



อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค
Hepatotoxicity of Antituberculous Drugs: Incidence and Risk Factors

ภาณุมาศ ภูมาศ
Panumart Phumart

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of
Master of Pharmacy in Clinical Pharmacy
Prince of Songkla University**

2552

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ชื่อวิทยานิพนธ์ อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านไวรัส โรค
ผู้เขียน นายภาณุมาศ ภูมาศ
สาขาวิชา เกษัชกรรมคลินิก

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

คณะกรรมการสอบ

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุทธิพร ภัทรชยากุล)

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ปวีณา สนธิสมบัติ)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุทธิพร ภัทรชยากุล)

.....
(รองศาสตราจารย์ ดร.ฉวีวรรณ รัตนจามิตร)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พญ.วิไลวรรณ วิริยะไชโย)

.....
(แพทย์หญิง ดร.เพชรวรรณ พึ่งรัมย์)

.....กรรมการ
(แพทย์หญิงวรางคณา ฤทธิรักษ์)

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พญ.วิไลวรรณ วิริยะไชโย)

.....กรรมการ
(ดร.วิลาวัลย์ ทองเรือง)

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยนี้เป็น
ส่วนหนึ่งของการศึกษา ตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

.....
(รองศาสตราจารย์ ดร.เกริกชัย ทองหนู)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ชื่อวิทยานิพนธ์	อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค
ผู้เขียน	นายภาณุมาศ ภูมาศ
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
ปีการศึกษา	2551

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับยาต้านวัณโรคสูตรยาระยะสั้น โดยทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ ถึง 31 ธันวาคม 2549 เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาได้แก่ เป็นผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรค ได้รับยาต้านวัณโรคสูตรยาระยะสั้น และมีการตรวจค่าการทำงานของตับก่อนได้รับยาต้านวัณโรค สำหรับเกณฑ์ในการตัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาคือ เป็นผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา เคยได้รับยาต้านวัณโรคมาก่อน และผู้ป่วยถูกส่งตัวไปรักษาที่โรงพยาบาลอื่นหลังได้รับยาต้านวัณโรค มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 156 ราย พบว่ามีผู้ป่วยเกิดตับอักเสบขึ้นภายหลังจากได้รับยาต้านวัณโรค 7 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ของตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคเท่ากับร้อยละ 4.83

ปัจจัยเสี่ยงต่างๆที่นำมาทำการวิเคราะห์ในการศึกษาครั้งนี้ได้แก่ อายุมากกว่า 35 ปี อายุมากกว่า 45 ปี เพศหญิง ภาวะทุพโภชนาการ การมีระดับของ albumin ในเลือดน้อยกว่า 3.5 g/dL การรับประทานแอลกอฮอล์ การมีโรคอื่นร่วม การเป็นวัณโรคที่ปอด และการติดเชื้อ HIV โดยไม่พบว่ามีปัจจัยใดเป็นปัจจัยเสี่ยงในการทำให้เกิดตับอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบหลังได้รับยาต้านวัณโรคเฉลี่ย 38 ± 23 วัน ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยาซ้ำทุกราย ผู้ป่วยที่ได้รับยาซ้ำทั้งสามชนิดคือ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide จำนวน 3 ราย ผู้ป่วยที่เหลือได้รับยาซ้ำเฉพาะ isoniazid และ rifampicin ซึ่งผู้ป่วยสามารถกลับมาใช้ยาต้านวัณโรคในสูตรยาระยะสั้นได้จนครบเวลาการรักษา

อุบัติการณ์ของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค สอดคล้องกับการศึกษาในไทยก่อนหน้านี้ที่มีรูปแบบใกล้เคียงกัน โดยไม่พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงใดที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบพบว่าการใช้ยาซ้ำมีความปลอดภัยและผู้ป่วยไม่เกิดตับอักเสบอีก

Thesis Title Hepatotoxicity of antituberculous drugs: incidence and risk factors
Author Mr.Panumart Phumart
Major Program Clinical Pharmacy
Academic Year 2008

ABSTRACT

The purpose of this study was to determine incidence and risk factors of hepatotoxicity among new case tuberculosis patients who were on short course antituberculous drug regimen. This prospective study was done at Songklanagarind hospital during February 1 – December 31, 2006. The inclusion criteria were patients over 18 years old, diagnosed as tuberculosis, received short course antituberculous drug regimen and had baseline liver function test. Exclusion criteria were the patients who were not consented to the study, experienced antituberculous drugs in the past and referred to another hospital.

Of 156 tuberculosis patients included in this study, 7 cases experienced antituberculous drug induced hepatitis. The incidence of hepatitis secondary to antituberculous drugs was 4.83%.

Risk factors of hepatotoxicity from antituberculous drugs evaluated in this study including; age > 35 or 45 years, gender, malnutrition, alcohol consumption, concomitant diseases, site of infection, HIV infection and low level of serum albumin (less than 3.5 g/dL). Results did not show statistically significant relationship between risk factors and hepatitis incidence.

The average onset time of hepatotoxicity was 38 ± 23 days. All hepatitis cases were rechallenged with antituberculous drugs. 3 patients were given isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. The remainders were rechallenged with only isoniazid and rifampicin. After antituberculous drugs rechallenged, no patients showed the recurrent of hepatitis.

Incidence of hepatitis from antituberculous drugs in this study was consistent with previous studies in Thailand. No significant risk factors of hepatitis from antituberculous drugs were found. All hepatitis cases were safely rechallenged with antituberculous drugs.

กิตติกรรมประกาศ

การจัดทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ได้ด้วยดี เนื่องจากได้รับความอนุเคราะห์จากบุคคลหลาย ๆ ฝ่าย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุทธิพร ภัทรชยากุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ที่กรุณาให้คำชี้แนะ ตรวจสอบความถูกต้อง ตลอดจนให้เงินความช่วยเหลือต่าง ๆ ในการวิจัยอย่างมาก ขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ได้แก่ รองศาสตราจารย์ ดร.ฉวีวรรณ รัตนจามิตร แพทย์หญิง ดร.เพชรวรรณ พึ่งรัมย์ และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พญ.วิไลวรรณ วิริยะไชโย ที่กรุณาให้คำแนะนำปรึกษา และตรวจแก้ไขในการทำวิจัยในครั้งนี้ รวมทั้งขอขอบพระคุณคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่านที่ให้คำแนะนำในการแก้ไขวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

ขอขอบพระคุณ ภก.ธวัช โอวาทพารพร หัวหน้างานบริการจ่ายยา และ ญญ.เปญจมาภรณ์ อภิรมย์รักษ์ หัวหน้าฝ่ายผลิต ฝ่ายเภสัชกรรมโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรค รวมถึงขอบคุณเภสัชกรและเจ้าหน้าที่ของโรงพยาบาลทุกท่านที่ช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในระหว่างการเก็บข้อมูลครั้งนี้

ขอบคุณ ญญ.ดวงกมล ศักดิ์เลิศสกุล ที่ช่วยตรวจสอบความเรียบร้อยของการจัดรูปแบบวิทยานิพนธ์ และขอบคุณสำหรับกำลังใจและมิตรภาพจากเพื่อน ๆ ทุกคนที่คอยให้ความช่วยเหลือและให้กำลังใจแก่ข้าพเจ้าเสมอมา

ท้ายที่สุดขอขอบพระคุณบุคคลในครอบครัวของข้าพเจ้าทุกคน และบุคคลอื่น ๆ ที่มีได้กล่าวนามไว้ ณ ที่นี้ ที่ให้ความช่วยเหลือ สนับสนุน และให้กำลังใจตลอดมาทำให้ผ่านพ้นอุปสรรคต่าง ๆ จนทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จด้วยดี

ภาณุมาศ ภูมาศ

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	(3)
Abstract	(4)
กิตติกรรมประกาศ	(5)
สารบัญ	(6)
รายการตาราง	(9)
รายการรูปภาพ	(10)
ตัวย่อและสัญลักษณ์	(11)
บทที่	
1. บทนำ	1
1.1 ปัญหาและความเป็นมาของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการศึกษา	3
1.3 ความสำคัญและประโยชน์	3
1.4 ขอบเขตของการวิจัย	3
1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ	4
2. ทบทวนวรรณกรรม	6
2.1 แนวทางการรักษาวัณโรค	6
2.2 กลไกการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค	8
2.2.1 กลไกการเกิดพิษต่อตับจาก isoniazid	8
2.2.2 กลไกการเกิดพิษต่อตับจาก rifampicin	10
2.2.3 กลไกการเกิดพิษต่อตับจาก pyrazinamide	10
2.3 อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค	11
2.3.1 อุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค	11
2.3.2 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค	16
2.4 การแก้ไขภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค	26

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
3. วิธีการวิจัย	30
3.1 รูปแบบการวิจัย	30
3.2 กลุ่มตัวอย่าง	30
3.2.1 เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างเข้าสู่การศึกษา	30
3.2.3 เกณฑ์ในการตัดกลุ่มตัวอย่างจากการศึกษา	31
3.3 ขนาดตัวอย่าง	31
3.4 วิธีดำเนินการวิจัย	31
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล	34
4. ผลการศึกษาและอภิปรายผลการศึกษา	39
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการ	39
4.2 อุบัติการณ์ของตับอักเสบจากยาต้านไวรัสโรค	45
4.3 ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค	49
4.4 การให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบภายหลังจากรับยาต้านไวรัสโรค	51
5. สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ	60
5.1 สรุปผลการศึกษา	60
5.1.1 อุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านไวรัสโรค	60
5.1.2 ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านไวรัสโรค	60
3.2.3 การให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบ	60
5.2 จุดเด่นของการศึกษา	61
5.3 ข้อจำกัดของการศึกษา	61
5.3 การนำข้อมูลมาใช้ทางคลินิก	61
5.3 ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยเพิ่มเติม	62
บรรณานุกรม	63
ภาคผนวก	68
ก ใบเชิญชวน	69
ข ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย	71
ค เอกสารรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมวิจัยในคน	72

