อตับ hydrazine จะถูก acetylation โดยเอนไซม์ N- acetyltransferase 2 ได้ acetylhydrazine²⁸ (รูปที่ 2.1)



รูปที่ 2.1: ภาพแสดงกระบวนการ metabolism ของ isoniazid²⁸

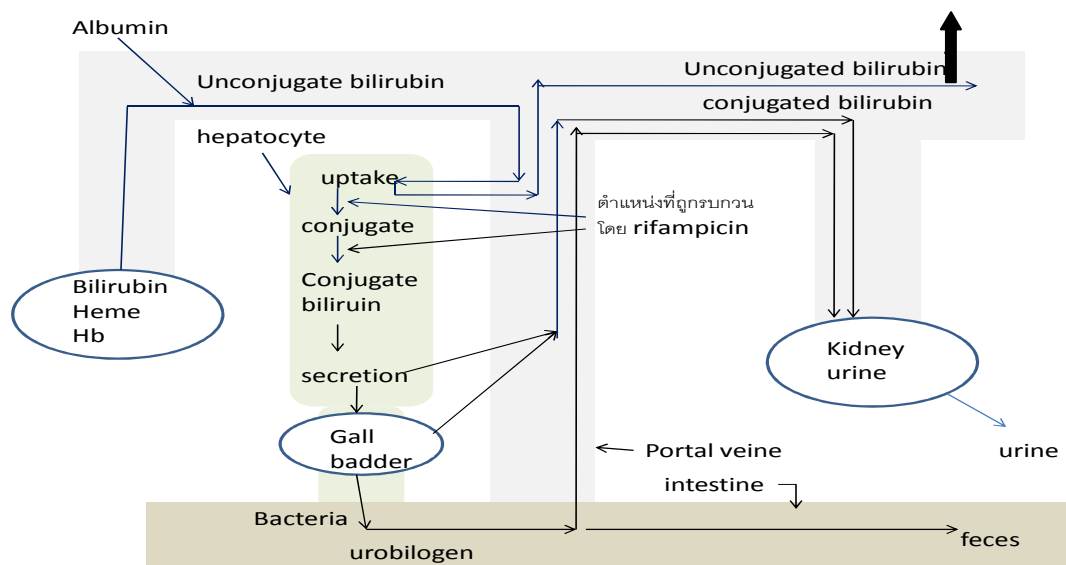
ในคนอัตราการเกิดปฏิกิริยา acetylation แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ slow acetylation และ rapid acetylation²⁹ ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าคนที่มีภาวะ slow acetylation จะมีโอกาสในการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมากกว่าคนที่มีภาวะ rapid acetylation²³ ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากคนที่มีภาวะ slow acetylation เกิดกระบวนการ hydrolysis ของยา isoniazid มาเป็น hydrazine โดยตรงมากกว่าคนที่มีภาวะ rapid acetylation และมีการสะสมของ hydrazine ที่จะเปลี่ยนกลับมาเป็น acetylhydrazine ได้น้อยกว่าคนที่มีภาวะ rapid acetylation³⁰

นอกจากนี้มีการศึกษาผลของการได้รับ isoniazid ที่ขนาดต่างๆ กับการเกิดตับอักเสบในหนูพบว่าหนูที่ได้รับยาในขนาด 25 mg/kg/day จะมีค่า SGOT/SGPT เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 3 เท่าจากค่าเริ่มต้น และหนูที่ได้รับยาในขนาด 50 mg/kg/day และ 75 mg/kg/day จะมีค่า SGPT/SGOT เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่า จากค่าเริ่มต้นหลังจากได้รับยา 28 วัน³¹ และยังมีกรณีศึกษาพบผู้ป่วย 2 ราย ที่เกิดตับอักเสบจากการได้รับยา isoniazid ในขนาดที่สูง (1,000 mg/day) จึงมีการหยุดยาและค่อยๆ ให้อาเข้าไปใหม่ทาง intrathecal โดยค่อยๆ เพิ่มขนาดยาจนถึงขนาด 400 mg/day พบว่าผู้ป่วยมีภาวะของเอนไซม์ transaminase ในระดับปกติหลังจากได้รับยา 12 เดือน ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ได้ว่าการเกิดพิษต่อตับจากยา isoniazid ขึ้นกับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ³²

2.3.2 กลไกการเกิดพิษต่อตับจาก rifampicin

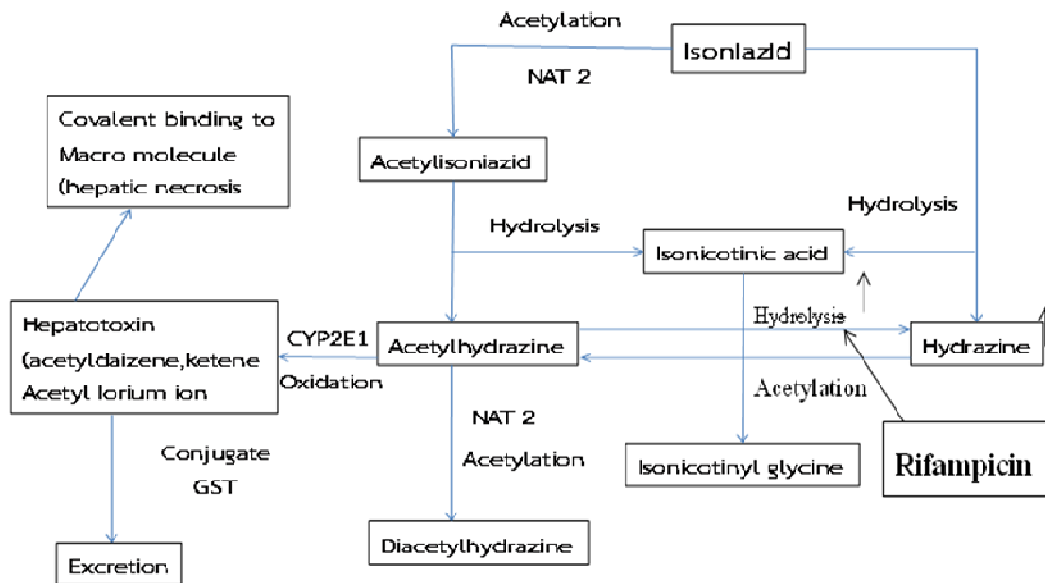
กลไกการเกิดพิษต่อตับจากยา rifampicin มี 2 กลไก คือ

1. การเพิ่มขึ้นของ unconjugated bilirubin เนื่องจากยา rifampicin จะไปยับยั้งกระบวนการกำจัด bilirubin ที่ตับโดยเข้าไปรบกวนการ re-up take ของ bilirubin เข้าไปในเซลล์ตับ นอกจากนี้ยังมีการแย่งจับกับโปรตีนในเซลล์ทำให้กระบวนการเกิด conjugate ของ bilirubin ดังที่แสดงในรูปที่ 2.2



รูปที่ 2.2 รูปแสดงการรบกวนการกำจัด bilirubin ที่ตับของยา rifampicin³³

2. การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของ isoniazid และ rifampicin โดยยา rifampicin มีคุณสมบัติเป็น enzyme inducer ไปทำให้กระบวนการการ hydrolysis ของยา isoniazid เพิ่มขึ้น ทำให้เกิด hydrazine ซึ่งเป็นสารที่เกิดพิษต่อตับเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยกลุ่ม slow acetylator³⁴ ดังแสดงในรูป 2.3



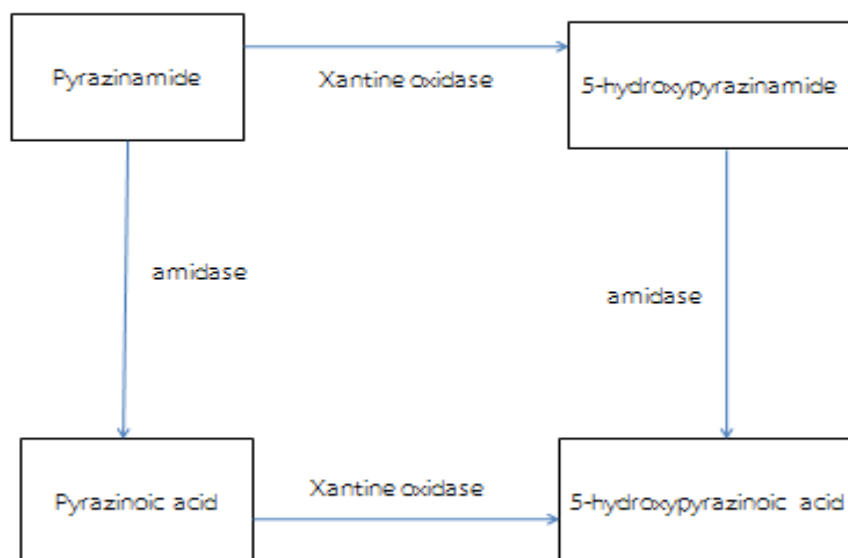
รูปที่ 2.3 รูปแสดงการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา isoniazid และ rifampicin³⁴

ถึงผลของการได้รับยา rifampicin ที่มีขนาดสูงกับการเกิดพิษต่อตับมีการศึกษาในหนูทดลอง พบว่าหลังจากให้ยา 14 วัน หนูที่ได้รับยา rifampicin ในขนาดที่สูง (100 mg/kg) มีระดับ total bilirubin เพิ่มขึ้นมากกว่าหนูที่ได้รับยา rifampicin ในขนาดที่ต่ำ (50 mg/kg)³⁵

2.3.3 กลไกการเกิดพิษต่อตับของ pyrazinamide

ยา pyrazinamid เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะเกิดกระบวนการ metabolism ที่ตับ โดยผ่านเอนไซม์ amidase ได้ pyrazinoic acid (PA) ซึ่งเป็น metabolite หลักในการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อวัณโรค จากนั้น pyrazinoic acid จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น 5-hydroxypyrazinoic acid โดยเอนไซม์ xanthine oxidase นอกจากนี้ pyrazinamide ยังถูกเอนไซม์ xanthine oxidase เปลี่ยนเป็น 5-hydroxypyrazinamide และถูกเอนไซม์ amidase เปลี่ยนเป็น 5-hydroxypyrazinoic acid

มีการศึกษาพบว่าการเกิดพิษต่อตับจากยา pyrazinamide เกิดจาก metabolite ของยา คือ 5-hydroxypyrazinoic acid³⁶



รูปที่ 2.3: ภาพแสดงกระบวนการ metabolism ของ pyrazinamide³⁶

2.4 ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

2.4.1 อายุ

Teleman และคณะ⁵ ทำการศึกษา ณ ประเทศสิงคโปร์ เพื่อหาอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคและศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วยที่มารับยาต้านวัณโรคระหว่างวันที่ 1 มกราคม ถึง 3 ธันวาคม 1998 ในผู้ป่วยทั้งหมด 1,036 คน ผลการวิเคราะห์โดยใช้ multivariate analysis พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี จะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคได้มากกว่าคนที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี ประมาณ 2 เท่า (adjusted OR 1.97; 95% CI 1.14-3.4, P = 0.01)

Singla และคณะ¹⁷ ทำการศึกษา ณ ประเทศอินเดีย เพื่อประเมินปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค โดยเก็บข้อมูลไปข้างหน้าจากผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรค ระหว่างปี 2004 ถึง 2009 ในผู้ป่วยทั้งหมด 1,036 คน ผลการวิเคราะห์โดยใช้ logistic regression พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 35 ปี จะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับได้มากกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 35 ปี ประมาณ 1.6 เท่า (adjusted OR 1.61; 95% CI 1.24-2.08, P <0.01)

สรุป ผู้ป่วยที่มีอายุมากมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมากกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อย

2.4.2 เพศ

Teleman และคณะ⁵ ทำการศึกษา ณ.ประเทศสิงคโปร์ เพื่อหาอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสและศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วยที่มารับยาต้านไวรัสระหว่างวันที่ 1 มกราคม ถึง 3 ธันวาคม 1998 ในผู้ป่วยทั้งหมด 1,036 คน ผลการวิเคราะห์โดยใช้ multivariate analysis พบว่าเพศหญิงจะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสได้มากกว่าเพศชายประมาณ 2 เท่า (adjusted OR 1.9; 95% CI 1.07-3.4, P = 0.02)

สรุป เพศหญิงมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านไวรัสมากกว่าเพศชาย

2.4.3 ความผิดปกติของตับก่อนได้รับยาต้านไวรัส

Teleman และคณะ⁵ ทำการศึกษา ณ.ประเทศสิงคโปร์ เพื่อหาอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส และศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วยที่มารับยาต้านไวรัสระหว่างวันที่ 1 มกราคม ถึง 3 ธันวาคม 1998 ในผู้ป่วยทั้งหมด 1,036 คน ผลการวิเคราะห์โดยใช้ multivariate analysis พบว่าผู้ป่วยที่มีค่า transaminases/bilirubin ผิดปกติก่อนได้รับยาต้านไวรัสจะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีค่า transaminases/bilirubin ปกติก่อนได้รับยาต้านไวรัส (adjusted OR 2.1; 95% CI 1.1-4.3, P = 0.02)

Fernández-Villar และคณะ¹⁸ ทำการศึกษา ณ ประเทศอิหร่าน เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านไวรัส โดยเก็บข้อมูลไปข้างหน้าจากผู้ป่วยที่มารับยาต้านไวรัส ตั้งแต่ มกราคม 1998 ถึง ธันวาคม 2002 ในผู้ป่วยทั้งหมด 471 คน ผลการวิเคราะห์โดยใช้ multivariate analysis พบว่าผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ AST และ /หรือ ALT ก่อนได้รับยาต้านไวรัสมีโอกาสเกิดพิษต่อตับได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ AST และ/หรือ ALT ปกติก่อนรับยาต้านไวรัส 2.5 เท่า (adjusted OR 2.5; 95% CI 1.1-5.5, P= 0.02)

Tost และคณะ¹⁰ ทำการศึกษา ณ.ประเทศสเปน เพื่อศึกษาการเกิดพิษต่อตับที่รุนแรงจากการใช้ยาต้านไวรัส (การเกิดพิษต่อตับที่รุนแรงพิจารณาจาก 1. GPT หรือ GOT > 10 เท่าของระดับปกติและ/หรือ Alkaline phosphatase/bilirubin > 3 ของระดับปกติ 2. มีการเพิ่มขึ้นของ GPT, GOT และ/หรือ GGT (gamma glutamil transpeptidase), alkaline phosphatase, bilirubin, มีอาการบ่งชี้ทางคลินิกของการเกิดตับอักเสบ เช่น กล้ามเนื้ออ่อนแรง, เบื่ออาหาร, ปวดท้อง, ดีซ่าน, คลื่นไส้/อาเจียน หรือ 3.พบว่าผู้ป่วยมีภาวะ ALF) โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วยที่รับยาต้านไวรัสระหว่างปี 1997-2001 ในผู้ป่วยทั้งหมด 3,510 คน ผลการวิเคราะห์โดยใช้ multivariate analysis พบว่าผู้ป่วยที่มีค่า bilirubin >2 mg/dl ก่อนได้รับยาต้านไวรัสจะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับมากกว่าผู้ป่วยที่มีค่า bilirubin < 2 mg/dl ก่อนได้รับยาต้านไวรัสประมาณ 9 เท่า (adjusted OR 9.4; 95% CI 1.0-85.5, P = 0.039)

สรุป ความผิดปกติของตับก่อนได้รับยาต้านไวรัสได้แก่การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ transaminases หรือ builirubin จะส่งผลให้ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดพิษต่อตับมากกว่าผู้ป่วยที่มีค่าดังกล่าวปกติ