สารบัญ (ต่อ)

ค แบบเก็บข้อมูลการวิจัย	74
ง Naranjo's algorithm	79
ประวัติผู้เขียน	82

รายการตาราง

ตารางที่	หน้า	
2.1	สูตรยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรค	7
2.2	สรุปการศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในไทย	15
2.3	แนวทางการให้ยาต้านวัณโรคซ้ำในกรณีผู้ป่วยเกิดตับอักเสบ ตามคำแนะนำของกระทรวงสาธารณสุข	28
2.4	แนวทางการให้ยาต้านวัณโรคซ้ำในกรณีผู้ป่วยเกิดตับอักเสบ ตามคำแนะนำของ Joint Tuberculosis Committee of The British Thoracic Society	28
2.5	แนวทางการให้ยาต้านวัณโรคซ้ำในกรณีผู้ป่วยเกิดตับอักเสบ ตามการศึกษาของวิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์ และคณะ	29
3.1	สถิติที่ใช้ในการทดสอบของการศึกษา	34
4.1	สาเหตุที่ตัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา	41
4.2	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา	43
4.3	ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค	50
4.4	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบ	56
4.5	แสดงข้อมูลเวลาที่เกิดตับอักเสบ ค่าเอนไซม์ตับก่อนได้รับยา และค่าเอนไซม์ตับสูงสุดของผู้ป่วย รวมทั้งการให้ยาซ้ำ	57

รายการรูปภาพ

รูปภาพที่	หน้า	
2.1	กระบวนการเปลี่ยนแปลงยาและกลไกการเกิดพิษต่อตับจาก isoniazid	9
2.2	แนวทางการให้ยาฆ่าตามคำแนะนำของสมาคมโรคทรวงอกแห่งสหรัฐอเมริกา	27
3.1	แผนภาพขั้นตอนการวิจัย	36
3.2	แนวทางการให้ยาฆ่าในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในช่วง 2 เดือนแรกของการรักษา	37
3.3	แนวทางการให้ยาฆ่าในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในช่วงหลังจาก 2 เดือนแรกของการรักษา	38
4.1	แผนภาพแสดงการศึกษา	40

ตัวย่อและสัญลักษณ์

ADA	= adenosine deaminase activity
ADRs	= adverse drug reactions
AFBs	= acid fast bacilli smear
ALT	= alanine aminotransaminase
AST	= aspartate aminotransaminase
BMI	= body mass index
CI	= confidence interval
E	= ethambutol
H	= isoniazid
HBsAg	= hepatitis B surface antigen
HLA	= human leukocyte antigen
LFT	= liver function test
HIV	= human immunodeficiency virus
MDR-TB	= multi drug resistant tuberculosis
R	= rifampicin
TB	= tuberculosis
UNL	= upper normal limit
WHO	= world health organization
Z	= pyrazinamide

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ปัญหาและความเป็นมาของปัญหา

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่นับเป็นปัญหาสำคัญทางการสาธารณสุขของไทย จากรายงานขององค์การอนามัยโลก พบว่าประเทศไทยเป็นประเทศที่มีการระบาดของวัณโรคสูง (high burden country) ในปี 2006 ไทยมีจำนวนผู้ป่วยวัณโรคคิดเป็นลำดับที่ 17 ของโลก มีอุบัติการณ์ของวัณโรคเท่ากับ 142 รายต่อประชากร 100,000 คนต่อปี โดยมีความชุกของวัณโรคเท่ากับ 192 รายต่อประชากร 100,000 คน มีอัตราผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากวัณโรคเป็นจำนวน 20 คน ต่อประชากร 100,000 คน ในปี 2007 อุตการณ์ของวัณโรคยังคงเท่ากับ 142 รายต่อประชากร 100,000 คนต่อปี และความชุกของวัณโรคเท่ากับ 192 รายต่อประชากร 100,000 คน มีอัตราผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากวัณโรคเป็นจำนวน 21 รายต่อประชากร 100,000 คนต่อปี ซึ่งแนวโน้มอุบัติการณ์ของวัณโรคมีการเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องมาตั้งแต่ปี 1998 - 2006 โดยสาเหตุที่จำนวนของผู้ป่วยวัณโรคในประเทศไทยมีจำนวนมากขึ้น คาดว่าจะเป็นผลมาจากการที่มีการระบาดของการติดเชื้อ HIV (human immunodeficiency virus) และการที่มีเชื้อวัณโรคคือยาหลายขนาน (multi-drug resistant tuberculosis; MDR-TB) เพิ่มขึ้น (World Health Organization, 2008; World Health Organization, 2009)

แนวทางการรักษาวัณโรคในปัจจุบัน สำหรับผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรค หากไม่มีความผิดปกติอื่น จะทำการรักษาโดยการให้ยาต้านวัณโรคที่เป็นสูตรระยะสั้น (short-course regimen) ซึ่งจะให้ยาในการรักษาในช่วง 2 เดือนแรกทั้งหมด 4 ชนิด ได้แก่ isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z) และ ethambutol (E) เมื่อทำการรักษาจนครบ 2 เดือนแล้ว จะให้การรักษาต่อโดยการให้ยา isoniazid และ rifampicin เป็นเวลานาน 4 เดือน รวม 182 วัน (Blumberg, et al., 2003; World Health Organization, 2004) จากแบบแผนการรักษาดังกล่าว จะเห็นว่าผู้ป่วยวัณโรคจำเป็นที่จะต้องรับประทานยาติดต่อกันเป็นระยะเวลานานถึง 6 เดือน และต้องรับประทานยาร่วมกันหลายชนิด จึงก่อให้เกิดปัญหาเกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interactions) การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้นจากการใช้ยา (adverse drug reactions) รวมทั้งปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยวัณโรค

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จากการใช้ยาต้านวัณโรคนับเป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดใช้ยา หรือเปลี่ยนแบบแผนการรักษาเป็นรูปแบบอื่น ซึ่งมีความยุ่งยากในการใช้ยามากกว่าการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคสูตรยาระยะสั้น โดยยาต้านวัณโรคทั้ง 4 ชนิดดังกล่าวทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้หลายอย่าง (World Health Organization, 2004) เช่น

isoniazid: ทำให้เกิดผื่นแพ้ยา ตับอักเสบ ชาตามปลายมือปลายเท้าจากการขาดวิตามิน B6 (peripheral neuropathy) ภาวะ lupus like syndrome ภาวะทางจิตประสาท ชัก และ เกิดสิ่ว

rifampicin: ทำให้เกิด flu-like syndrome ตับอักเสบ ผื่นแพ้

pyrazinamide: ทำให้เกิดอาการทางระบบทางเดินอาหาร ตับอักเสบ ระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้น ข้ออักเสบ และผื่นแพ้

ethambutol: ทำให้เกิด optic neuritis สับสน ผื่นคัน และปวดข้อ

การเกิดภาวะเป็นพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรค มักพบการเกิดตับอักเสบ (hepatitis) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งอาจมีความรุนแรงจนทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตได้หากไม่ได้รับการแก้ไขที่ถูกต้องและทันเวลา โดยยาที่อาจจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการดังกล่าวในผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาต้านวัณโรคที่เป็นสูตรยามาตรฐานระยะสั้นมีถึง 3 ชนิด ได้แก่ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide ทำให้มีความยุ่งยากในการปรับเปลี่ยนยาที่ใช้ในการรักษา การหยุดยาและการให้ยาซ้ำเพื่อรักษาวัณโรคให้หายขาด โดยที่ผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์จากยาน้อยที่สุด (Durand, et al., 1996; Sharma, 2004; Saukkonen, et al., 2006)

จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะเป็นพิษต่อดับในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคเท่ากับร้อยละ 1.24 ถึงร้อยละ 27.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด แต่การศึกษาเพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อดับในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคดังกล่าว ส่วนใหญ่มักจะเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) และไม่ได้มีการให้ยาซ้ำ เพื่อหาอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อดับของยาแต่ละชนิดอย่างแท้จริง นอกจากนี้การศึกษาลูกส่วนใหญ่ที่มีการให้ยาซ้ำมักจะเป็นการศึกษาในต่างประเทศ ซึ่งอาจมีความแตกต่างของปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษต่อดับในไทย ทำให้มีข้อมูลสนับสนุนไม่เพียงพอในการกำหนดแนวทางการให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อดับ จากการใช้ยาต้านวัณโรคในประเทศไทย

ครั้งนี้จึงได้ทำการศึกษาเพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยง ของอาการไม่พึงประสงค์ต่อดับจากการใช้ยาต้านวัณโรค โดยทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) และมีการกำหนดแนวทางให้ผู้ป่วยได้รับยาซ้ำในกรณีที่เกิดพิษต่อดับขึ้น ทำการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยวัณโรคที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ เพื่อนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษา มา

วิเคราะห์พร้อมทั้งใช้เป็นแนวทางในการป้องกัน เฝ้าระวัง และเป็นแนวทางในการแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น โดยเฉพาะการให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค ซึ่งจะก่อให้เกิดประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก

1. เพื่อหาอุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค

วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค

1.3 ความสำคัญและประโยชน์

- 1.3.1 ทราบถึงอุบัติการณ์ และปัจจัยเสี่ยงของความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค เพื่อใช้เป็นแนวทางในการป้องกัน และเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค รวมทั้งเป็นแนวทางการให้ยาซ้ำ (rechallenge) ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษต่อตับจากการได้รับยาต้านวัณโรค
- 1.3.2 เป็นแนวทางในการดำเนินงาน สำหรับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยาต้านวัณโรค โดยแพทย์และเภสัชกร

1.4 ขอบเขตของการวิจัย

หาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเป็นพิษต่อตับ ในผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับยาต้านวัณโรค สูตรระยะสั้น โดยทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า และทำการติดตามภาวะเป็นพิษต่อตับที่เกิดขึ้น ใช้การสอบถามถึงอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย และการติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อประเมินการทำงานของตับ ซึ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบจะมีการหยุดยา และให้ยาซ้ำเพื่อประเมินความเป็นไปได้ของชนิดยาต้านวัณโรค ที่ก่อให้เกิดภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยแต่ละราย

1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ

- 1.5.1 **ผู้ป่วยวัณโรค** หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นวัณโรคโดย
- ตรวจพบเชื้อวัณโรคจากเสมหะหรือ bronchoalveolar lavage โดยวิธี acid fast bacilli smear (AFBs) หรือการเพาะเชื้อแล้วพบเชื้อวัณโรค และหรือ สิ่งส่งตรวจอื่นที่มีหลักฐานยืนยันว่าพบเชื้อวัณโรค (World Health Organization, 2004)
 - ไม่พบเชื้อในเสมหะแต่มีผลภาพถ่ายรังสีทรวงอกที่สอดคล้องกับวัณโรค ปอด โดยผู้ป่วยมีผลตอบสนองดีจากการได้รับการรักษาวัณโรคและ วิเคราะห์แล้วเป็นผลจากการรักษาด้วยยาต้านวัณโรค (World Health Organization, 2004)
 - ผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่มีผลการตรวจ AFB ในเสมหะยืนยันว่าเป็นวัณโรค แต่ อาการทางคลินิกและผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อ หรือผลการ ตรวจอย่างอื่น เช่น adenosine deaminase activity (ADA) > 50 IU ทั้งนี้ ผู้ป่วยมีการตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาต้านวัณโรค (Greco, et.al., 2003)
- 1.5.2 **ยาต้านวัณโรค** หมายถึง ยาต้านวัณโรคในสูตรยาระยะสั้น (short course regimen) ซึ่งจะใช้ยาในการรักษาในช่วง 2 เดือนแรกทั้งหมด 4 ชนิด ได้แก่ isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol เมื่อทำการรักษาจนครบ 2 เดือนแล้ว จะให้การรักษาต่อโดยการให้ยา isoniazid และ rifampicin เป็นเวลานาน 4 เดือน (World Health Organization, 2004)
- 1.5.3 **การเกิดพิษต่อตับ (hepatotoxicity)** หมายถึง การเกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยา ต้านวัณโรค โดยแบ่งออกเป็น
- Hepatitis หมายถึง ผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของ AST (aspartate aminotransferase) หรือ ALT (alanine aminotransferase) มากกว่า 3 เท่า ของค่าบนของค่าปกติ (upper normal limit; UNL) ร่วมกับมีอาการแสดง ของภาวะตับอักเสบ หรือมีค่า AST หรือ ALT เพิ่มขึ้นมากกว่า 5 เท่าของ

UNL โดยไม่มีอาการแสดงของภาวะตับอักเสบ (Blumberg, et al., 2003; Saukkonen, et al., 2006)

- Cholestasis หมายถึง ผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของระดับ total bilirubin ในเลือดมากกว่า 2 เท่าของ UNL โดยไม่มีการเพิ่มขึ้นของ AST/ALT (Joint Tuberculosis Committee of The British Thoracic Society, 1998)

- 1.5.4 **ภาวะตับอักเสบรุนแรง (fulminant hepatitis)** หมายถึง การที่ผู้ป่วยตับอักเสบที่เกิดภาวะดีซ่าน (jaundice) ร่วมกับ encephalopathy หรือมีค่า prothrombin time ผิดปกติมากกว่าร้อยละ 50 ของค่าปกติ (World Health Organization, 2004)
- 1.5.5 **ภาวะโภชนาการ** พิจารณาจากค่า BMI (body mass index) และระดับ albumin ในเลือดเป็นหลัก โดยในผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการคือผู้ป่วยที่มีค่า BMI น้อยกว่า 18 กิโลกรัมต่อตารางเมตรหรือมีระดับ albumin ในเลือดน้อยกว่า 3.5 g/dL และผู้ป่วยที่มีภาวะโภชนาการปกติคือผู้ป่วยที่มีค่า BMI มากกว่า 18 กิโลกรัมต่อตารางเมตรหรือมีระดับ albumin ในเลือดมากกว่า 3.5 g/dL (Shakya, et al., 2004)
- 1.5.6 **การประเมินปริมาณแอลกอฮอล์ที่ผู้ป่วยได้รับ** ที่อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดพิษต่อตับ โดยคำนวณเป็นปริมาณแอลกอฮอล์โดยเฉลี่ยทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน ในรูปของเอธานอล ในช่วงระยะเวลาหนึ่งปีก่อนได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสโรค โดยจะทำการแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม (Sharma, et.al., 2002) คือ
1. ผู้ป่วยที่ได้รับแอลกอฮอล์ในปริมาณสูง คือผู้ป่วยที่ได้รับเอธานอลมากกว่า 48 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลาติดต่อกันมากกว่า 1 ปี
 2. ผู้ป่วยที่ได้รับแอลกอฮอล์ในปริมาณต่ำ คือผู้ป่วยที่ได้รับเอธานอลน้อยกว่า 48 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลาติดต่อกันมากกว่า 1 ปี หรือผู้ป่วยที่ได้รับเอธานอลมากกว่า 48 กรัมต่อวันเป็นระยะเวลาติดต่อกันน้อยกว่า 1 ปี
 3. ผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติได้รับแอลกอฮอล์ หรือผู้ป่วยที่ไม่ได้รับแอลกอฮอล์เป็นเวลานานกว่า 1 ปี

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

ในการศึกษารุ่นนี้เป็นการหาอุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค รวมถึงหาปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลให้เกิดความเป็นพิษต่อตับ โดยได้ทำการทบทวนวรรณกรรมในเรื่องที่มีความเกี่ยวข้องกับวัตถุประสงค์ของการศึกษา ในหัวข้อดังต่อไปนี้

- 2.1 การรักษาวัณโรค
- 2.2 กลไกในการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
- 2.3 อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
- 2.4 การป้องกันและแก้ไขภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรค

2.1 การรักษาวัณโรค

การรักษาวัณโรคตามแนวทางของ WHO และ กระทรวงสาธารณสุขของไทย ได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม โดยมีการกำหนดสูตรยาที่เป็นมาตรฐานเพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม ซึ่งในผู้ป่วยรายใหม่ (new cases) สูตรของยาต้านวัณโรคที่ใช้ในการรักษาได้แก่ intensive phase ซึ่งประกอบไปด้วย isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol นาน 2 เดือน แล้วตามด้วยการให้ยา isoniazid และ rifampicin อีกเป็นระยะเวลานาน 4 เดือน ดังแสดงในตารางที่ 2.1 (World Health Organization, 2004; กระทรวงสาธารณสุข กรมควบคุมโรคติดต่อ, 2545) ซึ่งมีความเหมือนกับสูตรยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรค ตามคำแนะนำของสมาคมโรคทรวงอกแห่งสหรัฐอเมริกา ที่แนะนำให้ใช้สูตรยาที่ประกอบด้วย isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol นาน 8 สัปดาห์ (56 doses) แล้วตามด้วยการให้ยา isoniazid และ rifampicin อีกเป็นระยะเวลานาน 18 สัปดาห์ (126 doses) ในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่มีความผิดปกติที่ต้องระวังในการใช้ยาต้านวัณโรค (Blumberg, et al., 2003)

ตารางที่ 2.1 สูตรยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคตามแนวทางของ WHO และ กระทรวงสาธารณสุข (World Health Organization, 2004)

TB diagnostic category	TB patients	TB treatment regimens*	
		preferred	optional
I	new smear positive; new smear-negative pulmonary TB with extensive parenchymal involvements; concomitants of HIV or severe forms of extra-pulmonary TB	2 HRZE/ 4HR or 2 HRZE/ 4(HR) ₃	2 (HRZE) ₃ / 4(HR) ₃ or 2 HRZE/ 6HE
II	previously treated sputum smear-positive PTB: - relapse - treatment after default	2 HRZES/ 1HRZE/ 5 HRE	2 (HRZES) ₃ / 1(HRZE) ₃ / 5(HRE) ₃
	- treatment failure of category I	specially designed standardized or individualized regimens	
III	new smear-negative pulmonary TB (other than in category I) and less severe forms of extra-pulmonary TB	2 HRZE/ 4HR or 2 HRZE/ 4(HR) ₃	2 (HRZE) ₃ / 4(HR) ₃ or 2 HRZE/ 6HE
IV	chronic (still sputum-positive after supervised re-treatment); proven or suspected MDR TB cases	specially designed standardized or individualized regimens	

* ตัวเลขที่แสดงในสูตรยาหมายถึงระยะเวลาในการรักษา (เดือน) ส่วนตัวเลขที่ห้อยต่อท้ายสูตรยา แสดงความถี่ในการรับประทานยา (วันต่อสัปดาห์) ในกรณีที่ไม่แสดง หมายถึง การรับประทานยา ทุกวัน

2.2 กลไกในการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reactions; ADR) สามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิดคือ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immunological ADRs) หรือการแพ้ยา (drug allergy) และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ไม่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (non-immunological ADRs) (Riedl, et.al., 2003)