2.4.4 การติดเชื้อ HIV

Ungo และคณะ¹⁹ ทำการศึกษา ณ ประเทศสหรัฐอเมริกา โดยศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าจากผู้ป่วยที่มารักษาในโรงพยาบาลแผนกผู้ป่วยใน ตั้งแต่ธันวาคม 1994 ถึง พฤษภาคม 1996 ในผู้ป่วย 128 คน เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงเรื่องการติดเชื้อ HIV โดยใช้ chi-square test พบว่าการติดเชื้อ HIV เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านไวรัสโรควอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 4 ; 95%CI 1.114-19.541,P=0.036)

Marzuki และคณะ¹¹ ทำการศึกษา ณ ประเทศมาเลเซีย โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนที่คลินิกไวรัส ตั้งแต่ 1 มกราคม 2003 ถึง 30 มิถุนายน 2005 ในผู้ป่วย 473 คน ผลการวิเคราะห์โดยใช้ multivariate analysis พบว่าผู้ป่วยไวรัสที่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยจะมีโอกาส เกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านไวรัสโรควมากกว่าผู้ป่วยไวรัสที่ไม่มีการติดเชื้อ HIV ประมาณ 3.5 เท่า (adjusted OR 3.54; 95% CI 1.25–10.05, P = 0.018)

Yimer G. และคณะ²⁰ ทำการศึกษา ณ ประเทศเอธิโอเปีย โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไวรัสโรคว เก็บข้อมูลตั้งแต่ เดือนกันยายน 2004 ถึงเดือนมีนาคม 2005 มีผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษา 197 คน ผลการวิเคราะห์โดยใช้ multivariate analysis พบว่าผู้ป่วยไวรัสที่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยจะมีโอกาส เกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านไวรัสโรควมากกว่าผู้ป่วยไวรัสที่ไม่มีการติดเชื้อ HIV ประมาณ 3.6 เท่า (adjusted OR 3.6; 95% CI 1.5–8.5)

สรุป ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HIV มีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรควมากกว่าผู้ที่ไม่ติดเชื้อ HIV

2.4.5 การติดเชื้อ Hepatitis C

Lomtadze N. และคณะ²² ทำการศึกษา ณ ประเทศจอร์เจีย โดยศึกษาแบบตามเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในผู้ป่วยทั้งหมด 346 คน ผลการวิเคราะห์โดยใช้ multivariate analysis พบว่าผู้ป่วยไวรัสโรควที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี ร่วมด้วยจะมีโอกาสเกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านไวรัสโรควมากกว่าผู้ป่วยไวรัสโรควที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี ประมาณ 3.2 เท่า (adjusted OR 3.2; 95% CI

Ungo และคณะ¹⁹ ทำการศึกษา ณ ประเทศสหรัฐอเมริกา โดยศึกษาแบบตามเก็บข้อมูลไปข้างหน้าจากผู้ป่วยที่มารักษาใน 1.6–6.5) โรงพยาบาลแผนกผู้ป่วยใน ตั้งแต่ธันวาคม 1994 ถึง พฤษภาคม 1996 ในผู้ป่วยทั้งหมด 128 คน เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงเรื่องการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี โดยใช้ chi-square test พบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านไวรัสโรควอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 5; 95%CI 1.305-23.311, P=0.028)

สรุป การติดเชื้อ Hepatitis C เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านไวรัสโรคว

2.4.6 การติดเชื้อ hepatitis B

Wong และคณะ²¹ ทำการศึกษา ณ เกาะฮ่องกง เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างยาด้านไวรัสกับการเกิดความผิดปกติของตับในผู้ป่วย hepatitis B เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า โดยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไวรัส ระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม 1996 ถึง 30 มิถุนายน 1997 มีผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษา 354 คน ผลการวิเคราะห์โดยใช้ multiple logistic regression พบว่าผู้ป่วยที่มี HBsAg positive มีโอกาสเกิดการทำงานที่ผิดปกติของตับมากกว่าผู้ที่ไม่ใช่ HBsAg positive ประมาณ 6 เท่า (adjusted OR 5.5; 95% CI 2.1-14.3, P<0.001)

สรุป การติดเชื้อ hepatitis B เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยาด้านไวรัส

2.4.7 การมีระดับ albumin ในเลือดต่ำ

Sharma และคณะ⁶ ทำการศึกษา ณ ประเทศอินเดีย เพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการได้รับยาด้านไวรัส โดยเก็บข้อมูลไปข้างหน้าจากผู้ป่วยไวรัสที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาล ระหว่างปี 1996-2000 ในผู้ป่วย 346 คน ผลการวิเคราะห์โดยใช้ logistic regression analysis พบว่าผู้ป่วยที่มี albumin \leq 3.5 g/dl จะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับได้มากกว่าคนที่ มีระดับ albumin $>$ 3.5 ประมาณ 2.3 เท่า (adjusted OR 2.3; 95% CI 1.1-4.8)

Singla และคณะ¹⁷ ทำการศึกษา ณ ประเทศอินเดีย เพื่อประเมินปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาด้านไวรัส โดยศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าจากผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไวรัส ระหว่างปี 2004 ถึง 2009 ในผู้ป่วย 1,036 คน ผลการวิเคราะห์โดยใช้ logistic regression พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ hypoalbuminaemia (serum albumin $<$ 3.5 g/dl) จะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับได้มากกว่าคนที่ มีระดับ serum albumin ปกติ (\geq 3.5 g/dl) ประมาณ 2 เท่า (adjust OR 1.95; 95% CI 1.22-3.10, P <0.01)

สรุป ผู้ป่วยที่มีภาวะ hypoalbuminaemia (serum albumin $<$ 3.5 g/dl) มีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาด้านไวรัสมากกว่าผู้ที่มีระดับ serum albumin ปกติ

2.4.8 ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อไวรัส

Marzuki และคณะ¹¹ ทำการศึกษา ณ ประเทศมาเลเซีย เพื่อหาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยาด้านไวรัส โดยศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนที่คลินิกไวรัส ตั้งแต่ 1 มกราคม 2003 ถึง 30 มิถุนายน 2005 ในผู้ป่วย 473 คน ผลการวิเคราะห์โดยใช้ multivariate analysis พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสนอกปอด (extrapulmonary TB) มีโอกาสเกิดตับอักเสบได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ปอดประมาณ 2 เท่า (adjusted OR 2.33; 95% CI 1.16-4.67, P= 0.017)

สรุป ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสนอกปอด (extrapulmonary TB) มีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาด้านไวรัสมากกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสที่ปอด

2.4.9 ความรุนแรงของวัณโรค

Sharma และคณะ⁶ ทำการศึกษา ณ ประเทศอินเดีย เพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการได้รับยาต้านวัณโรค โดยเก็บข้อมูลไปข้างหน้า จากผู้ป่วยวัณโรคที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาล ระหว่างปี 1996-2000 มีผู้ป่วยทั้งหมด 346 คน ผลการวิเคราะห์โดยใช้ logistic regression analysis พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของการเป็นวัณโรคระดับกลางและระดับรุนแรงจะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคได้มากกว่าผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคระดับต่ำ 2 เท่า (adjusted OR 2; 95% CI 1-4)

สรุป ผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคระดับรุนแรงมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรคมากกว่าผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคระดับต่ำ

2.4.10 การดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์

Pande และคณะ²³ ศึกษา ณ ประเทศอินเดีย เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า โดยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกระหว่างปี 1991-1994 ในผู้ป่วย 406 คน ผลการวิเคราะห์โดยใช้ univariate analysis พบว่าผู้ป่วยที่ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ปริมาณมาก (มากกว่า 48 g/day มานานกว่า 1ปี) จะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมากกว่าคนที่ไม่ได้ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ในปริมาณมากประมาณ 5 เท่า (crude OR 4.76; 95% CI 2.25-10.05, P<0.001)

สรุป ผู้ป่วยที่ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ปริมาณมาก (มากกว่า 48 g/day มานานกว่า 1 ปี) มีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์

2.4.11 การมีโรคเรื้อรังร่วมด้วย

สาริณีย์ กฤตยานันท์ และคณะ¹² ทำการศึกษา ณ ประเทศไทย เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยคนไทย โดยวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วยใน ที่เป็นวัณโรค ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2541 ถึง 31 ธันวาคม 2543 ในผู้ป่วย 664 คน ผลการวิเคราะห์โดยใช้ univariate analysis พบว่าผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรัง (diabetes mellitus, HIV infection) ร่วมด้วยมากกว่าหรือเท่ากับ 2 โรค มีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรคเรื้อรังร่วมด้วยประมาณ 2 เท่า (crude OR = 2.4; 95% CI 1.09-5.48)

สรุป ผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังร่วมด้วยมากกว่าหรือเท่ากับ 2 โรค มีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรคเรื้อรังร่วมด้วย

2.4.12 การได้รับยาที่มีรายงานว่าเกิดพิษต่อตับร่วมด้วย

สาริณีย์ กฤตยานันท์ และคณะ¹² ทำการศึกษา ณ ประเทศไทย เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยคนไทย โดยวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วยใน ที่เป็นวัณโรค ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2541 ถึง 31 ธันวาคม 2543 ในผู้ป่วย 664 คน ผลการวิเคราะห์โดยใช้ univariate analysis พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีรายงานว่าเกิดพิษต่อตับ (sulfamethoxazole + trimetoprim, cefoperazone, ceftriazone, ciprofloxacin, fluconazole, ketoconazole,

ranitidine) มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ขนานร่วมด้วย มีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาที่มีรายงานว่าเกิดพิษต่อตับร่วมด้วยประมาณ 2 เท่า (crude OR = 2.4;95% CI 1.16-4.03)

สรุป ผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาที่มีรายงานว่าเกิดพิษต่อตับ มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ขนานร่วมด้วย มีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา ที่มีรายงานว่าเกิดพิษต่อตับร่วมด้วย

2.4.13 การได้รับยา rifampicin ในขนาดที่สูง

Rustami และคณะ²⁵ ทำการศึกษา ณ ประเทศอินโดนีเซีย เพื่อศึกษาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์และ tolerability ของการใช้ rifampin ระหว่าง standard dose ของ rifampicin (9.5 mg/kg/day) และ high dose (12.9 mg/kg/day) ในผู้ป่วยวัณโรค เป็นการศึกษาแบบ double-blind randomized phase II clinical trial โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย 50 คน ผลการวิเคราะห์โดยใช้ univariate analyses พบว่าการเกิดพิษต่อตับระดับ grad 3 (ALT เพิ่ม 5-10 เท่าของค่าปกติ) พบในกลุ่ม standard dose ร้อยละ 12 และกลุ่ม high dose ร้อยละ 4 แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.32$) สำหรับการเกิดพิษต่อตับ grad 1 (ALT เพิ่มน้อยกว่า 2.5 เท่าของค่าปกติ) และ 2 (ALT เพิ่ม 2.5-5 เท่าของค่าปกติ) จะพบในกลุ่ม high dose มากกว่ากลุ่ม standard dose อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (46% และ 20% , $P=0.054$)

Satyaraddi A. และคณะ²⁶ ทำการศึกษา ณ ประเทศอินเดีย เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาต้านวัณโรคในเลือดกับการเกิดพิษต่อตับ เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วยที่รับยาต้านวัณโรคจากเจ้าหน้าที่ทางสาธารณสุข ตั้งแต่เดือนสิงหาคม 2010 ถึงเดือนมิถุนายน 2012 ทำการศึกษาในผู้ป่วย 110 ราย ผลการวิเคราะห์โดยใช้ Cox's regression เปรียบเทียบระดับ C_{max} และ AUC_{0-4} ของยา isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide พบว่า C_{max} และ AUC_{0-4} ของยา rifampicin ที่วันที่ 1, 7 และ 14 ของผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$)

สาริณีย์ กฤตยานันท์ และคณะ¹² ทำการศึกษา ณ ประเทศไทย เพื่อเปรียบเทียบศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ในผู้ป่วยคนไทย โดยวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วยใน ที่เป็นวัณโรค ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2541 ถึง 31 ธันวาคม 2543 ในผู้ป่วย 664 ราย ผลการวิเคราะห์โดยใช้ univariate analysis พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา rifampicin เกินจากขนาดปกติ (ขนาดยาปกติ; น้ำหนัก < 40 kg. ใซ้ยา 300 mg., น้ำหนัก 40-50 kg. ใซ้ยา 450 mg. และน้ำหนักมากกว่า 50 kg. ใซ้ยา 600 mg.) จะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมากกว่าผู้ป่วยที่รับตามขนาดปกติ 2 เท่า (crude OR = 2.0;95% CI 2.1-14.3)

สรุป ผู้ป่วยที่ได้รับยา rifampicin ในขนาดที่สูงมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา rifampicin ในขนาดปกติ

2.4.14 การได้รับยา pyrazinamide ในขนาดที่สูง

สาริณีย์ กฤตยานันท์ และคณะ¹² ทำการศึกษา ณ ประเทศไทย เพื่อศึกษา ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยคนไทย โดยวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังจาก ผู้ป่วยใน ที่เป็นวัณโรค ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2541 ถึง 31 ธันวาคม 2543 ในผู้ป่วย 664 คน ผล การวิเคราะห์โดยใช้ univariate analysis พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา pyrazinamide เกินจากขนาดปกติ (ขนาดยาปกติ; น้ำหนัก < 40 kg. ใช้น้ำยา 1,000 mg., น้ำหนัก 40-50 kg. ใช้น้ำยา 1,500 mg. และน้ำหนัก มากกว่า 50 kg. ใช้น้ำยา 1,000-2,000 mg.) จะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมากกว่าผู้ป่วย ที่รับตามขนาดปกติ 4 เท่า (crude OR = 4.0; 95% CI 1.04-15.71)

อนนงุช อ้นพุ่ม²⁴ ทำการศึกษา ณ ประเทศไทย เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์ การเกิดพิษต่อตับจากการใช้น้ำยา pyrazinamide ที่ขนาดต่างๆ โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วยวัณโรค ทุกรายซึ่งขึ้นทะเบียนรักษา ณ คลินิกวัณโรค ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม ถึง 30 มิถุนายน 2552 ในผู้ป่วย 391 ราย ผลการวิเคราะห์โดยใช้ multivariate analysis พบว่าความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับใน ผู้ป่วยที่ได้รับยา pyrazinamide ขนาด > 30-40 mg/kg/day เป็น 3.3 เท่า ของกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 15-25 mg/kg/day (adjusted OR = 3.33; 95% CI 1.30-8.50)

สรุป ผู้ป่วยที่ได้รับยา pyrazinamide ในขนาดสูงมีมีโอกาสดเกิดพิษต่อตับ จากการใช้ยาต้านวัณโรคมากกว่าผู้ที่ได้รับยาในขนาดที่ต่ำ

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ขอบเขตและวิธีดำเนินการวิจัย

3.1.1 รูปแบบการศึกษา (Study Design)

เป็นการศึกษาแบบ crosssectional analytical study

3.1.2 สถานที่ศึกษาวิจัย (Study Setting)

โรงพยาบาลขนาดใหญ่ ในจังหวัดสงขลา

3.2 กลุ่มตัวอย่าง (Study Sample)

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรค ระหว่างวันที่ 1 เมษายน 2549 ถึง 31 มีนาคม 2554 (5 ปี)