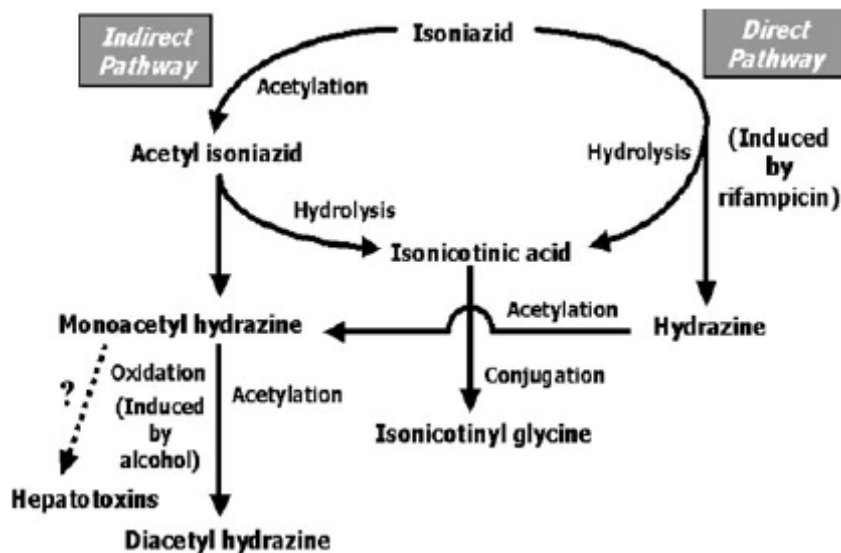
การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคยังมีหลายส่วนที่ขาดความชัดเจน โดยพบว่าแม้การเกิดพิษจากยาต้านวัณโรคจะมีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ (dose dependent) แต่ยังไม่พบที่มีความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาในเลือดกับความเป็นพิษต่อตับที่เกิดขึ้น นอกจากนี้การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ยังอาจเกิดผ่าน hypersensitivity reaction ได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการตับอักเสบ ร่วมกับผื่นผิวหนัง ไข้ ปวดตามข้อ และมีภาวะ eosinophilia (Yew, et al., 2006)

กลไกการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคน่าจะเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ lipid peroxidation ซึ่งทำให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ตับ (Saukkonen, et al., 2006; Yew, et al., 2006) โดยรูปแบบการเกิดความเป็นพิษต่อตับที่พบแบ่งได้เป็น 2 แบบคือ แบบแรก จะมีการเพิ่มขึ้นของระดับ AST หรือ ALT โดยมักจะพบภายใน 15 วันแรกของการรักษา คาดว่าเกิดขึ้นจากการได้รับ isoniazid ซึ่งมี toxic metabolite ที่เป็นพิษต่อเซลล์ตับร่วมกับการได้รับ rifampicin ที่กระตุ้นการทำงานของ cytochrome P450 ทำให้ระดับของ toxic metabolite จาก isoniazid เพิ่มขึ้น การเกิดความเป็นพิษต่อตับซึ่งคาดว่าเกิดจาก toxic metabolite ของ isoniazid นี้ จะมีพยากรณ์โรคดี ส่วนรูปแบบความเป็นพิษต่อตับแบบที่สอง มีการเพิ่มขึ้นของระดับ AST หรือ ALT ภายหลังการรักษาอย่างน้อย 1 เดือน คาดว่าเกิดจากความเป็นพิษของ pyrazinamide โดยการเกิดความเป็นพิษต่อตับชนิดนี้พบว่าผู้ป่วยจะมีพยากรณ์โรคไม่ดี (Durand, et al., 1996)

2.2.1 กลไกในการเกิดพิษต่อตับจาก isoniazid

การเกิดพิษต่อตับจาก isoniazid คาดว่าเกิดจาก toxic metabolite ที่เกิดขึ้นโดยกระบวนการ oxidation ผ่าน cytochrome P450 (Durand, et al., 1996) กระบวนการเปลี่ยนแปลง ภายหลังได้รับ isoniazid เข้าสู่ร่างกายจะเกิดขึ้น โดย isoniazid จะถูก acetylation โดยเอนไซม์ N-acetyl transferase 2 ได้เป็น acetyl isoniazid ซึ่งส่วนใหญ่จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น monoacetyl hydrazine ก่อนที่ monoacetyl hydrazine ส่วนใหญ่จะถูกเปลี่ยนแปลงผ่านกระบวนการ acetylation เป็น diacetyl hydrazine ซึ่งเป็นสารไม่มีพิษ และบางส่วนถูกเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการ oxidation ผ่าน cytochrome P450 ได้เป็นสารที่มีพิษต่อตับ (Durand, et al., 1996; Saukkonen, et al., 2006; Yew, et al., 2006) แสดงในรูปที่ 2.1

รูปที่ 2.1 กลไกในการเกิดพิษต่อตับจาก isoniazid (Yew, et al., 2006)



จากการที่สารที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับดังกล่าวเกิดขึ้นผ่าน cytochrome P450 ได้มีการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มีเป็น slow acetylator และมีลักษณะฟีโนไทป์ของ cytochrome P450 ชนิด homozygous cytochrome P450 2E c1/c1 ซึ่งมีการทำงานของ cytochrome P450 มากกว่าปกติ จะมีอุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับภายหลังจากการใช้ยาด้านวัณโรคสูงกว่ากลุ่มอื่น เนื่องจากการเปลี่ยนแปลง monoacetyl hydrazine ไปเป็น toxic metabolite ได้เร็วกว่าการเปลี่ยนเป็น diacetyl hydrazine (Saukkonen, et al., 2006)

การเกิดพิษต่อตับในกรณีที่ได้รับ isoniazid ร่วมกับ rifampicin คาดว่าน่าจะเกิดจากการทำให้ระดับของ monoacetyl hydrazine เพิ่มสูงขึ้น โดยผ่านกระบวนการ enzyme induction ในกระบวนการ hydrolysis (direct pathway) (รูปที่ 2.1) ซึ่งการเพิ่มขึ้นของระดับ monoacetyl hydrazine ดังกล่าว จะมีความสำคัญมากในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น slow acetylator phenotype และ intermediated acetylator phenotype เนื่องจากในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว จะสามารถเปลี่ยน monoacetyl hydrazine ให้เป็น diacetyl hydrazine ซึ่งเป็นสารที่ไม่ก่อให้เกิดพิษ ได้ช้ากว่ากลุ่มที่เป็น rapid acetylator (Yew, et al., 2006)

2.2.2 กลไกในการเกิดพิษต่อตับจาก rifampicin

อาการทางคลินิกของการเกิดพิษต่อตับจาก rifampicin มักพบการเกิดภาวะ conjugated hyperbilirubinemia คาดว่าเนื่องจากยา rifampicin ไปยับยั้ง major bile salt exporter pump ส่วนการเพิ่มของ bilirubin โดยที่ผู้ป่วยไม่มีอาการ (asymptomatic elevated bilirubin) คาดว่าเกิดเนื่องจากการแย่งกันกับ bilirubin ในการขจัดออกจาก sinusoidal membrane โดยขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ หรืออาจเกิดจากการขัดขวางทางเดินน้ำดี ในระดับ canalicular (Saukkonen, et al., 2006)

2.2.3 กลไกในการเกิดพิษต่อตับจาก pyrazinamide

การเกิดพิษต่อตับจาก pyrazinamide คาดว่าจะเกิดขึ้นทั้งแบบที่ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ และการเกิดโดยไม่ขึ้นกับขนาดยา โดยพบว่าในอดีตที่มีการใช้ pyrazinamide ในขนาด 40-50 mg/kg ซึ่งทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับมากกว่าการใช้ยาในขนาดต่ำ จึงเป็นการแสดงให้เห็นว่าการเกิดพิษต่อตับจาก pyrazinamide น่าจะขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ โดยการทดลองในหนูพบว่า pyrazinamide จะถูกเปลี่ยนแปลงระดับของ nicotinamide acetyl dehydrogenase ในตับ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวทำให้เกิดอนุมูลอิสระขึ้น (Durand, et al., 1996)

นอกจากนี้ยังคาดว่า การเกิดพิษต่อตับจาก pyrazinamide มีกลไกการเกิดร่วมกับการเกิดพิษต่อตับจาก isoniazid เนื่องจากยาทั้งสองชนิดมีโครงสร้างทางเคมีบางส่วนที่คล้ายคลึงกัน โดยพบว่าในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากการใช้ isoniazid ในการรักษา latent tuberculosis infections เมื่อเปลี่ยนมาใช้ rifampicin ร่วมกับ pyrazinamide พบว่าการเกิดความเป็นพิษต่อตับดังกล่าว มีความรุนแรงมากขึ้น (Saukkonen, et al., 2006)

สำหรับการเกิดพิษต่อตับจาก pyrazinamide แบบไม่ขึ้นกับขนาดยา พบว่า pyrazinamide อาจทำให้พิษต่อตับโดย hypersensitivity reaction ได้ โดยผู้ป่วยจะมีภาวะ eosinophilia ร่วมกับ ตับอักเสบ หรืออาจทำให้เกิด granulomatous hepatitis (Saukkonen, et al., 2006)

2.3 อุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับและปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

2.3.1 อุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

จากการศึกษาที่รายงานการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค มีอุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรคอยู่ระหว่างร้อยละ 1.24 ถึงร้อยละ 27.7

พบว่าอุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับจากการได้รับยาต้านวัณโรคเพียงชนิดเดียวต่ำกว่าการได้รับยาร่วมกันหลายชนิด โดยมีการทำ meta-analysis เพื่อพิจารณาการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ isoniazid และ rifampicin ซึ่งรวบรวมการศึกษาที่เป็น clinical trial หรือการสำรวจทางสาธารณสุข (survey of public health) ในช่วงปี ค.ศ. 1966-1986 มีการศึกษาที่เกี่ยวข้องทั้งสิ้น 1,496 การศึกษา ในจำนวน 34 การศึกษาที่เป็นการศึกษาติดตามการเกิดพิษต่อตับการใช้ยาทั้งสองตัว และมีการนิยามของการเกิดพิษต่อตับอย่างชัดเจน ใช้จำนวนผู้ป่วยในการวิเคราะห์ทั้งหมด 9,472 คน ผลการเก็บข้อมูลพบว่าอุบัติการณ์ในการเกิดตับอักเสบจากการใช้ยา isoniazid และ rifampicin เพียงชนิดเดียวจะมีอุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับต่ำกว่าการใช้ isoniazid ร่วมกับ rifampicin คิดเป็นร้อยละ 1.6, 1.1 และ 2.55 ตามลำดับ ($p < 0.05$) (Steele, et al., 1991)