3.2.1 เกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคทุกประเภท (วัณโรคปอดและวัณโรคนอกปอด) รวมผู้ป่วยรายใหม่และผู้ป่วยที่รักษาซ้ำ
2. ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวัณโรคโดยใช้สูตรยาที่มี isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide
4. ต้องได้รับยาต้านวัณโรคอย่างน้อย 7 วัน

3.2.2 เกณฑ์คัดออก (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่หาบันทึกประวัติผู้ป่วยไม่ได้
2. ผู้ป่วยที่ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับน้ำหนัก
3. ผู้ป่วยที่ไม่มีข้อมูลขนาดยาต้านวัณโรคที่ได้รับ

3.2.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่างขึ้นกับจุดประสงค์ของการศึกษา ดังนี้
จุดประสงค์ที่ 1 เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา isoniazid กับการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค โดยใช้โปรแกรม stata version 7.0 คำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับเปรียบเทียบสัดส่วนระหว่างกลุ่มประชากร

ข้อมูลจากการศึกษาในประเทศไทย (unpublished data) ในผู้ป่วยวัณโรค จำนวน 502 คน โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา isoniazid สูงกว่าปกติ (4-6 mg/kg/day) เท่ากับ 229 คน และจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา isoniazid ที่มีขนาดปกติเท่ากับ 273 คน

พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ขนาดยาสูงกว่าปกติจะเกิดพิษต่อตับ 41 คน (ร้อยละ 17.9) และผู้ป่วยที่ใช้ยาในขนาดปกติจะเกิดพิษต่อตับ 32 คน (ร้อยละ 11.7)

เมื่อแทนค่าในโปรแกรมโดยกำหนดให้

p_1 = โอกาสเกิดพิษต่อตับของผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยา isoniazid ขนาด สูงเกินกว่าที่แนะนำเท่ากับ 0.18

p_2 = โอกาสเกิดพิษต่อตับของผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยา isoniazid ในขนาด ที่แนะนำเท่ากับ 0.12

alpha = 0.05 (two-sided)

beta = 0.20

$r = n_2/n_1 = 273/229 = 1$

โดย n_1 = จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา isoniazid สูงเกินกว่าที่แนะนำ

และ n_2 = จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา isoniazid ในขนาดที่แนะนำ

ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้ คือ $n_1 = 425$ และ $n_2 = 425$

ดังนั้น จำนวนผู้ป่วยวัณโรคทั้งหมด เท่ากับ 850 คน

จุดประสงค์ที่ 2 เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา rifampicin กับการเกิด พิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค โดยใช้โปรแกรม stata version 7.0 คำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับ เปรียบเทียบสัดส่วนระหว่างกลุ่มประชากร

ข้อมูลจากการศึกษาในประเทศไทย (unpublished data) ในผู้ป่วยวัณโรค จำนวน 489 คน โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา rifampicin สูงกว่าปกติ (8-12 mg/kg/day) เท่ากับ 56 คน และจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา rifampicin ที่มีขนาดปกติ 433 คน

พบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ขนาดยาสูงกว่าปกติจะเกิดพิษต่อตับ 12 คน (ร้อยละ 21.4) และผู้ป่วยที่ใช้ยาในขนาดปกติจะเกิดพิษต่อตับ 59 คน (ร้อยละ 13.6)

เมื่อแทนค่าในโปรแกรมโดยกำหนดให้

p_1 = โอกาสเกิดพิษต่อตับของผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยา rifampicin ขนาด สูงเกินกว่าที่แนะนำ เท่ากับ 0.21

p_2 = โอกาสเกิดพิษต่อตับของผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยา rifampicin ใน ขนาดที่แนะนำเท่ากับ 0.14

alpha = 0.05 (two-sided)

beta = 0.20

$r = n_2/n_1 = 433/56 = 7$

โดย n_1 = จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา rifampicin สูงเกินกว่าที่แนะนำ

และ n_2 = จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา rifampicin ในขนาดที่แนะนำ

ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้ คือ $n_1 = 214$ และ $n_2 = 1498$

ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยวัณโรคทั้งหมด เท่ากับ 1,712 คน

จุดประสงค์ที่ 3 เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา pyrazinamide กับ การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค โดยใช้โปรแกรม stata version 7.0 คำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับ เปรียบเทียบสัดส่วนระหว่างกลุ่มประชากร

ข้อมูลจากการศึกษาในประเทศไทย (unpublished data) ในผู้ป่วยวัณโรค จำนวน 477 คน โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา pyrazinamide สูงกว่าปกติ (20-30mg/kg/day) เท่ากับ 84 คน และจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา pyrazinamide ที่มีขนาดยาปกติเท่ากับ 393 คน

พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ขนาดยาสูงกว่าปกติจะเกิดพิษต่อตับ 18 คน (ร้อยละ 21.4) และผู้ป่วยที่ใช้ยาในขนาดปกติจะเกิดพิษต่อตับ 51 คน (ร้อยละ 13.0) เมื่อแทนค่าในสูตรโดยกำหนดให้

p_1 = โอกาสเกิดพิษต่อตับของผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยา pyrazinamide ขนาดสูงเกินกว่าที่แนะนำเท่ากับ 0.21

p_2 = โอกาสเกิดพิษต่อตับของผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยา pyrazinamide ในขนาดที่แนะนำเท่ากับ 0.13

α = 0.05 (two-sided)

β = 0.20

r = $n_2/n_1 = 393/84 = 5$

โดย n_1 = จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา pyrazinamide สูงเกินกว่าที่แนะนำ

และ n_2 = จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา pyrazinamide ในขนาดที่แนะนำ

ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้ คือ $n_1 = 210$ และ $n_2 = 1,050$

ดังนั้น จำนวนผู้ป่วยวัณโรคทั้งหมด เท่ากับ 1,260 คน

สรุป ขนาดตัวอย่างเพื่อใช้ในการศึกษาเพื่อให้ครอบคลุมทุกจุดประสงค์ คือ อย่างน้อย 2,000 ราย

3.3 คำนิยามที่ใช้ในการศึกษา

3.3.1 คำนิยามเกี่ยวกับผลการรักษาวัณโรค

รักษาหายขาด (cured): หมายถึง ผู้ป่วยที่มีเสมหะบวกร่วมเมื่อเริ่มการรักษา แต่มีผลเสมหะเป็นลบอย่างน้อย 2 ครั้ง โดยที่ผลเสมหะเมื่อสิ้นสุดการรักษาต้องเป็นลบด้วย²

รักษาครบ (treatment completed): หมายถึง ผู้ป่วยที่รักษาครบแต่ไม่มีผลเสมหะเมื่อสิ้นสุดการรักษา²

รักษาล้มเหลว (treatment failed): หมายถึง 1) ผู้ป่วยเสมหะบวกร่วมเมื่อวินิจฉัยก่อนเริ่มการรักษาและผลเสมหะยังคง หรือกลับเป็นบวกในเดือนที่ 5 ของการรักษาหรือหลังจากนั้น 2) ผู้ป่วยเสมหะลบในตอนแรกแต่กลับมีผลเสมหะเป็นบวกหลังจากรักษาได้ 2 เดือน หรือ 3) กรณีที่มี

การส่งเสมหะเพาะเชื้อและทดสอบความไวต่อยาก่อนเริ่มรักษา หรือระหว่างการรักษา และผลการทดสอบความไวต่อยากลั้บมาแสดงให้เห็นว่าเป็น MDR-TB²

ตาย (died): หมายถึง ผู้ป่วยที่ตายด้วยสาเหตุใดก็ตามระหว่างการรักษาวัณโรค²

ขาดยา (default): หมายถึง ผู้ป่วยที่ขาดยาติดต่อกันนาน 2 เดือน หรือมากกว่าด้วยสาเหตุใดก็ตาม²

โอนออก (transfer out): หมายถึง ผู้ป่วยที่โอนไปรักษาที่อื่นโดยไม่ทราบผลการรักษาผลสำเร็จของการรักษา²

สูญหาย (loss follow up): หมายถึง ผู้ป่วยไม่ได้มารับการรักษาต่อหลังจากเริ่มรับยาอย่างน้อย 7 วัน

เปลี่ยนแปลงการวินิจฉัยโรค: แพทย์เปลี่ยนแปลงการวินิจฉัยโรคหลังผู้ป่วยรับยาต้านวัณโรคอย่างน้อย 7 วัน

3.3.2 ความหมายของการเกิดพิษต่อตับระหว่างรักษาวัณโรค

การเกิดพิษต่อตับ (hepatotoxicity): หมายถึง

1. การเพิ่มขึ้น 5 เท่า จากระดับปกติปกติของ AST และ/หรือ ALT
2. การเพิ่มขึ้น 3 เท่า จากระดับปกติปกติของ AST และ/หรือ ALT และมีอาการทางคลินิก เช่น คลื่นไส้, อาเจียน, ตัวเหลือง, ตาเหลือง²
3. มีการเพิ่มขึ้นของ total bilirubin >1.5 mg/dl^{6, 8, 11}

3.3.3 ความหมายของความรุนแรงของวัณโรค

ผู้ป่วยวัณโรคที่จำแนกว่าเป็นชนิดรุนแรง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการวัณโรคปอดชนิดแพร่กระจาย เช่น Miliary และ Disseminated สำหรับผู้ป่วยวัณโรคปอดที่จำแนกว่าเป็นชนิดรุนแรง ได้แก่ เยื่อหุ้มสมอง เยื่อหุ้มหัวใจ ช่องท้อง เยื่อหุ้มปอด 2 ข้าง กระดูกสันหลัง ลำไส้ และระบบทางเดินปัสสาวะ³⁷

3.4 วิธีดำเนินการวิจัย

3.4.1 ตัวแปร (Study variables)

ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา แบ่งเป็นตัวแปรตาม, ตัวแปรอิสระ และตัวแปรอื่นๆ ดังตารางที่ 3.1

ตารางที่: 3.1 ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา

ชนิดตัวแปร	ประเภทตัวแปร	category
1. ตัวแปรตาม (Dependent variables)		
1. การเกิดพิษต่อตับ ^a	category	1. เกิดพิษต่อตับ 2. ไม่เกิดพิษต่อตับ 3. ไม่ทราบผล
2. ตัวแปรอิสระ (Independent variable)		
2.1 ขนาดยา isoniazid สูงกว่าปกติหรือไม่ (ขนาดยาปกติ 4-6 mg/kg/day) ขนาดยาปกติ สูงกว่าปกติ	category	1. ใช่ 2. ไม่ใช่
2.2 ขนาดยา rifampicin สูงกว่าปกติหรือไม่ (ขนาดยาปกติ 8-12 mg/kg/day) ขนาดยาปกติ สูงกว่าปกติ	category	1. ใช่ 2. ไม่ใช่
2.3 ขนาดยา pyrazinamide สูงกว่าปกติหรือไม่ (ขนาดยาปกติ 20-30 mg/kg/day) ขนาดยาปกติ เท่ากับ 20-30 mg/kg/day สูงกว่าปกติ มากกว่า 30 mg/kg/day	category	1. ใช่ 2. ไม่ใช่
3. ตัวแปรอื่นๆ		
3.1 อายุ (ปี)	continue	
3.2 เพศ	category	1. เพศหญิง 2. เพศชาย
3.3 น้ำหนัก (กิโลกรัม)	continue	
3.4 การติดเชื้อ HIV	category	1. ติดเชื้อ HIV 2. ไม่ติดเชื้อ HIV 3. ไม่ได้ตรวจ
3.5 เบาหวาน	category	1. เป็น 2. ไม่เป็น 3. ไม่ทราบ
3.6 โรคตับ ^b	category	1. เป็น 2. ไม่เป็น 3. ไม่ทราบ

ตารางที่: 3.1 ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา (ต่อ)

ชนิดตัวแปร	ประเภทตัวแปร	category
3.7 โรคเรื้อรังอื่นๆ ^c	category	1. เป็น 2. ไม่เป็น 3. ไม่ทราบ
3.8 การติดเชื้อ hepatitis B ก่อนเริ่มรักษา (มี HBsAg positive)	category	1. ติดเชื้อ hepatitis B 2. ไม่ติดเชื้อ hepatitis B 3. ไม่ได้ตรวจ
3.9 การติดเชื้อ hepatitis C ก่อนเริ่มรักษา (มี HCV positive)	category	1. ติดเชื้อ hepatitis C 2. ไม่ติดเชื้อ hepatitis C 3. ไม่ได้ตรวจ
3.10 ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อไวรัส	category	1. การติดเชื้อที่ปอด 2. การติดเชื้อนอกปอด 3. การติดเชื้อนอกปอดและในปอด
3.11 การทำงานของตับก่อนรับยาต้านไวรัส	category	1. ปกติ 2. สูง 3. ไม่ได้ตรวจ
3.12 ระดับ AST ^d ก่อนรับยาต้านไวรัส	category	1. ปกติ 2. สูง
3.13 ระดับ ALT ^e ก่อนรับยาต้านไวรัส	category	1. ปกติ 2. สูง
3.14 ระดับ Direct bilirubin ^f ก่อนรับยาต้านไวรัส	category	1. ปกติ 2. สูง
3.15 ระดับ Total bilirubin ^g ก่อนรับยาต้านไวรัส	category	1. ปกติ 2. สูง
3.16 มีการใช้ยา Trimethoprim + sulfamethoxazole ร่วมด้วย	category	1. มี 2. ไม่มี
3.17 มีการใช้ยา Fluconazole ร่วมด้วย	category	1. มี 2. ไม่มี
3.18 มีการใช้ยากลุ่ม anti-retroviral ร่วมด้วย	category	1. มี 2. ไม่มี
3.19 มีการใช้ยากลุ่ม statin ร่วมด้วย	category	1. มี 2. ไม่มี

ตารางที่: 3.1 ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา (ต่อ)

ชนิดตัวแปร	ประเภทตัวแปร	category
3.20 มีการใช้ยาอื่นๆ ที่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับร่วมด้วย ^h	category	1. มี 2. ไม่มี
3.21 ความรุนแรงของวัณโรค ⁱ	category	1. วัณโรคชนิดรุนแรง 2. วัณโรคชนิดไม่รุนแรง
3.22 การดื่มเครื่องดื่มที่มี alcohol	category	1. ดื่ม 2. ปฏิเสธ 3. ไม่ทราบ
3.23 ผลการรักษาวัณโรค	category	1. รักษาหายขาด 2. รักษาครบ 3. สูญหาย 4. ตาย 5. โอนออก 6. เปลี่ยนการวินิจฉัยโรค 7. อื่นๆ (เช่น การรักษาล้มเหลว, ขาดยา) 8. ไม่บันทึก

^a ข้อบ่งชี้ที่แสดงว่าเกิด antituberculosis-drug induced hepatotoxicity ได้แก่ 1) การเพิ่มขึ้น 5 เท่าจากระดับปกติพิคตบนของ AST และ/หรือ ALT 2) การเพิ่มขึ้น 3 เท่า จากระดับปกติพิคตบนของ AST และ/หรือ ALT และมีอาการทางคลินิก เช่น คลื่นไส้, อาเจียน, ตัวเหลือง, ตาเหลือง² หรือ 3) มีการเพิ่มขึ้นของ total bilirubin >1.5 mg/dl^{6,8,11}