การศึกษาของ Schaberg และคณะ (1996) เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ในประเทศเยอรมนี เพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรงจากยาต้านวัณโรคสูตรยาระยะสั้น โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษา 519 ราย เกิดตับอักเสบ 55 ราย คิดเป็นร้อยละ 11 แต่ในการศึกษาดังกล่าว ไม่ได้มีการแยกหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบ แต่พบว่าปัจจัยที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง เมื่อทำการวิเคราะห์โดยใช้ logistic regression ได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี (OR 1.9; 95% CI 1.2 - 3.2) และการมีประวัติเป็นเป็นตับอักเสบบาก่อน (OR 3.4; 95% CI 1.6 - 7.6)

การศึกษาของ Hwang และคณะ (1997) เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า เพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค ในพื้นที่ที่มีการระบาดของไวรัสตับอักเสบบี โดยทำการศึกษาในประเทศไต้หวัน ผลการศึกษาจากผู้ป่วยทั้งสิ้น 240 ราย เกิดตับอักเสบ 31 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ของการเกิดตับอักเสบ ร้อยละ 13 เมื่อทำการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคโดยใช้ stepwise logistic regression พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 35 ปี มีความเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบบากกว่ากลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปี (OR 1.97; 95% CI 1.08 - 3.60)

การศึกษาของ Sharma และคณะ (2001) ทำการศึกษาแบบ cross sectional study ที่ประเทศอินเดีย โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษา 346 ราย เกิดตับอักเสบทั้งสิ้น 56 ราย คิดเป็นร้อยละ 16.2 เมื่อวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากการได้รับยาต้านวัณโรค โดยใช้ stepwise

binary logistic regression พบว่าปัจจัยที่ทำให้เกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค ได้แก่ อายุ (ไม่ได้มีการระบุอายุที่ใช้เป็นเกณฑ์ในรายงานผลการศึกษา OR 1.2; 95%CI 1.01 - 1.04) ระดับ albumin ในเลือดน้อยกว่า 3.5 g/dL (OR 2.3; 95% CI = 1.1 - 4.8) การมี human leukocyte antigen (HLA)-DR2 ชนิด DQA1*0102 (OR 4.0; 95% CI = 1.1 - 14.3) และการมี human leukocyte antigen (HLA)-DR2 ชนิด DQB1*0201 (OR 1.9; 95% CI = 1.0 - 3.9)

การศึกษาของ Teleman และคณะ (2002) แบบย้อนหลัง ทำการศึกษาในสิงคโปร์ เพื่อหาอุบัติการณ์ของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรค 1036 ราย เกิดตับอักเสบจากการได้รับยาต้านวัณโรคทั้งสิ้น 55 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.3 โดยเมื่อนำปัจจัยเสี่ยงต่างๆ มาทำการวิเคราะห์โดยใช้ binary logistic regression พบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค ได้แก่ ความผิดปกติของ transaminase/ bilirubin (OR 2.1; 95% CI 1.1 - 4.3) อายุมากกว่า 60 ปี (OR 1.97; 95% CI 1.14 - 3.34) และเพศหญิง (OR 1.9; 95% CI 1.07 - 3.4)

การศึกษาของ Huang และคณะ (2002) ทำการศึกษาในไต้หวัน เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของการเกิดตับอักเสบระหว่างกลุ่มที่เป็น rapid และ slow acetylator ผลการศึกษาพบว่า จากผู้ป่วยทั้งหมด 224 ราย เกิดตับอักเสบ 31 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.7 เมื่อทำการวิเคราะห์ทำการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคด้วย stepwise linear regression พบว่า พบว่ากลุ่มที่เป็น slow acetylator มีความเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบมากกว่ากลุ่มที่เป็น rapid acetylator (OR 3.66; 95% CI 1.58 - 8.49)

การศึกษาในแคนาดาของ Yee และคณะ (2003) ซึ่งเป็นการศึกษาเพื่อหาอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงจากการได้รับยาต้านวัณโรค โดยทำการศึกษาแบบย้อนหลัง ผลการศึกษาพบว่า อุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรคเท่ากับร้อยละ 3 (n=430) จากการทดลองให้ยาพบว่า เกิดจาก isoniazid ร้อยละ 1 และ pyrazinamide ร้อยละ 2

การศึกษาของ Shakya และคณะ (2004) ในประเทศเนปาล เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วยวัณโรคจำนวน 50 คน เพื่อหาอุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อดับ พบว่าร้อยละ 38 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคมี ALT เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่า และร้อยละ 30 มี ALT เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่า แต่อย่างไรก็ตามพบผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบเพียงร้อยละ 8 โดยนำปัจจัยเสี่ยงที่คาดว่า เป็นมีผลต่อการเกิดพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรค ได้แก่ เพศหญิง และอายุน้อยกว่า 35 ปี มาทำการวิเคราะห์ ซึ่งไม่พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงใดมีผลต่อการเกิดตับอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 4.2, $p=0.219$ และ OR 2.75, $p=0.368$ ตามลำดับ) สำหรับข้อดีของการศึกษานี้คือ มีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อย

การศึกษาของ Sharifzadeh และคณะ (2005) ซึ่งทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในปี 1999-2002 ที่ประเทศอิหร่าน มีผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นจำนวนทั้งสิ้น 112 คน โดยพบว่ามีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคถึงร้อยละ 27.7 (31 ราย) โดยทำการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคได้แก่ เพศ สัญชาติ ภาวะทุพโภชนาการ (BMI<20) และ อายุมากกว่า 65 ปี ซึ่งไม่พบว่ามีปัจจัยใดที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Tost และคณะ (2005) เพื่อหาอุบัติการณ์ของการเกิดตับอักเสบรุนแรงจากการได้รับยาต้านวัณโรค โดยทำการศึกษาแบบย้อนหลัง ในประเทศสเปน มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 3510 ราย พบว่า เกิดตับอักเสบขึ้นทั้งสิ้น 106 ราย คิดเป็นร้อยละ 3

สำหรับอุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในไทย จากการศึกษาพบว่ามีอุบัติการณ์อยู่ระหว่างร้อยละ 1.24 - 9.2 (ตารางที่ 2.2)

กรรณิการ์ วิสุทธีวรรณ และคณะ (2538) ได้ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในระหว่างเดือนพฤศจิกายน 2535 - กรกฎาคม 2538 โดยมีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 403 ราย ที่เข้ารับการรักษาในศูนย์วัณโรคเขตที่ 3 ชลบุรี เพื่อหาปัจจัยของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาวัณโรค ซึ่งสูตรยาที่ใช้ในการศึกษามี 2 สูตรคือ 2 HRZ/4HR และ 2 HRZ/2HR จากการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยเกิดภาวะตับอักเสบจำนวน 5 คน คิดเป็นร้อยละ 1.24

อุไร พุ่มพฤษ และคณะ (2539) ทำการศึกษาหาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยารักษาวัณโรคที่ทำการรักษาด้วยสูตรยาระยะสั้นจำนวน 226 ราย ในโรงพยาบาลโรคทรวงอกในช่วงเดือนเมษายน 2537 ถึงเดือนพฤศจิกายน 2538 โดยทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า พบว่ามีผู้ป่วยเกิดภาวะตับอักเสบคิดเป็นร้อยละ 1.3

การศึกษาของเบญจวรรณ สายพันธ์ และคณะ (2543) ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง เพื่อหาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยารักษาวัณโรคที่ทำการรักษาด้วยสูตรยาระยะสั้น ในโรงพยาบาลโรคทรวงอก ช่วงระหว่างเดือน พฤษภาคม 2543 ถึง ธันวาคม 2543 ในผู้ป่วยจำนวน 184 ราย พบว่ามีผู้ป่วยเกิดภาวะตับอักเสบคิดเป็นร้อยละ 1.8

การศึกษาที่มีอุบัติการณ์ในการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคสูงสุดในไทยคือ การศึกษาของ สารินีย์ กฤตยานันท์ และคณะ (2545) ซึ่งได้มีการศึกษาแบบย้อนหลัง unmatched case-control เพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยารักษาวัณโรค 3 ชนิดคือ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide โดยทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยวัณโรคเฉพาะผู้ป่วยในที่มารักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในระหว่างปี พ.ศ. 2541 - 2543 จำนวน 664 ราย พบว่าเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรคจำนวน 61 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.2 พบว่าปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อ

ดับ จากยาด้านวัณโรคเมื่อทำการวิเคราะห์แบบ univariate analysis โดยใช้ chi square test ได้แก่ การมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี (OR = 2.5; 95% CI = 1.33 - 4.85) การมีระดับ albumin น้อยกว่า 3.5 g/L (OR = 3.1; 95% CI = 1.01 - 9.22) การมีโรคเรื้อรังร่วมด้วยมากกว่าหรือเท่ากับ 2 โรค (OR = 2.4; 95% CI = 1.09 - 5.48) การได้รับยาที่มีรายงานว่าเกิดพิษต่อดับมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ชนิดร่วมกัน (OR = 2.2; 95% CI = 1.16 - 4.03) การได้รับ rifampicin มากกว่าขนาดปกติ (OR = 2.0; 95% CI = 1.04 - 3.95) และการได้รับ pyrazinamide มากกว่าขนาดปกติ (OR = 15.3; 95% CI = 1.92 - 122.80) คาดว่าอุบัติการณ์ในการเกิดพิษต่อดับที่สูงกว่าการศึกษาอื่นในไทย เนื่องจากทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล (in-patients) และเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง

วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์ และคณะ (2547) ได้ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับยาด้านวัณโรคโดยสูตรยาระยะสั้นในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 200 คน ช่วงเดือนพฤศจิกายน 2543 - สิงหาคม 2545 พบว่าเกิดภาวะดับอักเสบจำนวน 9 คน จากผู้ป่วยวัณโรค 200 คน คิดเป็นร้อยละ 4.5