^b โรคที่เกี่ยวข้องกับตับเช่น ตับแข็ง, มะเร็งตับ

^c โรคเรื้อรังอื่นๆเช่น ไชมันโนเลือดสูง, ความดันโลหิตสูง, โรคหัวใจ

^d AST = aspartate aminotransaminase ค่าปกติเท่ากับ 0-37 U/L

^e ALT = alanine aminotransferase ค่าปกติเท่ากับ 0-40 U/L

^f Total bilirubin ค่าปกติเท่ากับ 0.2-1 mg/dl

^g Direct bilirubin ค่าปกติเท่ากับ 0-0.2 mg/dl

^h ยาที่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับได้แก่ cefoperazone, ceftriazone, ciprofloxacin, ketoconazole, ranitidine¹²

ⁱ ผู้ป่วยวัณโรคที่จำแนกว่าเป็นชนิดรุนแรง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการวัณโรคปอดชนิดแพร่กระจาย เช่น Miliary และ Disseminated สำหรับผู้ป่วยวัณโรคปอดที่จำแนกว่าเป็นชนิดรุนแรง ได้แก่ เยื่อหุ้มสมอง เยื่อหุ้มหัวใจ ช่องท้อง เยื่อหุ้มปอด 2 ข้าง กระดูกสันหลัง ลำไส้ และระบบทางเดินปัสสาวะ³⁷

3.4.2 ขั้นตอนการเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection procedure)

3.4.2.1 ชั้นเตรียมการ

1. ยื่นโครงการวิจัยเสนอต่อคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัย
ในคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

2. ขออนุญาตเข้าเก็บข้อมูล

3.4.2.2 ชั้นดำเนินการ

การเก็บรวบรวมข้อมูลโดยการบันทึกจากบันทึกประวัติผู้ป่วยนอก
ซึ่งมีขั้นตอนต่อไปนี้

1. ค้นหาเลขที่โรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรค
ทุกชนิดจากรหัส ICD – 10 (รหัส ICD -10 สำหรับผู้ป่วยวัณโรคทุกชนิด คือ A15.0, A15.1, A15.2,
A15.3, A15.4, A15.5, A15.6, A15.7, A15.8, A15.9, A16.0, A16.1, A16.2, A16.3, A16.4,
A16.5, A16.7, A16.8, A16.9, A17.0, A17.1, A17.8, A17.9, A18.0, A18.1, A18.2, A18.3,
A18.4, A18.5, A18.6, A18.7, A18.8, A19.0, A19.1, A19.2, A19.8 และ A19.9) ที่หน่วยงานเวชสถิติ
โดยค้นหาตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน 2549 ถึง 31 มีนาคม 2554 เพื่อคัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่า
เป็นวัณโรค ส่วนรายละเอียดอื่นๆ ได้จากการทบทวนบันทึกประวัติผู้ป่วยโดยผู้ที่ทำ การศึกษา

2. ค้นหาบันทึกประวัติผู้ป่วยนอก (OPD card) และบันทึกการรักษา
(treatment card) จากแผนกเวชระเบียนของโรงพยาบาล โดยใช้เลขที่โรงพยาบาลของผู้ป่วย

3. คัดเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้าร่วมการศึกษาตามเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์
คัดออก

4. บันทึกข้อมูลของผู้ป่วยในแบบบันทึกข้อมูล ซึ่งรายละเอียดของ
ข้อมูลได้มาจากการทบทวนข้อมูลของผู้ป่วยจากบันทึกประวัติผู้ป่วยโดยผู้วิจัย เช่น ตัวแปร ความรุนแรง
ของวัณโรค, ตำแหน่งของวัณโรค

3.5 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ประกอบด้วย แบบเก็บข้อมูลจำนวน 3 ชุดที่
ผู้วิจัยสร้างขึ้น ซึ่งประกอบด้วย

1. แบบเก็บข้อมูล ชุดที่ 1 ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับผู้ป่วย ข้อมูลวัณโรค
ของผู้ป่วย ข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ผู้ป่วยใช้ การเกิดพิษต่อตับและผลการรักษาวัณโรค (ภาคผนวก ก)

2. แบบเก็บข้อมูล ชุดที่ 2 ประกอบด้วย ข้อมูลการเกิดพิษต่อตับ (ภาคผนวก ข)

3. แบบเก็บข้อมูล ชุดที่ 3 ประกอบด้วย ข้อมูลการใช้ยาต้านวัณโรค และผลตรวจค่า
การทำงานของตับ (ภาคผนวก ค)

3.6 บันทึกข้อมูลและการวิเคราะห์ข้อมูล

3.6.1 การบันทึกข้อมูล

บันทึกโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป epidata version 3.1 โดยบันทึกข้อมูลจำนวน 2 ครั้งแล้วนำข้อมูลที่บันทึกทั้ง 2 ครั้ง มา validate จนข้อมูลเหมือนกันทั้งหมด จึงนำข้อมูลไปใช้ในการวิเคราะห์

3.6.2 การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติในการวิจัยดังต่อไปนี้

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา เช่น ค่าเฉลี่ย ร้อยละ
2. การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide กับการเกิดพิษต่อตับและปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับระหว่างการใช้อาต้านวัณโรค โดยใช้ multivariate analysis มีขั้นตอนการวิเคราะห์ข้อมูล ดังนี้

2.1 การวิเคราะห์แบบ univariate analysis เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรขนาดยา isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide และตัวแปรอื่นๆ ที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับระหว่างการใช้อาต้านวัณโรค โดยใช้ cross-tabulation และ Pearson's chi-squared tests

2.2 วิเคราะห์แบบ multivariate analysis เพื่อปรับผลจากตัวกวน (confounders) ใช้ logistic regression โดยตัวแปรที่เลือกเข้าสู่โมเดล regression มีหลักการ ดังนี้

- เลือกตัวแปรที่วิเคราะห์ด้วย univariate analysis แล้ว $p < 0.2$
- เลือกตัวแปรที่มีรายงานว่าเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับ

จากการวิเคราะห์แบบ multivariate analysis

- เลือกตัวแปรที่สนใจในการศึกษานี้ทั้ง 3 ตัวแปร คือ ขนาดยา isoniazid,

ขนาดยา rifampicin และขนาดยา pyrazinamide

2.3 ใช้การวิเคราะห์แบบ backward elimination โดย Likelihood ratio test เพื่อตรวจสอบการมีนัยสำคัญของตัวแปร (significant of variable) ที่จะนำออกจาก model regression

3.7 การพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาและได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมด้านวิจัยเกี่ยวกับการบริหารผู้ป่วย สิ่งส่งตรวจ และสังคมศาสตร์การแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ (ตั้งภาคผนวก ง) เมื่อวันที่ 22 กุมภาพันธ์ 2555

3.8 การพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง

ผู้วิจัยดำเนินการวิจัย โดยยึดหลักการพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง โดยขออนุญาตและเก็บรวบรวมข้อมูลตามขั้นตอน ดังนี้

1. งานวิจัยได้รับการพิจารณา และอนุญาตจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

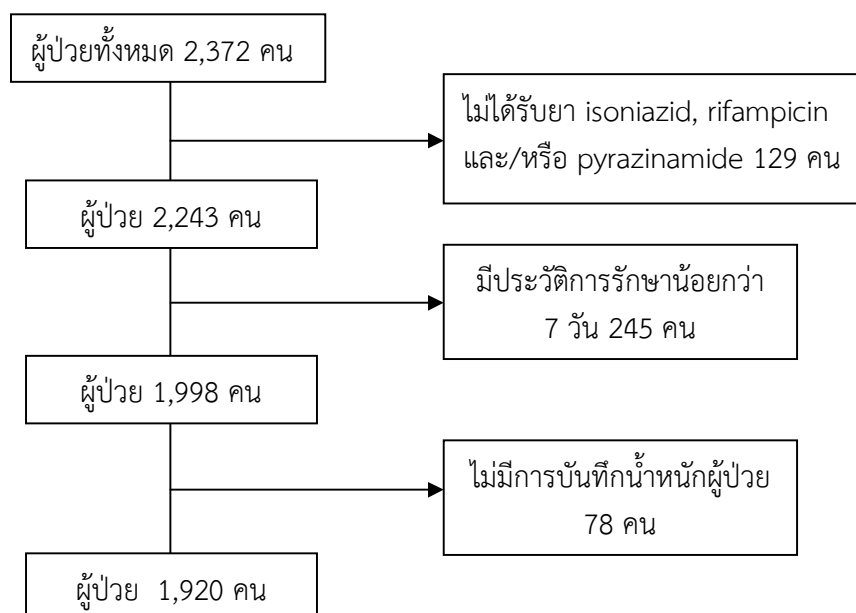
2. ผู้ทำการวิจัยจะเก็บข้อมูลที่ได้ไว้เป็นความลับ

3. หลังจากเสร็จสิ้นการดำเนินโครงการจะทำลายเอกสารแบบเก็บข้อมูลภายในระยะเวลา 6 เดือน

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผลการสืบค้นผู้ป่วยจากเลขที่โรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคทุกชนิด จากระหัส ICD - 10 ระหว่าง วันที่ 1 เมษายน 2549 ถึง 31 มีนาคม 2554 พบว่ามีผู้ป่วยทั้งหมด 2,372 คน เป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา isoniazid, rifampicin และ/หรือ pyrazinamide 129 คน มีประวัติการรักษาน้อยกว่า 7 วัน 245 คน ไม่มีการบันทึกน้ำหนักผู้ป่วย 78 คน ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษาจำนวน 1,920 คน แสดงดังรูป 4.1



รูปที่ 4.1 แผนผังการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าในการศึกษา

4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ตารางที่ 4.1)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยจำนวน 1,920 คน มีดังนี้ คือ ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 17 ถึง 98 ปี มีอายุเฉลี่ย 53.9 ± 18.4 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 79.3) มีอายุมากกว่า 35 ปี โดยเป็นเพศชาย 1,118 คน (ร้อยละ 58.2) และเป็นเพศหญิง 802 คน (ร้อยละ 41.8) มีน้ำหนักตั้งแต่ 21.8 – 98.2 กิโลกรัม น้ำหนักเฉลี่ย 53.3 ± 10.7 กิโลกรัม มีผู้ป่วยดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ 197 คน (ร้อยละ 10.3) ผู้ป่วยเบาหวาน

174 คน (ร้อยละ 9.1) ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV 102 คน (ร้อยละ 5.3) ผู้ป่วยโรคตับ 30 คน (ร้อยละ 1.6) ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 21 คน (ร้อยละ 1.1) และติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซี 20 คน (ร้อยละ 1.0) และโรคเรื้อรังอื่นๆ 368 คน (ร้อยละ 19.2) มีผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับร่วมด้วยทั้งหมด 296 คน (ร้อยละ 15.4) โดยเป็นยา trimethoprim และ sulfamethoxazole 112 คน (ร้อยละ 5.8) ยา fluconazole 104 คน (ร้อยละ 5.4) ยาต้านไวรัสเอดส์ 102 คน (ร้อยละ 5.3) ยาลดไขมันในเส้นเลือดกลุ่ม 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzymeA (statins) 96 คน (ร้อยละ 5.0) และยาอื่นๆ ที่รายงานการเกิดพิษต่อตับร่วมด้วย 62 คน (ร้อยละ 3.2)

4.2 อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับ

ในจำนวนผู้ป่วยที่เข้าสู่งานการศึกษา 1,920 คน พบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาด้านวัณโรคจำนวน 184 คน คิดเป็นร้อยละ 9.6 โดยส่วนใหญ่เกิดพิษต่อตับชนิด transaminitis พบ 105 คน (ร้อยละ 5.5) ชนิด cholestasis พบ 32 คน (ร้อยละ 1.7) ชนิดผสมพบ 47 คน (ร้อยละ 2.5) ดังแสดงในตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลทั่วไป (n=1,920)

ลักษณะผู้ป่วย	ค่าทางสถิติ
อายุ (ปี), จำนวน (ร้อยละ)	
17-35	397 (20.7)
36-65	943 (49.1)
มากกว่า 65	580 (30.2)
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)	
ชาย	1,118 (58.2)
หญิง	802 (41.8)
น้ำหนัก (กิโลกรัม), ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน; ช่วง)	53.3 (10.7; 21.8–98.2)
ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์, จำนวน (ร้อยละ)	197 (10.2)
ติดเชื้อ HIV ^a , จำนวน (ร้อยละ)	102 (5.3)
เบาหวาน, จำนวน (ร้อยละ)	174 (9.1)
โรคตับ ^b , จำนวน (ร้อยละ)	30 (1.6)
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี, จำนวน (ร้อยละ)	21 (1.1)

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลทั่วไป (ต่อ)

ลักษณะผู้ป่วย	ค่าทางสถิติ
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี, จำนวน (ร้อยละ)	20 (1.0)
โรคเรื้อรังอื่นๆ, จำนวน (ร้อยละ)	368 (19.2)
ใช้ยาที่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับ, จำนวน (ร้อยละ)	
Trimethoprim+sulfamethoxazole	112 (5.8)
Fluconazole	104 (5.4)
ยาด้านไวรัสเอดส์	102 (5.3)
ยากลุ่ม statins ^c	96 (5.0)
ยาอื่นๆ ^d	62 (3.2)

^a HIV = Human immunodeficiency virus, ^b โรคตับ = โรคที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับเช่น ตับแข็ง, มะเร็งตับ ^c statin = HMG coA reductase inhibitors, ^d ยาอื่นๆ= cefoperazone, ceftriazone, ciprofloxacin, ketoconazole, ranitidine และ paracetamol

4.3 ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาวัณโรค (ตารางที่ 4.2)

ผู้ป่วยมีระยะเวลาในการรับยาต้านวัณโรค ตั้งแต่ 7-797 วัน เฉลี่ย 186.0 ± 119.7 วัน ผู้ป่วยเป็นวัณโรคปอด 1,528 คน (ร้อยละ 79.6) วัณโรคนอกปอด 353 คน (ร้อยละ 18.4) และเป็นวัณโรคปอดและนอกปอด 39 คน (ร้อยละ 2.0) ส่วนใหญ่เป็นวัณโรคที่ไม่รุนแรง 1,706 คน (ร้อยละ 88.8) พบผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับสูงกว่าค่าปกติก่อนรับยาต้านวัณโรค 174 คน (ร้อยละ 9.1) เป็นค่า AST ที่สูงกว่าค่าปกติปกติพิกิตบน 136 คน (ร้อยละ 7.1), เป็นค่า ALT ที่สูงกว่าค่าปกติพิกิตบน 95 คน (ร้อยละ 4.9), เป็นค่า direct bilirubin ที่สูงกว่าค่าปกติ 83 คน (ร้อยละ 4.3) และเป็นค่า total bilirubin ที่สูงกว่าค่าปกติ 35 คน (ร้อยละ 1.8) มีผู้ป่วยที่รับยา isoniazid ขนาดสูง 765 คน (ร้อยละ 39.8) ยา rifampicin ขนาดสูง 165 คน (ร้อยละ 8.6) และยา pyrazinamide ขนาดสูง 211 คน (ร้อยละ 11.0) สำหรับผลการรักษาวัณโรคพบว่า รักษาหายขาด 204 คน (ร้อยละ 10.6) รักษาครบ 1,078 คน (ร้อยละ 56.2) สูญหาย 184 คน (ร้อยละ 9.6) ตาย 2 คน (ร้อยละ 0.1) โอนออก 292 คน (ร้อยละ 15.2) เปลี่ยนการวินิจฉัย 87 คน (ร้อยละ 4.6) ไม่บันทึกผลการรักษา 18 คน (ร้อยละ 0.9) อื่นๆ 55 คน (ร้อยละ 2.9)

ตารางที่ 4.2 ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาวัณโรค

ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาวัณโรค	ค่าทางสถิติ
ระยะเวลารับยา (วัน), ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน; ช่วง)	186.0 (119.7;7-797)
ตำแหน่งที่เป็นวัณโรค, จำนวน (ร้อยละ)	
วัณโรคปอด	1,528 (79.6)
วัณโรคนอกปอด	353 (18.4)
วัณโรคปอดและนอกปอด	39 (2.0)
ระดับความรุนแรงของวัณโรค, จำนวน (ร้อยละ)	
วัณโรคชนิดรุนแรง	214 (11.2)
วัณโรคชนิดไม่รุนแรง	1,706 (88.8)
ความผิดปกติของเอนไซม์ตับก่อนรับยาด้านวัณโรค, จำนวน (ร้อยละ)	
ปกติ	1,746 (90.9)
สูงกว่าค่าปกติ	174 (9.1)
ระดับ AST ^c ก่อนรับยาด้านวัณโรค, จำนวน (ร้อยละ)	
ปกติ	1,784 (92.9)
สูงกว่า 1 เท่าของค่าปกติพิกัดบน	136 (7.1)
ระดับ AST ก่อนรับยาด้านวัณโรค, จำนวน (ร้อยละ)	
ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของค่าปกติพิกัดบน	1,884 (98.1)
สูงกว่า 2 เท่าของค่าปกติพิกัดบน	36 (1.9)
ระดับ AST ก่อนรับยาด้านวัณโรค, จำนวน (ร้อยละ)	
ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าของค่าปกติพิกัดบน	1,907 (99.3)
สูงกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิกัดบน	13 (0.7)
ระดับ ALT ^f ก่อนรับยาด้านวัณโรค, จำนวน (ร้อยละ)	
ปกติ	1,825 (95.1)
สูงกว่า 1 เท่าของค่าปกติพิกัดบน	95 (4.9)
ระดับ ALT ก่อนรับยาด้านวัณโรค, จำนวน (ร้อยละ)	
ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของค่าปกติพิกัดบน	1,900 (99.0)
สูงกว่า 2 เท่าของค่าปกติพิกัดบน	20 (1.0)
ระดับ ALT ก่อนรับยาด้านวัณโรค, จำนวน (ร้อยละ)	
ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าของค่าปกติพิกัดบน	1,917 (99.8)
สูงกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิกัดบน	3 (0.2)

ตารางที่ 4.2 ข้อเกี่ยวกับการรักษาวัณโรค (ต่อ)

ข้อเกี่ยวกับการรักษาวัณโรค	ค่าทางสถิติ
ระดับ Direct bilirubin ^g ก่อนรับยาต้านวัณโรค, จำนวน (ร้อยละ) ปกติ สูงกว่าปกติ	1,837 (95.7) 83 (4.3)
ระดับ Total bilirubin ^h ก่อนรับยาต้านวัณโรค, จำนวน (ร้อยละ) ปกติ สูงกว่าปกติ	1,885 (98.2) 35 (1.8)
ขนาดยา isoniazid (mg/kg), จำนวน (ร้อยละ) สูง (มากกว่า 6) ปกติ (4-6) ต่ำ (น้อยกว่า 4)	765 (39.8) 1,089 (56.7) 66 (4.4)
ขนาดยา rifampicin (mg/kg), จำนวน (ร้อยละ) สูง (มากกว่า 12) ปกติ (8-12) ต่ำ (น้อยกว่า 8)	165 (8.6) 1,640 (85.4) 115 (6.0)
ขนาดยา pyrazinamide (mg/kg), จำนวน (ร้อยละ) สูง (มากกว่า 30) ปกติ (20-30) ต่ำ (น้อยกว่า 20)	211 (11.0) 1,474 (76.8) 235 (12.2)
ผลการรักษาวัณโรค, จำนวน (ร้อยละ) รักษาหายขาด รักษาครบ สูญหาย ตาย โอดออก เปลี่ยนการวินิจฉัยโรค อื่นๆ ไม่บันทึก	204 (10.6) 1,078 (56.2) 184 (9.6) 2 (0.1) 292 (15.2) 87 (4.5) 55 (2.8) 18 (0.9)

^e AST = aspartate aminotransaminase ค่าปกติเท่ากับ 0-37 U/L, ^f ALT = alanine aminotransferase ค่าปกติเท่ากับ 0-40 U/L, ^g Total bilirubin ค่าปกติเท่ากับ 0.2-1 mg/dl, ^h Direct bilirubin ค่าปกติเท่ากับ 0-0.2 mg/dl

4.4 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับระหว่างใช้ยาต้านวัณโรค โดยใช้การวิเคราะห์ถดถอยเอกนาม

เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านวัณโรค กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านวัณโรค พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านวัณโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) มี 6 ปัจจัย ได้แก่ การติดเชื้อ HIV (OR 2.4; 95% CI 1.6-3.7; $p = 0.00$) ติดเชื้อตับอักเสบ ซี (OR 5.2; 95% CI 2.1-13.3; $p = 0.00$) เบาหวาน (OR 0.4; 95% CI 0.2-0.9; $p = 0.02$) ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ (OR 2.1; 95% CI 1.3-3.6; $p = 0.01$) ได้รับยา Trimethoprim+ sulfamethoxazole (OR 3.0; 95% CI 1.9-4.8; $p = 0.00$) ได้รับยา Fluconazole (OR 2.7; 95% CI 1.7-4.5; $p = 0.00$) ได้รับยาอื่นๆ ที่เคยมีรายงานการเกิดพิษต่อตับ (OR 2.1; 95% CI 1.1-4.1; $p = 0.00$) มีค่าการทำงานของตับผิดปกติก่อนรับยาต้านวัณโรค (OR 2.4; 95% CI 1.6-3.6; $p = 0.00$) ได้รับยา isoniazid ในขนาดสูง (OR 2.3; 95% CI 1.7-3.2; $p = 0.00$) ได้รับยา rifampicin ในขนาดสูง (OR 6.3; 95% CI 4.3-9.1; $p = 0.00$) และได้รับยา pyrazinamide ในขนาดสูง (OR 5.4; 95% CI 3.8-7.6; $p = 0.00$) ดังแสดงในตาราง 4.3

ตารางที่ 4.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับระหว่างใช้ยาต้านวัณโรควิเคราะห์โดยใช้การวิเคราะห์ถดถอยเอกนาม ($n = 1,920$)

ปัจจัย	จำนวนทั้งหมด ($n = 1,920$)	เกิดพิษต่อตับ ($n = 184$)	Crude OR	95% CI	P value
เพศ					
ชาย	1,118	96 (8.6)	1		
หญิง	802	88 (11.0)	1.3	0.9-1.8	0.08
อายุ (ปี)					
17-35	397	31 (7.8)	1		
36-65	943	87 (9.2)	1.2	0.8-1.8	0.40
มากกว่า 65	580	66 (11.4)	1.5	0.9-2.4	0.07
เครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์					
ไม่ได้รับ	1,723	163 (9.5)	1		
ได้รับ	197	21 (10.7)	1.1	0.7-1.8	0.59
ติดเชื้อ HIV					
ไม่ติดเชื้อ HIV	1,755	153 (8.7)	1		
ติดเชื้อ HIV	165	31 (18.8)	2.4	1.6-3.7	0.00*

ตารางที่ 4.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับระหว่างใช้ยาต้านไวรัสโรควิเคราะห์โดยใช้การวิเคราะห์ถดถอยเอกนาม (n=1,920) (ต่อ)

ปัจจัย	จำนวนทั้งหมด (n=1,920)	เกิดพิษต่อตับ (n=184)	Crude OR	95% Cl	P value
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี	1,899 21	181 (9.5) 3 (14.3)	1 1.6	0.5-5.4	0.47
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซี ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซี ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซี	1,900 20	177(9.3) 7 (35)	1 5.2	2.1-13.3	0.00*
เบาหวาน ไม่เป็น เป็น	1,746 174	176 (10.1) 8 (4.6)	1 0.4	0.2-0.9	0.02*
โรคตับ ไม่เป็น เป็น	1,890 30	181 (9.6) 3 (10.0)	1 1.0	0.3-3.5	0.08
มะเร็ง ไม่เป็น เป็น	1,798 122	170 (9.5) 14 (11.5)	1 1.2	0.7-2.2	0.46
โรคเรื้อรังอื่นๆ ไม่มี มี	1,552 368	148 (9.5) 36 (9.8)	1 1.0	0.7-1.5	0.89
ยาลดไขมันกลุ่ม statins ไม่ได้รับ ได้รับ	1,824 96	178 (9.8) 6 (6.25)	1 0.6	0.3-1.4	0.26
ยาต้านไวรัสเอดส์ ไม่ได้รับ ได้รับ	1,818 102	166 (9.1) 18 (17.7)	1 2.1	1.3-3.6	0.01*
Trimethoprim+sulfamethoxazole ไม่ได้รับ ได้รับ	1,808 112	159 (8.8) 25 (22.3)	1 3.0	1.9-4.8	0.00*

ตารางที่ 4.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับระหว่างใช้ยาต้านวัณโรควิเคราะห์โดยใช้การวิเคราะห์ถดถอยเอกนาม (n=1,920) (ต่อ)

ปัจจัย	จำนวนทั้งหมด (n=1,920)	เกิดพิษต่อตับ (n=184)	Crude OR	95% Cl	P value
Fluconazole ไม่ได้รับ	1,816	162 (8.9)	1		
ได้รับ	104	22 (21.2)	2.7	1.7-4.5	0.00*
ยาอื่นๆ ไม่ได้รับ	1,858	173 (9.3)	1		
ได้รับ	62	11 (17.7)	2.1	1.1-4.1	0.00*
ตำแหน่งที่เป็นวัณโรค วัณโรคปอด	1,528	140 (9.2)	1		
วัณโรคนอกปอด	392	44 (11.2)	1.3	0.9-1.8	0.22
ความรุนแรงของวัณโรค วัณโรคชนิดไม่รุนแรง	1,706	163 (9.6)	1		
วัณโรคชนิดรุนแรง	214	21 (9.8)	1.0	0.6-1.7	0.90
การทำงานของตับก่อนรับยาต้านวัณโรค ปกติ	1,746	152 (8.7)	1		
ผิดปกติ	174	32 (18.4)	2.4	1.6-3.6	0.00*
ขนาดยา isoniazid ปกติ	1,155	76 (6.6)	1		
สูงกว่าปกติ	765	108 (14.1)	2.3	1.7-3.2	0.00*
ขนาดยา rifampicin ปกติ	1,755	129 (7.4)	1		
สูงกว่าปกติ	165	55 (33.3)	6.3	4.3-9.1	0.00*
ขนาดยา pyrazinamide (mg/kg/day) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 25	1,079	75 (7.0)	1		
26-30	630	47 (7.5)	1.1	0.7-1.6	0.69
มากกว่า 30	211	62 (29.4)	5.6	3.8-8.1	0.00

* p<0.05

4.5 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคโดยใช้การวิเคราะห์ถดถอยพหุนาม

ผลจากการวิเคราะห์โดยใช้ multivariate พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านวัณโรค มี 7 ปัจจัยที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ เพศหญิง (adjusted OR 1.5; 95% CI 1.1-2.2; p=0.01) มีอายุมากกว่า 65 ปี เทียบกับอายุ 17-35 ปี (adjusted OR 2.0; 95% CI 1.2-3.3; p=0.01) ติดเชื้อวัณโรคด้วยวัณโรค (adjusted OR 3.6; 95% CI 1.3-10.4; p=0.00) รับประทาน Trimethoprim + sulfamethoxazole (adjusted OR 3.0; 95% CI 1.7-5.2; p=0.00) มีค่าการทำงานของตับผิดปกติก่อนรับยาต้านวัณโรค (adjusted OR 2.2; 95% CI 1.4-3.6; p=0.00) รับประทาน rifampicin ในขนาดสูง (adjusted OR 3.7; 95% CI 2.4-5.8; p=0.00) และรับประทาน pyrazinamide ในขนาดสูง (adjusted OR 3.5; 95% CI 2.3-5.5; p=0.00) ดังที่แสดงในตาราง 4.4

ตารางที่ 4.4 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับระหว่างใช้ยาต้านวัณโรควิเคราะห์โดยใช้การวิเคราะห์ถดถอยพหุนาม (n=1,920)

ปัจจัย	จำนวนทั้งหมด (n=1,920)	เกิดพิษต่อตับ (n=184)	Adjusted OR	95% CI	P value
เพศ					
ชาย	1,118	96 (8.6)	1		
หญิง	802	88 (11.0)	1.5	1.1-2.2	0.01*
อายุ (ปี)					
17-35	397	31 (7.8)	1		
36-65	943	87 (9.2)	1.5	0.9-2.3	0.11
มากกว่า 65	580	66 (11.4)	2.0	1.2-3.3	0.01*
ติดเชื้อวัณโรคด้วยวัณโรค					
ไม่ติดเชื้อวัณโรคด้วยวัณโรค	1,900	177 (9.3)	1		
ติดเชื้อวัณโรคด้วยวัณโรค	20	7 (35.0)	3.6	1.3-10.4	0.02*
เบาหวาน					
ไม่เป็น	1,746	176 (10.1)	1		
เป็น	174	8 (4.6)	0.5	0.2-1.1	0.07
Trimethoprim+sulfamethoxazole					
ไม่ได้รับ	1,808	159 (8.8)	1		
ได้รับ	112	25 (22.3)	3.0	1.7-5.2	0.00*

ตารางที่ 4.4 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับระหว่างใช้ยาต้านวัณโรควิเคราะห์โดยใช้การวิเคราะห์ถดถอยพหุนาม (n=1,920) (ต่อ)

ปัจจัย	จำนวนทั้งหมด (n=1,920)	เกิดพิษต่อตับ (n=184)	Adjusted OR	95% CI	P value
การทำงานของตับก่อนรับยาต้านวัณโรค					
ปกติ	1,746	152 (8.7)	1		
ผิดปกติ	174	32 (18.4)	2.2	1.4-3.6	0.00*
ขนาดยา isoniazid					
ปกติ	1,155	76 (6.6)	1		
สูงกว่าปกติ	765	108 (14.1)	0.9	0.6-1.3	0.59
ขนาดยา rifampicin					
ปกติ	1,755	129 (7.4)	1		
สูงกว่าปกติ	165	55 (33.3)	3.7	2.4-5.8	0.00*
ขนาดยา pyrazinamide (mg/kg/day)					
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 25	1,079	75 (7.0)	1		
26-30	630	47 (7.5)	0.9	2.4-5.8	0.88
มากกว่า 30	211	62 (29.4)	3.5	2.2-5.6	0.00*

* p<0.05

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปและอภิปรายผล

ผลการศึกษาพบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค ร้อยละ 9.6 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์โดยใช้ logistic regression มี 7 ปัจจัย ได้แก่ เพศหญิง, อายุมากกว่า 65 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุ 17-35 ปี, ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี, รับประทาน Trimethoprim + sulfamethoxazole ร่วมด้วยระหว่างรับยาต้านวัณโรค, มีค่าการทำงานของตับผิดปกติก่อนรับยาต้านวัณโรค, รับประทานยา rifampicin มากกว่า 12 mg/kg/day และได้รับขนาดยา pyrazinamide มากกว่า 30 mg/kg/day เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา pyrazinamide ขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 mg/kg/day