อย่างไรก็ตามในการศึกษาทั้ง 3 การศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า (กรรณิการ์ วิสุทธีวรรณ, และคณะ, 2538; อุไร พุ่มพุกษ์, และคณะ, 2539; วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์, และคณะ, 2547) ไม่ได้มีการตรวจวัดค่าการทำงานของตับก่อนเริ่มให้ยาด้านวัณโรค และจะทำการตรวจการทำงานของตับก็ต่อเมื่อผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน หรือมีภาวะดีซ่าน

ตารางที่ 2.2 สรุปการศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับยาต้านวัณโรคในประเทศไทย

การศึกษา	รูปแบบการศึกษา	สูตรยาต้านวัณโรค*	ระยะเวลาที่ทำการวิจัย	จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา	อุบัติการณ์ของตับอักเสบ (ร้อยละ)
กรณีการ วิ สุทธีวรรณ และ คณะ (2538)	prospective study	2 HRZE/4 HR และ 2 HRZ/2HR	พฤศจิกายน 2535 -กรกฎาคม 2538	403	1.24
เบญจวรรณ สายพันธ์ และ คณะ (2543)	retrospective study	2 HRZE/4 HR	พฤษภาคม 2543 - ธันวาคม 2543	184	1.8
วิศิษฐ์ อุดม พาณิชย์ และ คณะ (2547)	prospective study	2 HRZE/4 HR	พฤศจิกายน 2543- สิงหาคม 2545	200	4.5
สารินีย์ กฤติยา นันท์ และคณะ (2545)	unmatched case-control	สูตรยาที่มี HRZ เป็น ส่วนประกอบ	2541-2543	664	9.2
อุไร พุ่มพุกภัย และคณะ (2539)	prospective study	2 HRZE/4 HR	เมษายน 2537 - พฤศจิกายน 2538	226	1.3

* H = isoniazid, R= rifampicin, Z=pyrazinamide, E=ethambutol

2.3.2 ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส

มีการศึกษาหลายการศึกษาที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส โดยพบว่าปัจจัยที่อาจเป็นสาเหตุให้เกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัสได้แก่ อายุมาก ภาวะทุพโภชนาการและการมีระดับ albumin ในเลือดต่ำ เพศหญิง การติดเชื้อ HIV การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ B และ C การรับประทานแอลกอฮอล์ ปัจจัยทางพันธุกรรม การได้รับยาต้านไวรัสเกินขนาด และความผิดปกติของตับก่อนได้รับยาต้านไวรัส โดยมีรายละเอียด ดังนี้

อายุ

การศึกษาของ Pande และคณะ (1996) เป็นการศึกษาแบบ case-control เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านไวรัส โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านไวรัสจำนวน 86 คน ทำการเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสแล้วไม่เกิดพิษต่อตับจำนวนทั้งสิ้น 406 คนเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านไวรัส ทำการวิเคราะห์แบบ univariate analysis โดยใช้ chi-square test พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดตับอักเสบบีมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 39.0 ± 16.2 ปี และ 31.6 ± 14.5 ปี ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) เมื่อทำการวิเคราะห์โดยใช้ independent t-test

การศึกษาของ Hwang และคณะ (1997) เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า เพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัส ในพื้นที่ที่มีการระบาดของไวรัสตับอักเสบบี โดยทำการศึกษาในประเทศไต้หวัน เมื่อทำการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัสโดยใช้ stepwise logistic regression พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 35 ปี มีความเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบบีมากกว่ากลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปี (OR 1.97; 95% CI 1.08 - 3.60)

การศึกษาของ Sharma และคณะ (2001) เป็นการศึกษาแบบ cross sectional study ที่ประเทศอินเดีย โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษา 346 ราย เมื่อวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากการได้รับยาต้านไวรัส โดยใช้ stepwise binary logistic regression พบว่าการมีอายุมาก (ไม่ได้มีการระบุอายุที่ใช้เป็นเกณฑ์การวิเคราะห์ ในรายงานผลการศึกษา) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัส (OR 1.2; 95% CI 1.01 - 1.04)

การศึกษาของ Teleman และคณะ (2002) แบบย้อนหลัง ทำการศึกษาในสิงคโปร์ เพื่อหาอุบัติการณ์ของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัส พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส 1036 ราย เกิดตับอักเสบจากการได้รับยาต้านไวรัสทั้งสิ้น 55 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.3 โดยเมื่อนำ

ปัจจัยอายุมากกว่า 60 ปี มาทำการวิเคราะห์โดยใช้ binary logistic regression พบว่า อายุมากกว่า 60 ปี เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัส (OR 1.97; 95% CI 1.14-3.34)

การศึกษาของ สารีณีย์ กฤตยานันท์ และคณะ (2545) ซึ่งได้มีการศึกษาแบบ unmatched case-control เพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยารักษาไวรัสโรค จากผู้ป่วยจำนวน 664 ราย เมื่อทำการวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัส แบบ univariate analysis โดยใช้ chi square test พบว่า การมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี เป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัส (OR = 2.5; 95% CI = 1.33 – 4.85)

อย่างไรก็ตาม van den Brande และคณะ (1995) ทำการศึกษาระหว่าง 1980-1985 ในกลุ่มตัวอย่าง 131 คน เปรียบเทียบความแตกต่างในการเกิดตับอักเสบระหว่างผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี และกลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี เมื่อทำการวิเคราะห์โดยใช้ independent t-test ไม่พบความแตกต่างของการเกิดตับอักเสบในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม แต่พบว่ามีผู้ป่วยในกลุ่มที่มีอายุมากกว่า 60 ปี มีการเปอร์เซ็นต์การเพิ่มขึ้นของ ALT เมื่อเทียบกับ ALT ที่ baseline มากกว่ากลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี (ร้อยละ 14 และร้อยละ 8; $p > 0.05$)

นอกจากนี้การศึกษาที่ไม่พบว่า การมีอายุมากเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัส ได้แก่ การศึกษาของ Huang และคณะ (2002) ทำการศึกษาในไต้หวัน เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของการเกิดตับอักเสบระหว่างกลุ่มที่เป็น rapid และ slow acetylator ผลการศึกษาพบว่า จากผู้ป่วยทั้งหมด 224 ราย เกิดตับอักเสบ 31 ราย โดยอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดตับอักเสบ และกลุ่มที่ไม่เกิดตับอักเสบ เท่ากับ 70 ปี และ 59 ปี ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.06$)

การศึกษาของ Shakya และคณะ (2004) ในประเทศเนปาล เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วยไวรัสโรคจำนวน 50 คน เกิดตับอักเสบ 4 ราย เมื่อเปรียบเทียบการเกิดตับอักเสบระหว่างผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปี และกลุ่มที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี พบว่า เกิดตับอักเสบในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปี 3 ราย และในกลุ่มที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปีเกิดตับอักเสบ 1 ราย ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการเกิดตับอักเสบในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ($p > 0.05$)

การศึกษาของ Sharifzadeh และคณะ (2005) ซึ่งทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในปี 1999-2002 ที่ประเทศอิหร่าน มีผู้เข้าร่วมการศึกษารวมทั้งสิ้น 112 คน เมื่อเปรียบเทียบการเกิดตับอักเสบระหว่างผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี และกลุ่มที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี พบว่า เกิดตับอักเสบในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี 26 ราย และในกลุ่มที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี

เกิดดับอีกเสบ 5 ราย ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการเกิดดับอีกเสบในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (OR 1.42; 0.61-3.30)

โดยทั้งสามการศึกษาที่มีรูปแบบการศึกษาแบบไปข้างหน้าเช่นเดียวกัน และมีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อย

จากการศึกษาทั้งหมดข้างต้น แม้จะมีหลายการศึกษาที่ไม่พบว่าการมีอายุมากเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดดับอีกเสบจากยาด้านวัณโรค แต่การศึกษาที่ไม่พบว่าการมีอายุมากเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดดับอีกเสบจากยาด้านวัณโรค เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าที่มีขนาดเล็ก ซึ่งจะทำให้การวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงได้ยากกว่าการศึกษาแบบ case-control หรือการศึกษาที่มีขนาดใหญ่

สำหรับอายุที่ใช้เป็นเกณฑ์ในการวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดดับอีกเสบจากยาด้านวัณโรค จากการศึกษาที่กล่าวมา พบว่า ทั้ง 2 สองเกณฑ์อายุ คือ อายุมากกว่า 35 ปี และมีอายุมากกว่า 60 ปี เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดดับอีกเสบจากยาด้านวัณโรค โดยคาดว่าสาเหตุที่ทำให้การเกิดดับอีกเสบจากยาด้านวัณโรคเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีอายุมาก เนื่องมาจาก มีการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาด้านวัณโรค โดยผู้ป่วยที่มีอายุมาก จะมีการกำจัดยาได้ลดลง รวมทั้งมีการเปลี่ยนแปลงของการกระจายตัวของยา และการมีจับตัวของยากับโปรตีนในเลือดได้ลดลงด้วย (Tossmann, et.al., 2007)

ภาวะทุพโภชนาการ /การมีระดับ albumin ในเลือดต่ำ

การศึกษาของ Pande และคณะ (1996) ที่ทำการศึกษาแบบ case-control เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาด้านวัณโรค โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาด้านวัณโรคจำนวน 86 คน ทำการเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านวัณโรคแล้วไม่เกิดพิษต่อตับจำนวนทั้งสิ้น 406 คน พบว่าระดับของalbumin ในเลือดระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดดับอีกเสบเท่ากับ 37.9 ± 9.7 g/dL และ 42.0 ± 7.0 g/dL ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) เมื่อทำการวิเคราะห์ด้วย independent t-test