อุบัติการณ์ การเกิดพิษต่อตับร้อยละ 9.6 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาของ สารินีย์ และคณะ ที่พบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคร้อยละ 9.2¹² แต่มีค่าอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับสูงกว่าการศึกษาอื่นๆ ในประเทศไทยซึ่งมีอุบัติการณ์ อยู่ระหว่างร้อยละ 1.2 ถึง 6.7¹³⁻¹⁶ อาจเนื่องมาจากการให้คำจำกัดความของการเกิดพิษต่อตับที่แตกต่างกัน อาจทำให้ได้ค่าอุบัติการณ์ที่แตกต่างกัน เช่น การศึกษาของวิลาวัลย์ และคณะ เก็บข้อมูลการเกิดพิษต่อตับโดยมีหลักเกณฑ์ ดังนี้ 1) แพทย์ผู้เชี่ยวชาญวินิจฉัยว่าเกิดภาวะตับอักเสบหรือเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคโดยไม่คำนึงถึงระดับเอนไซม์ตับ 2) ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงยาที่ใช้ในการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และ 3) ผู้ป่วยมีเอนไซม์ตับที่ลดลงหลังจากหยุดการใช้ยาต้านวัณโรค พบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับ ร้อยละ 6.7¹⁶ ทำให้ผู้ป่วยบางคนที่มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น แต่อาจจะไม่เป็นไปตามข้อกำหนดในการศึกษาครบทั้ง 3 ข้อ จะไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดพิษต่อตับทำให้อุบัติการณ์ที่ได้น้อยกว่าความเป็นจริง

ความแตกต่างของวิธีการในการเก็บข้อมูลที่แตกต่างกัน เช่นการศึกษาของกรรณิการ์ และคณะ เก็บข้อมูลจากการใช้แบบสอบถามเกี่ยวกับการรักษาวัณโรคและผลข้างเคียงจากการใช้ยาต้านวัณโรค พบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับร้อยละ 1.2¹³ การศึกษาของ วิศิษฐ์และคณะ เก็บข้อมูลการเกิดพิษต่อตับโดยสอบถามถึงอาการข้างเคียงจากการใช้ยาต้านวัณโรคจากผู้ป่วย พบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับร้อยละ 4.5¹⁵ ทั้งสองการศึกษาเป็นการเก็บข้อมูลโดยใช้แบบสอบถามและไม่ได้แสดงรายละเอียดของแบบสอบถามที่ใช้ โดยอาจใช้คำถามปลายเปิดซึ่งจะทำให้ได้ข้อมูลไม่ครบถ้วน

นอกจากนี้อุบัติการณ์ที่แตกต่างกันอาจเกิดจากความแตกต่างของลักษณะผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา เช่น ศึกษาของกรรณิการ์ และคณะ ซึ่งไม่มีการบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ในการศึกษาพบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับ ร้อยละ 1.2¹³ การคัดเลือกผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ออกจากการศึกษาอาจทำให้อุบัติการณ์ในการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคต่ำกว่าความเป็นจริง ที่ผ่านมามีการศึกษาของ Ungo และคณะ และการศึกษาของ Marzuki และคณะ พบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยจะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ HIV^{11, 19}

อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในต่างประเทศพบร้อยละ 2.6-27.6⁴⁻¹¹ ซึ่งมีอุบัติการณ์ที่แตกต่างจากการศึกษานี้ อาจเนื่องมาจากผลของเชื้อชาติที่แตกต่างกัน โดยการศึกษาที่ผ่านมามีพบว่าคนที่มีภาวะ slow acetylation จะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมากกว่าคนที่มีภาวะ rapid acetylation²³ และคนที่มี glutathione S-transferase ยีนแบบ homozygous 'null' mutation ของ GSTM1 จะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมากกว่าคนที่มี homozygous 'null' mutation ของ GSTT1³⁸

ในปัจจุบันมีการศึกษาผลกระทบการเกิดพิษต่อตับจากยา pyrazinamide โดยเมื่อยา pyrazinamide เข้าสู่ร่างกายจะถูก metabolism ที่ตับและมีการศึกษา พบว่าการเกิดพิษต่อตับจากยา pyrazinamide เกิดจาก metabolite ของยา คือ 5-hydroxypyrazinoic acid³⁶ โดยการเกิดพิษต่อตับของยา pyrazinamide ขึ้นกับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ ที่ผ่านมามีการศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา pyrazinamide กับการเกิดพิษต่อตับของ อนนงู อินพุม พบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับขนาดยา pyrazinamide เกิน 30 mg/kg/day แต่ไม่เกิน 40 mg/kg/day มีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับขนาดยา 15 – 25 mg/kg/day 4.26 เท่า (adjusted odds ratio 4.26; 95% CI, 0.94-19.22; P =0.025)²⁴ เช่นเดียวกับในการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยที่รับยา pyrazinamide มากกว่า 30 mg/kg/day จะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านวัณโรคมากกว่าผู้ที่ได้รับยาในขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 mg/kg/day 3.5 เท่า (adjusted odds ratio, 3.5; 95% CI, 2.2-5.6; P =0.00) และผู้ป่วยที่รับยาขนาดมากกว่า 25 mg/kg/day แต่ไม่เกิน 30 mg/kg/day มีโอกาสเกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านวัณโรคมากกว่าผู้ที่ได้รับยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 mg/kg/day 0.97 เท่า (adjusted odds ratio 0.9; 95% CI, 0.7-1.4; P =0.88) ดังนั้น ขนาดที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยวัณโรคไม่ควรเกิน 30 mg/kg/day^{2,27}

การเกิดพิษต่อตับจากยา rifampicin จะเกิดได้ 2 แบบ คือ Cholestatic jaundice เนื่องมาจากเมื่อยา rifampicin เข้าสู่ร่างกาย ยาจะไปแย่งกับ bilirubin ในการจับกับโปรตีนในเซลล์ ทำให้รบกวนการเกิด conjugate ของ bilirubin นอกจากนี้ยา rifampicin ยังรบกวนการ re-up take ของ bilirubin เข้าไปในเซลล์ตับ ทำให้ปริมาณ unconjugate bilirubin ในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้น³³ และยา rifampicin ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น enzyme inducer ไปทำให้กระบวนการการ hydrolysis ของยา isoniazid เพิ่มขึ้นทำให้เกิด hydrazine ซึ่งเป็นสารที่เกิดพิษต่อตับเพิ่มมากขึ้น³⁴ ดังนั้นการได้รับยา rifampicin ในขนาดที่สูงจะทำให้เกิดพิษต่อตับได้ ในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา rifampicin ในขนาดที่สูงกว่า 12 mg/kg/day พบว่ามีโอกาสเกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านวัณโรคสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 12 mg/kg/day 3.7 เท่า (adjusted odds ratio=3.7; 95% CI, 2.4-5.8; P =0.00) ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับกับการศึกษาที่ผ่านมามากมายการศึกษา เช่น การศึกษาของ Satyaraddl A. และคณะพบว่าระดับยา rifampicin ในกระแสเลือดในกลุ่มที่เกิดพิษต่อตับสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001)²⁶ นอกจากนี้ยังมีผลการศึกษาของ สารีณีย์ กฤตยานันท์ และคณะ ที่ทำการศึกษาผลของขนาดยา rifampicin กับการเกิดพิษต่อตับ วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ univariate analysis ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาในขนาดสูงเกินขนาดที่แนะนำของกระทรวงสาธารณสุข (แนวทางรักษาวัณโรคแห่งประเทศไทย, 2542) จะเกิดพิษต่อตับมากกว่าผู้ที่ได้รับยาในขนาดที่แนะนำ 2 เท่า (Crud odds ratio=2.0; 95% CI,1.04-3.95)¹² และการศึกษาของ Ruslami และ

คณะ²⁵ ศึกษาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์และ tolerability ของการใช้ rifampin ระหว่าง standard dose ของ rifampicin (9.5 mg/kg/day) และ high dose (12.9mg/kg/day) ในผู้ป่วยวัณโรค วิเคราะห์โดยใช้ univariate analysis พบว่าการเกิดพิษต่อตับระดับ grade 3 (ALT เพิ่มขึ้น 5-10 เท่าของค่าปกติ) พบในกลุ่ม standard dose ร้อยละ 12 และกลุ่ม high dose ร้อยละ 4 แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.32$) สำหรับการเกิดพิษต่อตับ grade 1 (ALT เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 2.5 เท่าของค่าปกติ) และ grade 2 (ALT เพิ่มขึ้น 2.5-5 เท่าของค่าปกติ) จะพบในกลุ่ม high dose มากกว่ากลุ่ม standard dose อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (46% และ 20%, $P=0.054$) ดังนั้นควรใช้ยา rifampicin ขนาดที่เหมาะสมในการรักษาไม่ควรใช้ยาสูงกว่าขนาดยาที่แนะนำตามที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลกหรือแนวทางรักษาวัณโรคแห่งประเทศไทย 2556

พิษต่อตับจากยา isoniazid ไม่ได้เกิดจากตัวยาโดยตรงแต่เกิดจากเมตาบอไลต์ของยาที่เป็นพิษ จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่รับยา isoniazid ในขนาดที่สูงกว่า 6 mg/kg/day ไม่ทำให้เกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านวัณโรคมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีการศึกษาถึงผลของระดับยา isoniazid กับการเกิดพิษต่อตับในหนู พบว่า หนูที่ได้รับยาในขนาด 25 mg/kg/day จะมีค่า SGOT/SGPT เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 3 เท่าจากค่าเริ่มต้น และหนูที่ได้รับยาในขนาด 50 mg/kg/day และ 75 mg/kg/day จะมีค่า SGPT/SGOT เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าจากค่าเริ่มต้นหลังจากได้รับยา 28 วัน³¹ การศึกษาของ Satyaraddl A. และคณะ ที่ศึกษาความสัมพันธ์ของระดับยาต้านวัณโรคในกระแสเลือดกับการเกิดพิษต่อตับหลังจากได้รับยา 1, 7 และ 14 วันพบว่าระดับยา isoniazid ในกลุ่มที่เกิดพิษต่อตับและกลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อตับไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁶

นอกจากยังพบว่านี้ยังการใช้ rifampicin ร่วมกับ isoniazid มีโอกาสทำให้เกิดพิษต่อตับสูงขึ้น โดยมีรายงานว่าอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับเมื่อให้ isoniazid ร่วมกับ rifampicin จะสูงกว่าการได้รับ isoniazid หรือ rifampicin ชนิดเดียว³⁹ ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่า rifampicin มีคุณสมบัติเป็น enzyme inducer จึงทำให้ isoniazid เกิดการเมตาบอลิซึมมากกว่าปกติ โดยเฉพาะผู้ป่วยกลุ่ม slow acetylator ซึ่งส่งผลให้ toxic metabolite ที่เกิดจากยา isoniazid มีปริมาณมากขึ้นด้วย³⁴ ในการศึกษาเมื่อวิเคราะห์โดยใช้ univariate พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา isoniazid ในขนาดสูงกว่า 6 mg/kg/day จะเกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านวัณโรคได้มากกว่าการใช้ยาในขนาดปกติ 2.3 เท่า (OR 2.3; 95% CI 1.7-3.2) แต่เมื่อวิเคราะห์โดยใช้ multivariate ซึ่งตัดการรบกวนจากปัจจัยอื่นออกพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดที่สูงและขนาดปกติเกิดพิษต่อตับไม่แตกต่างกัน การเกิดพิษต่อตับของ isoniazid อาจเกิดจากการเกิด drug interaction กับ rifampicin ที่ทำให้ isoniazid เกิดเมตาบอลิซึมมากกว่าปกติและเกิดพิษต่อตับมากขึ้นเมื่อขนาดยาสูงขึ้น แต่เมื่อตัดอิทธิพลของ rifampicin ออกจึงไม่พบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดปกติและผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดที่สูง

เพศหญิง มีโอกาสเกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านวัณโรค มากกว่าเพศชาย 1.5 เท่า (adjusted OR 1.5; 95% CI 1.1-2.2, $P= 0.01$) ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Telean และคณะ พบว่าเพศหญิงจะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคได้มากกว่าเพศชาย ประมาณ 2 เท่า (adjusted OR 1.9; 95% CI 1.07-3.4, $P = 0.02$)⁵ และการศึกษาของ Chamorro JG. และคณะ รายงานว่าเพศหญิงมีโอกาสดังกล่าวมากกว่าเพศชาย 2.7 เท่า (adjusted OR 2.7; 95% CI 1.3-5.6, $P= 0.006$)⁴⁰

ผู้ป่วยสูงอายุจะเกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านไวรัสได้มากกว่าคนที่อายุน้อย มีการศึกษาของ Teleman และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี มีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรคมามากกว่าคนที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี 2 เท่า (adjusted OR 1.97; 95% CI 1.14-3.4, P = 0.01)⁵ เช่นเดียวกับการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี มีโอกาสเกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านไวรัสโรคมามากกว่าผู้ที่มีอายุ 17-35 ปี 2.0 เท่า (adjusted OR 2.0; 95% CI 1.2-3.3, P= 0.01)

ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับก่อนรับยาต้านไวรัสสูงกว่าระดับปกติจะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านไวรัสโรคมามากกว่าผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับปกติ ตามแนวทางการดำเนินงานควบคุมไวรัสแห่งชาติ พ.ศ. 2556 แนะนำว่า ถ้าผู้ป่วยมีประวัติของโรคตับและมีผลตรวจเลือดผิดปกติ ถ้าค่า AST/ALT สูง แต่น้อยกว่า 3 เท่าของค่าปกติให้ยา 2HRE(S)/7HR ผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำว่า ถ้าเป็นผู้ป่วยสูงอายุมากๆ หรือมีปัญหาตับอื่นๆ อาจพิจารณาใช้ยา 2SHE/10-16HE ถ้าค่า AST/ALT สูงมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ ให้ยา 2SHE/16HE² องค์การอนามัยโลกแนะนำว่าผู้ป่วยที่มีโรคตับอยู่เดิมที่รุนแรงควรได้รับการตรวจค่าการทำงานของตับก่อนการให้ยาต้านไวรัสโรคร้อยละ ALT มากกว่าสามเท่าของค่าปกติการให้ยาต้านไวรัส ควรพิจารณาใช้จำนวนชนิดของยาต้านไวรัสที่มีผลต่อบลดลงซึ่งขึ้นกับความรุนแรงของโรคตับ²⁷ ในการศึกษาที่พบว่ามีผู้ป่วย 3 รายที่มีค่า ALT มากกว่าสามเท่าของค่าปกติ และได้รับยารักษาไวรัสโรคร้อยละ 2HRZE/4HR แต่ผู้ป่วยทั้ง 3 รายไม่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับก่อนรับยาต้านไวรัสสูงกว่าระดับปกติ จะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านไวรัสโรคมามากกว่าผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับปกติ 2.2 เท่า (adjusted OR 2.2; 95% CI 1.4-3.6, P= 0.00) เช่นเดียวกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Fernandez-Villar และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ AST และ /หรือ ALT ก่อนได้รับยาต้านไวรัสโรคมมีโอกาสเกิดพิษต่อตับได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ AST และ/หรือ ALT ปกติก่อนรับยาต้านไวรัส 2.5 เท่า²⁹ การศึกษาของ Tost และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่มีค่า bilirubin มากกว่า 2 mg/dl ก่อนได้รับยาต้านไวรัสโรคมจะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับมากกว่าผู้ป่วยที่มีค่า bilirubin น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 mg/dl ก่อนได้รับยาต้านไวรัสโรคมประมาณ 9 เท่า¹⁷ และการศึกษาของ Teleman และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่มีค่า transaminases/bilirubin ผิดปกติก่อนได้รับยาต้านไวรัสโรคมจะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรคมได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีค่า transaminases/bilirubin ปกติก่อนได้รับยาต้านไวรัสโรคม 2.1 เท่า¹² ซึ่งจากผลการศึกษา พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า AST และ/หรือ ALT สูงกว่าค่าปกติพิกติบน แต่ไม่เกิน 3 เท่าของค่าปกติพิกติบน โดยมีผู้ป่วยเพียง 13 คน (ร้อยละ 0.7) ที่มีค่า AST สูงกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิกติบน และมีผู้ป่วยเพียง 3 คน (ร้อยละ 0.2) ที่มีค่า ALT สูงกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิกติบน ดังนั้น ในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับสูงกว่าค่าปกติก่อนได้รับยาต้านไวรัสโรคมจะเกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านไวรัสโรคมได้สูงกว่าคนที่มีความการทำงานของตับปกติ ควรพิจารณาเลือกใช้สูตรยาที่มีชนิดของยาต้านไวรัสโรคมที่มีผลกับตับลดลง และควรมีการตรวจค่าการทำงานของตับก่อนรับยาต้านไวรัสโรคมทุกครั้ง และพิจารณาให้ยาสูตรยาต้านไวรัสโรคมตามที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลกหรือแนวทางรักษาไวรัสโรคมแห่งประเทศไทย

มีการศึกษาของ Lomtadze N. และคณะ พบว่า ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี มีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรคมมากกว่าคนที่ไม่ติดเชื้อ 3.2 เท่า (adjusted OR 3.2; 95% CI 1.6-6.5, P< 0.01)²² เช่นเดียวกับการศึกษานี้พบว่ามีผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี มีโอกาสเกิดพิษ

ต่อตับจากยาต้านวัณโรค มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 3.6 เท่า (adjusted OR 3.6; 95% CI 1.3–10.4, P= 0.02) จากผลการศึกษาและการศึกษาที่ผ่านมาจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะมีโอกาสเกิดพาต่อตับจากยาต้านวัณโรคได้มากขึ้น

ยา Trimethoprim + sulfamethoxazole เป็นยาที่มีผลข้างเคียงทำให้เกิดตับอักเสบได้ แม้จะเกิดได้น้อย 0.3-1 ต่อ 10,000 คน⁴¹ แต่ผู้ป่วยที่รับประทานยา Trimethoprim + sulfamethoxazole อาจจะทำให้ค่า serum aminotransferase และค่า bilirubin สูงขึ้น⁴² นอกจากนี้การรับประทานยา Trimethoprim + sulfamethoxazole พร้อมกับ rifampicin จะทำให้ระดับยาของ rifampicin สูงขึ้น มีการศึกษาของ Bhatia RS และคณะ ศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยา rifampicin และ Trimethoprim + sulfamethoxazole ในผู้ป่วยที่เป็นวัณโรค พบว่า ผู้ป่วยมีค่าครึ่งชีวิตและระดับยาในกระแสเลือดของยา rifampicin สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴³ ดังนั้นผู้ป่วยวัณโรคที่รับยา Trimethoprim + sulfamethoxazole อาจจะทำให้เกิดพิษต่อตับได้มากขึ้นเนื่องจากยา Trimethoprim + sulfamethoxazole ไปทำให้ระดับยา rifampicin ในกระแสเลือดสูงขึ้น การศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านวัณโรคร่วมกับ Trimethoprim + sulfamethoxazole จะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านวัณโรคเพิ่มขึ้น 3 เท่า (adjusted OR 3.0; 95% CI 1.9–4.8, P= 0.00) น่าจะเกิดจากผลข้างเคียงต่อตับของยา Trimethoprim + sulfamethoxazole และผลจากการที่ระดับยา rifampicin เพิ่มสูงขึ้น ดังนั้นเมื่อมีความจำเป็นต้องใช้ยาาร่วมกัน จึงต้องระมัดระวังการเกิดพิษต่อตับมากขึ้น

การศึกษาของ Shama SK. และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคชนิดรุนแรงจะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับสูงกว่าผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคระดับต่ำ 2 เท่า⁶ (adjusted OR 2; 95% CI 1-4) แต่การศึกษานี้ ที่ไม่มีความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคชนิดรุนแรงและชนิดไม่รุนแรง อาจเนื่อง มาจากในการศึกษาของ Shama SK. ไม่ได้ระบุวิธีการในการจำแนกผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคชนิดรุนแรงและไม่รุนแรง ซึ่งอาจจะแตกต่างกับการแบ่งความรุนแรงของวัณโรคในการศึกษานี้ทำให้ได้ผลการศึกษาที่แตกต่างกัน

การติดเชื้อวัณโรคนอกปอดกับการเกิดพิษต่อตับที่ผ่านมา ยังมีการศึกษาน้อย ยังไม่สามารถระบุได้แน่ชัด มีการศึกษาของ Marzuki และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคนอกปอด (extrapulmonary TB) มีโอกาสเกิดตับอักเสบได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ปอดประมาณ 2 เท่า¹¹ แต่ในการศึกษาของ Marzuki และคณะ อาจเกิดจากโรคร่วมที่ผู้ป่วยเป็นเนื่องมาจากในการศึกษาของ Marzuki และคณะ มีผู้ป่วยวัณโรคนอกปอดจำนวนมากที่ติดเชื้อไวรัส HIV ในการศึกษานี้ พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคปอดกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคนอกปอด แต่ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการติดเชื้อวัณโรคนอกปอดสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อตับหรือไม่ และจำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคนอกปอดในการศึกษามีจำนวนน้อย เพราะฉะนั้นอาจเกิดจากจำนวนผู้เข้าร่วมในการศึกษามีจำนวนไม่เพียงพอทำให้ไม่เห็นความแตกต่างของข้อมูล

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านวัณโรคมากขึ้น อาจเนื่องมาจากไวรัสตับอักเสบบี ทำให้มีการทำลายเนื้อเยื่อของตับมากขึ้น มีการศึกษาของ Wong และคณะ พบว่า พบว่าผู้ป่วยที่มี HBsAg positive มีโอกาสเกิดการดำเนินงานที่ผิดปกติของตับมากกว่าผู้ที่ไม่ได้ HBsAg positive ประมาณ 6 เท่า (adjusted OR 5.5; 95% CI 2.1-14.3, P<0.001)²¹ ซึ่งแตกต่างจากผลของการศึกษานี้ที่พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ระหว่างรับยาต้านวัณโรค ไม่ทำให้เกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านวัณโรคเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลที่

ได้ในการศึกษานี้ มีความแตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมา อาจเนื่องมาจากในการศึกษานี้มีขนาดตัวอย่าง เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ไม่เพียงพอ โดยพบผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในการศึกษาเพียง 21 คน และมีเพียง 3 คน ที่เกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านวัณโรค เพราะการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของขนาดยาต้านวัณโรค และการเกิดพิษต่อตับ ดังนั้น การคำนวณขนาดตัวอย่าง จึงคำนวณ โดยพิจารณาจากตัวแปรที่ต้องการศึกษาคือ ขนาดยา isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide ดังนั้นเมื่อทำการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ อาจจะทำให้ไม่เห็นความแตกต่างทางสถิติของข้อมูล

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเอดส์จะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับระหว่างรับยาต้านวัณโรคได้สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ น่าจะเกิดจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะได้รับยาต้านไวรัส HIV ซึ่งยาในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ มีผลข้างเคียง ที่ทำให้เกิดพิษต่อตับ (Lamivudine, Stavudine, Zidovudine, Nevirapine และ Effavirence มีอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับร้อยละ 2-11, 42-53, 1-3, 5-14 และ 2-8 ตามลำดับ)⁴⁴ ที่ผ่านมามีการศึกษาหลายการศึกษา ที่พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเอดส์จะมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อไวรัสเอดส์ เช่น Marzuki และคณะ พบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยจะมีโอกาส เกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรคมากกว่าผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่มีการติดเชื้อ HIV ประมาณ 3.5 เท่า (adjusted OR 3.54; 95% CI 1.25-10.05, P= 0.018)¹¹ และการศึกษาของ Yimer G. และคณะ ศึกษาในประเทศเอธิโอเปีย พบว่า ผู้ป่วยวัณโรคที่มีการติดเชื้อไวรัส HIV ร่วมด้วยจะมีโอกาส เกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรคมากกว่าผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัส HIV ประมาณ 3.6 เท่า (adjusted OR 3.6; 95% CI 1.5-10.8.5)²⁰ แต่ในการศึกษานี้ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส HIV และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัส HIV ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาที่ผ่านมา อาจเนื่องมาจากในการศึกษานี้มีขนาดตัวอย่างเพื่อใช้ในการวิเคราะห์ ไม่เพียงพอเนื่องจากการศึกษานี้ มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อหาความสัมพันธ์ของขนาดยาต้านวัณโรคกับการเกิดพิษต่อตับ

ข้อดีของการศึกษานี้ คือ มีการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยจำนวนมากทำให้มีความหลากหลายของผู้ป่วยที่เข้าในการศึกษามากขึ้น มีการใช้ผลทางห้องปฏิบัติการในการพิจารณาผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับ ทำให้ได้ข้อมูลที่ครบถ้วนมากกว่าการพิจารณาจากอาการทางคลินิก การศึกษานี้วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ multivariate ซึ่งจะตัดผลการรบกวนจากปัจจัยอื่นๆ ออกทำให้เห็นผลการวิเคราะห์ที่ชัดเจน และ การศึกษานี้ศึกษาในผู้ป่วยที่ใช้ยา isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide ซึ่งเป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาวัณโรคทำให้ได้ผลการศึกษาที่ครบถ้วนของยาทั้งสามรายการ นอกจากนี้รายละเอียดของข้อมูล ได้มาจากการทบทวนข้อมูลของผู้ป่วยจากบันทึกประวัติผู้ป่วยโดยผู้วิจัย เช่น ตัวแปร ความรุนแรงของวัณโรค, ตำแหน่งของวัณโรค ซึ่งมีความถูกต้องมากกว่าการเลือกจาก ICD-10 เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าข้อมูลการวินิจฉัยโรคจากรหัส ICD-10 เกิดข้อผิดพลาดได้ ที่ผ่านมามีการศึกษาพบความผิดพลาดในการให้รหัสโรค หัตถการและการผ่าตัด มีจำนวน 327 ฉบับ คิดเป็นร้อยละ 41.39⁴⁵

การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือเป็นการศึกษาโดยการทบทวนประวัติการรักษาของผู้ป่วย ซึ่งข้อมูลบางส่วนอาจขาดหายไป เช่น น้ำหนัก ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ ทำให้ผู้ป่วยถูกคัดออกจากการศึกษา อาจจะทำให้ได้ค่าอุบัติการณ์ที่น้อยเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่เก็บข้อมูลไปข้างหน้า เช่น การศึกษาของ Charifzadeh คณะที่มีอุบัติการณ์ในการเกิดพิษต่อตับร้อยละ 27.7⁹ การเก็บข้อมูลเฉพาะผู้ป่วย นอกซึ่งผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับ จากการใช้ยาต้านวัณโรคที่รุนแรง และต้องนอนในโรงพยาบาลไม่ได้เข้าร่วม

ในการศึกษา ซึ่งอาจทำให้อุบัติการณ์ที่ได้มีค่าน้อยกว่าความเป็นจริง นอกจากนี้ในระหว่างที่ผู้ป่วยรับยาต้านวัณโรคผู้ป่วยบางรายมีการรับยาที่เคยมีรายงานการเกิดพิษต่อตับร่วมด้วยหรือมีโรคที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับร่วมด้วย ดังนั้น ความผิดปกติที่เกิดขึ้นอาจเนื่องมาจากยาอื่นที่ผู้ป่วยรับประทานหรือจากโรคอื่นก็ได้เช่นกัน ในการศึกษาที่ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับพันธุกรรมกับการเกิดพิษต่อตับ ที่ผ่านมามีการศึกษาพบว่ายีนที่แตกต่างกัน จะมีผลต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาที่แตกต่างกัน^{28, 29} นอกจากนี้การศึกษานี้ไม่มีการเก็บข้อมูลของการมี albumin ในระดับที่ต่ำซึ่งเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคเช่นกัน⁶

5.2 ข้อเสนอแนะ

ควรมีการเก็บข้อมูลของปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคเพิ่มเติม เช่น ในเรื่องของยีนที่แตกต่างกัน, ค่า albumin และควรจะเป็นการศึกษาที่มีการเก็บข้อมูลไปข้างหน้า เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ครอบคลุมมากขึ้น

การศึกษานี้เริ่มทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2554 ซึ่งตามแนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติยังกำหนดให้การให้ยาวัณโรค ยังแบ่งตามช่วงน้ำหนักผู้ป่วยที่น้ำหนักน้อยๆ ในแต่ละช่วงน้ำหนักยังมีโอกาสได้ยาที่เกินขนาดยา ท้องค์การอนามัยโลกกำหนด จึงทำการศึกษาผลของขนาดยาต้านวัณโรค เมื่อปี พ.ศ. 2556 แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ ได้เปลี่ยนแนวทางการให้ยาวัณโรค โดยให้มีการคำนวณขนาดยาตามน้ำหนักผู้ป่วยแทน ส่วนการให้ยา โดยแบ่งตามช่วงน้ำหนักได้มีการปรับปรุงใหม่ให้สอดคล้องกับขนาดยาขององค์การอนามัยโลก ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้ที่พบว่า การได้รับยา rifampicin และ pyrazinamide ในขนาดที่สูง จะทำให้เกิดพิษต่อตับได้มากขึ้น ดังนั้น การให้ผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่ถูกต้องเป็นเรื่องจำเป็นในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค เนื่องจากการเกิดพิษต่อตับ ซึ่งเป็นผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่มีความรุนแรงมีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ

บรรณานุกรม

- 1 World Health Organization 2010 Global Tuberculosis Control: WHO Report 2010 WHO/HTM/TB/2010.7. Geneva: WHO Press.
- 2 กลุ่มวัณโรค สำนักโรคเอดส์ และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กลุ่มควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข: แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ, 2556
- 3 Durand F, Jebrak G, Pessayre D, et al. Hepatotoxicity of antitubercular treatment: Rational for monitoring liver status. *Drug Saf* 1996; 15(6):394-405.
- 4 Schaberg T, Rebban K, Lode H. Risk factor for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1996; 9(10):2026-2030.
- 5 Teleman MD, Chee CB, Earnest A, et.al. Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6(8):699-705.
- 6 Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, et.al. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(7):916-919.
- 7 Yee D, Valiquette C, Pelletier M, et.al. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drug among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(11):1472-1477.
- 8 Shakya R, Rao RS, Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors. *The Ann Pharmacother* 2004; 38(6): 1074-1079.
- 9 Sharifzadeh M, Rasoulinejad M, Valipour F, et.al. Evaluation of patient-related factors associated with causality, preventability, predictability and severity of hepatotoxicity during antituberculosis [correction of antituberculosis] treatment. *Pharmacol Res* 2005; 51(4):353-358.
- 10 Tost JR, Vidal R, Caylà J, et.al. Severe hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drug in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(5): 534-540.
- 11 Marzuki OA, Fauzi ARM, Ayoub S, et.al. Prevalence and risk factor of antituberculosis drug-induced hepatitis in Malaysia. *Singapore Med J* 2008; 49(9): 688-693.
- 12 สาริณิย์ กฤติยานันต์, รุ่งเพ็ชร สกฤตบำรุงศิลป์, ศุภกิจ วงศ์วิวัฒนนุกิจ และคณะ. ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อบุคคลจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยคนไทย. *ไทยเภสัชสาร* 2545; 26(3-4):121-128.