การศึกษาของ Sharma และคณะ (2001) ทำการศึกษาแบบ cross sectional study ที่ประเทศอินเดีย โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษา 346 ราย เกิดดับอีกเสบทั้งสิ้น 56 ราย คิดเป็นร้อยละ 16.2 เมื่อวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดดับอีกเสบจากการได้รับยาด้านวัณโรค โดยใช้ stepwise binary logistic regression พบว่า การที่ผู้ป่วยมีระดับ albumin ในเลือดต่ำกว่า 3.5 g/dL เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดดับอีกเสบจากยาด้านวัณโรค (OR 2.3; 95% CI 1.1-4.8)

การศึกษาของ สาริณีย์ กฤตยานันท์ และคณะ (2545) ซึ่งได้มีการศึกษาแบบ unmatched case-control เพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยารักษา

วันโรค จากผู้ป่วยจำนวน 664 ราย เมื่อทำการวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านวันโรค แบบ univariate analysis โดยใช้ chi square test พบว่า การมีอายุมากกว่า หรือเท่ากับ 35 ปี เป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านวันโรค (OR = 2.5 95% CI = 1.33-4.85)

อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาของ Hwang และคณะ (1997) การศึกษาของ Teleman และคณะ (2002) การศึกษาของ Shakya และคณะ (2004) การศึกษาของ Sharizadeh และคณะ (2004) และการศึกษาของ Lee และคณะ (2005) ไม่พบว่าการมีภาวะทุพโภชนาการ หรือระดับ albumin ในเลือดต่ำกว่า 3.5 mg/dL มีผลต่อการเกิดตับอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากผลการศึกษาข้างต้น แม้ผลการวิจัยบางการศึกษาจะไม่พบว่าการมีภาวะทุพโภชนาการ หรือมีระดับ albumin น้อยกว่า 3.5 g/dL เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากการได้รับยาต้านวันโรค แต่ก็มีหลายการศึกษาเช่นกันที่พบว่า การมีระดับ albumin ในเลือดต่ำกว่า 3.5 g/dL เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านวันโรค โดยคาดว่าอาจมีสาเหตุมาจากการที่ระดับ albumin ในต่ำ ทำให้มีสัดส่วนของการจับตัวระหว่าง albumin กับยาต้านวันโรคในเลือดลดลง จึงทำให้ยาต้านวันโรคที่รับประทานเข้าไปอยู่ในรูปของตัวอิสระในกระแสเลือดเพิ่มมากขึ้น (Saukkonen, et.al., 2006; Tossmann, et.al., 2007)

ความรุนแรงของวันโรค

การศึกษาของ Pande และคณะ (1996) เป็นการศึกษาแบบ case-control เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวันโรค โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวันโรคจำนวน 86 คน ทำการเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวันโรคแล้วไม่เกิดพิษต่อตับจำนวนทั้งสิ้น 406 คนเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวันโรค ทำการวิเคราะห์แบบ univariate analysis โดยใช้ chi-square test พบว่าความรุนแรงของวันโรค เป็นหนึ่งในปัจจัยที่ทำให้เกิดตับอักเสบจากยาต้านวันโรค (OR=4.5; 95% CI 1.88 - 10.93)

การศึกษาของ Sharma และคณะ (2001) ทำการศึกษาแบบ cross sectional study ที่ประเทศอินเดีย โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษา 346 ราย เกิดตับอักเสบทั้งสิ้น 56 ราย คิดเป็นร้อยละ 16.2 เมื่อวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากการได้รับยาต้านวันโรค โดยใช้ stepwise binary logistic regression พบว่า การที่ผู้ป่วยเป็นวันโรคที่รุนแรงมากหรือปานกลาง มีความเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านวันโรคมมากกว่า กลุ่มที่มีความรุนแรงของการเป็นวันโรคน้อย (OR 2.0; 95% CI 1.0 - 4.0)

สรุปได้ว่า ความรุนแรงของวัณโรคที่ผู้ป่วยเป็น อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งในการเกิด ตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรค

เพศหญิง

การศึกษาของ Teleman และคณะ (2002) แบบย้อนหลัง ทำการศึกษาในสิงคโปร์ เพื่อหาอุบัติการณ์ของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรค 1036 ราย เกิดตับอักเสบจากการได้รับยาต้านวัณโรคทั้งสิ้น 55 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.3 โดยเมื่อนำปัจจัยเสี่ยงต่างๆ มาทำการวิเคราะห์โดยใช้ binary logistic regression พบว่า เพศหญิงเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค (OR 1.9; 95% CI 1.07 - 3.4)

ส่วนในการศึกษาอื่น ได้แก่ การศึกษาของ Wu และคณะ (1990) การศึกษาของ Hwang และคณะ (1997) การศึกษาของ Roy และคณะ (2001), การศึกษาของ Sharkya และคณะ (2004) การศึกษาของ Sharizadeh และคณะ (2004) การศึกษาของ Tost และคณะ (2005) ไม่พบว่า เพศหญิงเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากการได้รับยาต้านวัณโรค

จากการศึกษาข้างต้น พบว่ามีเพียงการศึกษาเดียวที่เพศหญิงมีการเกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคมากกว่าเพศชาย โดยคาดว่าสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยให้เพศหญิงมีการเกิดตับอักเสบมากกว่าผู้ป่วยเพศชาย เนื่องมาจากในเพศหญิงมีการทำงานของ cytochrome P450 3A มากกว่าเพศชาย โดย cytochrome P450 3A จะเปลี่ยน isoniazid ไปเป็น toxic metabolite ที่ทำให้เกิดตับอักเสบ (Tossmann, et.al., 2007)

การติดเชื้อ HIV

การศึกษาของ Ungo และคณะ (1998) ซึ่งทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า เพื่อเปรียบเทียบผลของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ C และ HIV กับเกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค โดยทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ผลการศึกษาพบว่า จากผู้ป่วย 128 ราย เกิดตับอักเสบจำนวน 22 ราย คิดเป็นร้อยละ 19 เมื่อนำวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงเรื่องการติดเชื้อ HIV มาทำการวิเคราะห์โดยใช้ chi square test พบว่าการติดเชื้อ HIV เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค โดยมี relative risk (RR) = 4; 95% CI 1.114 - 19.541

ในขณะที่มีการศึกษาของ Breen และคณะ (2009) แบบย้อนหลัง เพื่อเปรียบเทียบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรค ระหว่างกลุ่มที่ติดเชื้อ HIV และไม่ติดเชื้อ HIV ทำการศึกษาในผู้ป่วย 312 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV 156 ราย โดยศึกษาในประเทศ

สหราชอาณาจักร ผลการศึกษาพบว่าเกิดดับอักเสบไม่มีความแตกต่างกัน โดยเกิดดับอักเสบกลุ่มละ 20 รายเท่ากันในทั้งสองกลุ่ม

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Yee และคณะ (2003) ซึ่งเป็นการศึกษาเพื่อหาอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงจากการได้รับยาต้านวัณโรค โดยทำการศึกษาแบบย้อนหลัง ซึ่งผลการศึกษาพบว่า อุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรคเท่ากับร้อยละ 3 โดยเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดดับอักเสบและไม่เกิดดับอักเสบ เมื่อทำการวิเคราะห์แบบ univariate analysis พบว่า ไม่พบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HIV เกิดดับอักเสบเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 4.3; 95% CI 0.5 - 38) โดยในการศึกษาดังกล่าว มีผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV เพียง 22 ราย

จากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้น แม้ผลการศึกษาทั้ง 3 การศึกษา จะมีผลการศึกษาไม่สอดคล้องกัน โดยมีเพียงการศึกษาของ Ungo และคณะ (1998) ซึ่งพบความแตกต่างของการเกิดดับอักเสบระหว่างกลุ่มที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อ HIV อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามคาดว่าสาเหตุที่อาจทำให้เกิดดับอักเสบเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV อาจเกิดขึ้นเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของ oxidative pathways ในการกำจัดยา ทำให้เกิด toxic metabolite มากขึ้น (Tossmann, et.al., 2007)

การรับประทานแอลกอฮอล์

การศึกษาของ Pande และคณะ (1996) ที่ทำการศึกษาแบบ case-control เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อดับจากการใช้ยาต้านวัณโรค โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อดับจากการใช้ยาต้านวัณโรคจำนวน 86 คน ทำการเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคแล้วไม่เกิดพิษต่อดับจำนวนทั้งสิ้น 406 คน เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษต่อดับจากการใช้ยาต้านวัณโรค ทำการวิเคราะห์แบบ univariate analysis โดยใช้ chi-square test พบว่าการรับประทานแอลกอฮอล์ในปริมาณสูง คือได้รับเอธานอลมากกว่า 48 กรัมต่อวัน (OR=4.76; 95%CI=2.25 - 10.05) เป็นปัจจัยที่อาจทำให้เกิดดับอักเสบจากยาต้านวัณโรค

การศึกษาของ Wu และคณะ (1990) แบบ Case-series เพื่อศึกษาผลของการเกิดพิษต่อดับในผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ B ไม่พบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ B เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดดับอักเสบจากยาต้านวัณโรค อย่างไรก็ตามในการศึกษาดังกล่าวมีผู้ป่วยเพียง 3 รายที่มีประวัติติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ B จากผู้ป่วยทั้งหมด 45 ราย

การศึกษาของ Shakya และคณะ (2004) ในประเทศเนปาล เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วยวัณโรคจำนวน 50 คน ไม่พบว่าการได้รับแอลกอฮอล์เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด

ดับอักเสบจากการโรค มีผู้ป่วย 9 รายจากผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษาที่มีประวัติได้รับ แอลกอฮอล์ โดยไม่มีผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดดับอักเสบมีประวัติได้รับแอลกอฮอล์