- 13 กรรณิการ์ วิสุทธีวรรณ, สมชัย จิโรจน์วัฒน์ และชูชัย ตูลาภรณ์. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยารักษาวัณโรคในผู้ป่วยที่มารับการตรวจรักษาที่ศูนย์วัณโรคเขต 3 ชลบุรี. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก 2538; 15:263-273.
- 14 เบญจวรรณ สายพันธ์, เจริญ ชูโชติถาวร และรัตนา ชัยสุขสุวรรณ. ผลการรักษาและอาการอันไม่พึงประสงค์จากยาของการรักษาวัณโรคด้วยวิธี DOTS ในโรงพยาบาลโรคทรวงอก. วารสารโรงพยาบาลโรคทรวงอก 2543; 5(3):7-26.
- 15 วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์, ดาวรุ่ง ศิลาจำรูญ, สมเกียรติ วงษ์ทิม และคณะ. ผลข้างเคียงจากการรักษาวัณโรคโดยสูตรมาตรฐานระยะสั้น. วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต 2547; 5(1):29-33.
- 16 Thongraung W, Sittidach M, Khwansuwan P, et al. Evaluate of the physicians' approach to the diagnosis and treatment of patients with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. J Eval Clin Pract 2012; 18(6):119-125.
- 17 Singla R, Sharma SK, Mohan A, et.al. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. Indian J Med Res 2010; 132:81-86.
- 18 Fernandez-Villar A, Sopena B, Fernandez-Villar J, et.al. The influence of risk factor on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8(12):1499-505.
- 19 Ungo JR, Jones D, Ashkin D, et.al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157(6 Pt 1):1871-6.
- 20 Yimer G, Aderaye G, Amogne W, et.al. Anti-tuberculosis therapy-induced hepatotoxicity among Ethiopian HIV-positive and negative patients. PLOS ONE 2008; 3(3):e1809.
- 21 Wong WM, Wu PC, Yuen MF, et.al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. Hepatology 2000; 31(1):201-6.
- 22 Lomtadze N, Kupreishvili L, Salakaia A, et. Hepatitis C virus co-infection increases the risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity among patients with pulmonary tuberculosis. PLOS ONE 2013; 8(12):e83892.
- 23 Pande JN, Singh SP, Khilnani GC, et.al. Risk factor for hepatotoxicity from antituberculosis drug: a case-control study. Thorax 1996; 51(2):132-6.
- 24 อนนงูช อ้นพุ่ม. ขนาดของยา pyrazinamide และอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อดับ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2553; 20(3):221-231.
- 25 Ruslami R, Nijland HML, Alisjahbana B, et.al. Pharmacokinetics and tolerability of a higher rifampicin dose versus the standard dose in pulmonary tuberculosis patients. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51(7):2546-2551.

- 26 Satyaraddl A, Velpandian T, Sharma S.K, et.al. Correlation of plasma anti-tuberculosis drug level with subsequent development of hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18(2):188-195.
- 27 World Health Organization 2009 Treatment of Tuberculosis: Guidelines 4th Edn. WHO/HTM/TB/2009.420.Geneva: WHO Press.
- 28 Teixeira RLF, Morato RG, Cabello PH, et.al. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz Rio de Janeiro* 2011; 106(6):716-724.
- 29 Parkin DP, Vandenplas S, Botha FJ, et al. Trimodality of isoniazid elimination: phenotype and genotype in patients with tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(5):1717-22.
- 30 Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, et.al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise upto-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(2):192-202.
- 31 Rana SV, Pal R, Vaiphie K, et al. Effect of different oral doses of isoniazid-rifampicin in rats. *Mol Cell Biochem* 2006; 289(1-2):39-47.
- 32 Danielides IC, Constantoulskis M, Daikos GK. Hepatitis on high dose isoniazid : reintroduction of the drug in severe tuberculous meningitis. *Am J Gastroenterol* 1983; 78(6):378-80.
- 33 McCOOL KEL, Thompson GG, EL Omar E, et al. Effect of rifampicin on haem and bilirubin metabolism in man. *Br J clin Pharmac* 1978; 23(5):553-559.
- 34 Sarma GR, Immanuel C, Kailasam S, Narayana AS, Venkatesan P. Rifampin-induced release of hydrazine from isoniazid: a possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing isoniazid and rifampin. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133(6):1072-1075.
- 35 Liao Y, Peng SQ, Yan XZ et al. Metabonomic profile of urine from rats administrated with different treatment period of rifampicin. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2008; 30(6):696-702.
- 36 Shih TY, Pai CY, Yang P, et.al. A novel mechanism underlies the hepatotoxicity of pyrazinamide. *Antimicrobial agent and chemotherapy* 2013; 57(4):1,685-1,690.
- 37 กลุ่มวัณโรค สำนักโรคเอดส์ และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กลุ่มควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข: แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ, 2548.

- 38 Roy. Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individual with Glutathione S-transferase M1 “null” mutation. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2001; 16(9):1,033-1,037.
- 39 Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. *Chest* 1991; 99(2):465-471.
- 40 Chamorro JG, Castagnino JP, Musella RM, et.al. Sex, ethnicity, and slow acetylator profile are the major causes of hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(2):323-328.
- 41 Sugimoto T, Nobuhara Y, Kawano S, et.al. Trimethoprim-Sulfamethoxazole-Induced Hepatitis in Mixed Connective Tissue Disease. *International Journal of Clinical Medicine* 2011; 2:629-632.
- 42 Genald K, Elaine K, Jane M, et.al. *AHFS Drug Information*. 56: Wolters Kluwer Health. USA: 2014.
- 43 Bhatia RS, Uppal R, Malhi R, et.al. Drug interaction between rifampicin and cotrimaxazole in patients with tuberculosis. *Hum Exp Toxicol*. 1991; 10(6): 419-421.
- 44 *Drug Information Handbook (2007-2008)*. 15th Edition.
- 45 ปานทิพย์ สวัสดิ์มงคล และคณะ. ปัจจัยที่มีผลต่อความสำเร็จในการให้รหัสโรค หัตถการและการผ่าตัดของผู้ป่วยในโรงพยาบาลศิริราช. *เวชบันทึกศิริราช*. 2552; 2(3):121-130.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับผู้ป่วย

AA. ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับผู้ป่วย

aa1	Patient ID (id).....	[][][]]
aa2	เพศ (sex) 1. ชาย 2. หญิง	[]
aa3	น้ำหนัก (bw).....kg.	[][][].[]
aa4	อายุ (age).....ปี	[][]
Aa5	มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยหรือไม่ (hiv) 1. Positive 2. Negative 3. ไม่บันทึก	[]
aa6	มีการติดเชื้อ hepatitisB ก่อนเริ่มรักษาวัณโรคหรือไม่ (hepb) 1. มี 2. ไม่มี 3. ไม่บันทึก	[]
aa7	มีการติดเชื้อ hepatitisC ก่อนเริ่มรักษาวัณโรคหรือไม่ (hepc) 1. มี 2. ไม่มี 3. ไม่บันทึก	[]
aa8	มีประวัติโรคประจำตัวอื่นๆหรือไม่ (hx) 1. มี (ระบุ.....) 2. ไม่มี 3. ไม่บันทึก	[]
aa9	มีประวัติแพ้ยาหรือไม่ (adr) 1. มี (ระบุยาและอาการ.....) 2. ไม่มี 3. ไม่บันทึก	[]
aa10	การดื่มเครื่องดื่มที่มี alcohol 1. ดื่ม (.....) 2. ไม่ดื่ม 3. ไม่ทราบ	

BB. ข้อมูลวินิจฉัยของผู้ป่วย

bb1	ตำแหน่งการเกิดไวรัส (site) 1. ปอด 2. นอกปอด (ระบุตำแหน่ง.....) 3. ปอดและนอกปอด (ระบุตำแหน่ง.....)	[]
bb2	ก่อนเริ่มให้ยารักษาไวรัส ผู้ป่วยได้รับการตรวจค่าการทำงานของตับหรือไม่ 1. ไม่ตรวจ 2. ตรวจ	[]
bb3	ถ้ามีการตรวจค่าการทำงานของตับตรวจอะไร 1. SGOT 1. ไม่ตรวจ 2. ตรวจ (.....IU/L) 2. SGPT 1. ไม่ตรวจ 2. ตรวจ (.....IU/L) 3. Direct bilirubin 1. ไม่ตรวจ 2. ตรวจ (.....mg/dl) 4. Total bilirubin 1. ไม่ตรวจ 2. ตรวจ (.....mg/dl) 5. ALP 1. ไม่ตรวจ 2. ตรวจ (.....IU/L) 6. อื่นๆ (ระบุ.....)	[]
bb4	ก่อนเริ่มให้ยารักษาไวรัสมีการบันทึกว่าผู้ป่วยมีการทำงานของตับที่ผิดปกติหรือไม่ 1. มี (ระบุ.....) 2. ไม่มี	[]

CC. ข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ผู้ป่วยใช้

cc1	วันที่เริ่มให้ยารักษาวัณโรค (date1) วัน.....เดือน.....ปี.....	[]/[]/[] /] [] [] [] []
cc2	วันที่รับประทานยาวัณโรคครั้งสุดท้าย (lastdate) วัน..... เดือน.....ปี.....	[]/[]/[] /] [] [] [] []
cc3	ได้รับยาที่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับร่วมด้วยระหว่างรักษาวัณโรคหรือไม่ 1. ไม่ได้รับ 2. ได้รับ co-trimoxazole ขนาดยาที่ได้รับ.....เริ่มรับยาวันที่.....ถึงวันที่..... cefoperazone ขนาดยาที่ได้รับ.....เริ่มรับยาวันที่.....ถึงวันที่..... ceftriazone ขนาดยาที่ได้รับ.....เริ่มรับยาวันที่.....ถึงวันที่..... ciprofloxacin ขนาดยาที่ได้รับ.....เริ่มรับยาวันที่.....ถึงวันที่..... fluconazole ขนาดยาที่ได้รับ.....เริ่มรับยาวันที่.....ถึงวันที่..... ketoconazole ขนาดยาที่ได้รับ.....เริ่มรับยาวันที่.....ถึงวันที่..... ranitidine ขนาดยาที่ได้รับ.....เริ่มรับยาวันที่.....ถึงวันที่.....	[]

DD. การเกิดพิษต่อตับ

dd1	ผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับระหว่างใช้ยาด้านวัณโรคหรือไม่ 1. เกิด 2. ไม่เกิด 3. ไม่ทราบ	[]
-----	--	-----

EE ผลการรักษาวัณโรค

ee1	ผลการรักษาวัณโรค (treatment outcome) 1.ไม่มีอาการระบุนุ 2. Cure 3.Complete treatment 4. Failure 5.Died 6.Transfer out 7. Loss follow up	[]
-----	---	-----

ภาคผนวก ข

แบบบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับ

แบบเก็บข้อมูลชุดที่ 2 ข้อมูลของผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับ

XX ข้อมูลการเกิดพิษต่อตับ

xx1	วันที่เกิดพิษต่อตับ (hepdate) วันที่.....เดือน.....ปี.....	[] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []
xx2	ค่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติคือ 1.SGOT (.....IU/L) 2.SGPT (.....IU/L) 3.Direct bilirubin (.....mg/dl) 4.Total bilirubin (.....mg/dl) 5. อื่นๆ (ระบุ.....)	
xx3	ผู้ป่วยมีอาการตัวเหลืองตาเหลืองหรือไม่ (jaundice) 1. มี 2. ไม่มี 3. ไม่บันทึก	[]
xx4	ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้อาเจียนหรือไม่ (nv) 1. มี 2. ไม่มี 3. ไม่บันทึก	[]
xx5	ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องหรือไม่ (abdo) 1. มี 2. ไม่มี 3. ไม่บันทึก	[]
xx6	ผู้ป่วยมีอาการเบื่ออาหารหรือไม่ (anore) 1. มี 2. ไม่มี 3. ไม่บันทึก	[]

ภาคผนวก ค

แบบบันทึกข้อมูลการใช้ยาต้านไวรัสและค่าการทำงานของตับ

แบบเก็บข้อมูลชุดที่ 3 ข้อมูลการใช้ยาต้านไวรัสและผลตรวจค่าการทำงานของตับ

วันที่	ขนาดยาต้านไวรัสโรคที่ผู้ป่วยได้รับ (mg/day)							Liver function test (LFT)					อื่นๆ	
	H	R	Z	E	O	S	ยาอื่นๆ	SGOT (IU/L)	SGPT (IU/L)	D.bilirubin (mg/dl)	T.bilirubin (mg/dl)	ALP (IU/L)		

ภาคผนวก ง

เอกสารรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรม



EC: 55-137-19-2-3

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
 ตำบลคองหงส์ อำเภอหาดใหญ่
 จังหวัดสงขลา 90110

หนังสือรับรองนี้ให้ไว้เพื่อแสดงว่า

- โครงการวิจัยเรื่อง : ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยาต้านวัณโรคและการเกิดพิษต่อตับระหว่างการ
 รักษาวัณโรค
 (Association between dosage of antituberculosis drugs and hepatotoxicity
 during tuberculosis treatment)
- หัวหน้าโครงการ : นางสาวอรุมา ปาลคะเชนทร์
- ภาควิชา/คณะ : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ได้ผ่านการพิจารณาและได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการอนุกรรมการจริยธรรมด้านวิจัย
 เกี่ยวกับบริบาลผู้ป่วย สิ่งส่งตรวจ และสังคมศาสตร์ ของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ แล้ว

ให้ไว้ ณ วันที่ 22 กุมภาพันธ์ 2555

.....ประธานอนุกรรมการ
 (รองศาสตราจารย์นายแพทย์วีระพล จันทร์ดียิ่ง)
 รองคณบดีฝ่ายวิจัย

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ สกุล นางสาวอรสุมา ปาลคะเชนทร์
 รหัสประจำตัวนักศึกษา 5310720016
 วุฒิการศึกษา
 วุฒิ ชื่อสถาบัน ปีที่สำเร็จการศึกษา
 เกษัตริศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ 2546

ทุนการศึกษา (ที่ได้รับระหว่างการศึกษ)

- ทุนสนับสนุนการศึกษา ประจำปีการศึกษา 2553 ประเภทค่าธรรมเนียมการศึกษา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
- ทุนสนับสนุนการศึกษา ประจำปีการศึกษา 2554 ประเภทค่าธรรมเนียมการศึกษา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ตำแหน่งและสถานที่ทำงาน

เภสัชกรระดับชำนาญการ ฝ่ายเภสัชกรรม กลุ่มงานเทคนิคบริการ
 โรงพยาบาลพนม จังหวัดสุราษฎร์ธานี

การตีพิมพ์เผยแพร่ผลงาน

อรสุมา ปาลคะเชนทร์, วิลาวัลย์ ทองเรือง. การเกิดพิษต่อตับระหว่างการรักษาวัณโรค: อุบัติการณ์ และลักษณะทางคลินิก. ใน: โครงการประชุมวิชาการบัณฑิตศึกษาระดับชาติและนานาชาติ ครั้งที่ 4: การศึกษาเชิงสร้างสรรค์. วันที่ 22-23 พฤษภาคม 2557 ณ ศูนย์มานุษยวิทยาสิรินธร เขตตลิ่งชัน กรุงเทพมหานคร.