การศึกษาของ Sharifzadeh และคณะ (2005) ซึ่งทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในปี 1999 - 2002 ที่ประเทศอิหร่าน มีผู้เข้าร่วมการศึกษายเป็นจำนวนทั้งสิ้น 112 คน ไม่พบว่าการได้รับ แอลกอฮอล์เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดดับอักเสบจากการโรค เนื่องจากในการศึกษาดังกล่าวมีผู้ป่วย ที่ได้รับแอลกอฮอล์เพียง 1 ราย

แม้ผลการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้น จะมีผลการศึกษาขัดแย้งกัน แต่คาดว่า การได้รับ แอลกอฮอล์มีผลต่อการเกิดดับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรค เนื่องจากการศึกษาที่ไม่พบ ความสัมพันธ์ของการเกิดดับอักเสบกับการได้รับแอลกอฮอล์เป็นการศึกษาที่มีขนาดเล็ก และมี จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับแอลกอฮอล์ในการศึกษาน้อย โดยสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับแอลกอฮอล์เกิด ดับอักเสบเพิ่มมากขึ้น อาจเนื่องมาจากการที่แอลกอฮอล์จะเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ที่ เกี่ยวข้องกับ cytochrome P450 ซึ่งทำให้เกิด toxic metabolite จากยาต้านวัณโรคเพิ่มมากขึ้น (Pande, et.al., 1996)

ปัจจัยทางพันธุกรรม

การศึกษาของ Pande และคณะ (1996) ที่ทำการศึกษาแบบ case-control เพื่อหา ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจาก การใช้ยาต้านวัณโรคจำนวน 86 คน ทำการเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคแล้วไม่เกิด พิษต่อตับจำนวนทั้งสิ้น 406 คนเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค ทำ การวิเคราะห์แบบ univariate analysis โดยใช้ chi-square test พบว่าการมี slow acetylator phenotype เป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงของการเกิดดับอักเสบจากยาต้านวัณโรค (OR=2.72; 95%CI=1.16 - 6.57)

การศึกษาของ Huang และคณะ (2002) ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในไต้หวัน เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของการเกิดดับอักเสบระหว่างกลุ่มที่เป็น rapid และ slow acetylator ผล การศึกษาพบว่า จากผู้ป่วยทั้งหมด 224 ราย เกิดดับอักเสบ 31 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.7 เมื่อทำการ วิเคราะห์ด้วย stepwise linear regression พบว่ากลุ่มที่เป็น slow acetylator มีความเสี่ยงของการเกิด ดับอักเสบมากกว่ากลุ่มที่เป็น rapid acetylator (OR 3.66; 95% CI 1.58-8.49)

การศึกษาของ Roy และคณะ (2001) เพื่อเปรียบเทียบผลของความแตกต่างของ glutathione S-transferase (GST) gene กับการเกิดดับอักเสบจากยาต้านวัณโรค โดย ทำการศึกษาแบบ case-control โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มละ 33 ราย พบว่า ในกลุ่มที่มีลักษณะ

ของ gene แบบ homozygous 'null' mutation ของ GSTT1 จะมีความเสี่ยงที่จะเกิดตับอักเสบสูงกว่ากลุ่มควบคุม (RR 2.13; 95% CI 1.25 - 3.10)

การศึกษาของ Sharma และคณะ (2001) ทำการศึกษาแบบ cross sectional study ที่ประเทศอินเดีย โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษา 346 ราย เกิดตับอักเสบทั้งสิ้น 56 ราย คิดเป็นร้อยละ 16.2 เมื่อวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากการได้รับยาต้านวัณโรค โดยใช้ stepwise binary logistic regression พบว่า การมี human leukocyte antigen (HLA)-DR2 ชนิด DQA1*0102 และการมี HLA-DR2 ชนิด DQB1*0201 เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบ (OR 4.0; 95% CI = 1.1 - 14.3 และ OR 1.9; 95% CI = 1.0 - 3.9 ตามลำดับ) ซึ่ง HLA เป็น antigen ที่มีความเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

การศึกษาของ Huang และคณะ (2003) เพื่อประเมินความเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบของลักษณะ cytochrome P450 2E1 phenotype โดยทำการศึกษาแบบ cross sectional study จากผู้ป่วยทั้งสิ้น 318 รายเกิดตับอักเสบ 31 ราย เมื่อนำทำการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่อาจจะทำให้เกิดตับอักเสบ โดยใช้ linear regression พบว่า ผู้ป่วยที่มีลักษณะของ cytochrome P450 2E1 phenotype แบบ c1/c1 ซึ่งจะมีการทำงานของ cytochrome P450 มากกว่าปกติ มีความเสี่ยงที่จะเกิดตับอักเสบมากกว่าผู้ป่วยที่มีลักษณะ cytochrome P450 2E1 phenotype แบบอื่น (OR 2.38; $p=0.017$)

จากการศึกษาทั้งหมดข้างต้น สามารถสรุปได้ว่ามีปัจจัยทางพันธุกรรมหลายปัจจัยที่เป็นสาเหตุให้เกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค ทั้งการเป็น slow acetylator หรือมี cytochrome P450 2E1 phenotype ซึ่งจะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ isoniazid ไปเป็น toxic metabolite มากขึ้น (Saukkonen, et.al., 2006) การมี homozygous 'null' mutation ของ GSTT1 ซึ่งจะทำให้มีการกำจัดยาผ่านกระบวนการ acetylation ช้ากว่าปกติ จึงทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ isoniazid ผ่านกระบวนการ oxidation มากขึ้น ซึ่งก่อให้เกิด toxic metabolite มากขึ้นด้วยเช่นเดียวกัน (Roy, et.al., 2001) นอกจากนี้ยังพบว่า การมี HLA-DR2 ชนิด DQA1*0102 และการมี HLA-DR2 ชนิด DQB1*0201 ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากการได้รับยาต้านวัณโรคด้วย

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ B และ C

มีการศึกษาเพื่อหาว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคหรือไม่ โดย Wong และคณะ (2000) ได้ทำการศึกษาเพื่อหาอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรคสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบจากไวรัสตับอักเสบ B และผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่มีการติดเชื้อดังกล่าว ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ B จะมีอุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับ (การเกิดพิษต่อตับพิจารณาจากการที่มีค่า LFT เพิ่มขึ้น

มากกว่า 1.5 เท่าของค่าปกติ) เท่ากับร้อยละ 34.9 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะมีอุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับเพียงร้อยละ 9.4 ($p < 0.01$)

การศึกษาของ Wu และคณะ (1990) แบบ Case-series ในผู้ป่วย 45 ราย โดยทำการศึกษาผลของการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะมีการเพิ่มขึ้นของ เอนไซม์ transaminase และ bilirubin เท่ากับร้อยละ 73 ของผู้ป่วยทั้งหมดเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งจะมีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ transaminase และ bilirubin เพียงร้อยละ 26 ของผู้ป่วยทั้งหมด ($p < 0.005$)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในเกาหลีใต้เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของตับอักเสบบีจากยาต้านวัณโรคระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ที่มีค่าการทำงานของตับเป็นปกติ ก่อนได้ยาต้านวัณโรค (110 คน) เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (97 คน) โดยพบว่าเกิดตับอักเสบบีหลังจากได้รับยาต้านวัณโรคเท่ากับร้อยละ 8 และร้อยละ 2 ตามลำดับ ($p < 0.05$) (Lee, et al., 2005)

สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี C กับการเกิดตับอักเสบบี อักเสบบีจากการได้รับยาต้านวัณโรค พบว่ามีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี C จะมีโอกาสในการเกิดตับอักเสบบีมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ โดยมีอุบัติการณ์ของตับอักเสบบีเท่ากับร้อยละ 30 และร้อยละ 11 ตามลำดับ โดยมี RR = 5; 95% CI 1.114 - 19.541 (Ungo, et al., 1998)

จากการศึกษาทั้งหมด อาจสรุปได้ว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ C เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ความผิดปกติของตับก่อนได้รับยาต้านวัณโรค

การศึกษาของ Teleman และคณะ (2002) เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำการศึกษาในสิงคโปร์ เพื่อหาอุบัติการณ์ของการเกิดตับอักเสบบีจากยาต้านวัณโรค พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรค 1036 ราย เกิดตับอักเสบบีจากการได้รับยาต้านวัณโรคทั้งสิ้น 55 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.3 โดยเมื่อนำปัจจัยเสี่ยงต่างๆ มาทำการวิเคราะห์โดยใช้ binary logistic regression พบว่า ความผิดปกติของ transaminase/ bilirubin ก่อนได้รับยาต้านวัณโรค (OR 2.1; 95% CI 1.1 - 4.3) เป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของตับอักเสบบีจากยาต้านวัณโรค

อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่ไม่พบผลของความผิดปกติของตับก่อนกับการเกิดตับอักเสบบีจากการได้รับยาต้านวัณโรค โดยมีการศึกษาของ Huang และคณะ (2002) เพื่อประเมินความเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบบีของลักษณะ cytochrome P450 2E1 phenotype โดยทำการศึกษาแบบ cross sectional study จากผู้ป่วยทั้งสิ้น 318 รายเกิดตับอักเสบบี 31 ราย เมื่อนำทำการวิเคราะห์ปัจจัย

เสี่ยงที่จะทำให้เกิดตับอักเสบ โดยใช้ linear regression พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ของค่า AST ALT และ bilirubin ในผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบ และผู้ป่วยที่ไม่เกิดตับอักเสบ โดยซึ่งค่า AST เฉลี่ยในผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบและผู้ป่วยที่ไม่เกิดตับอักเสบเท่ากับ 32 และ 32 IU/L ตามลำดับ ($p=0.461$) ค่า ALT เฉลี่ยในผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบและผู้ป่วยที่ไม่เกิดตับอักเสบเท่ากับ 28 และ 26 IU/L ตามลำดับ ($p=0.278$) และค่า total bilirubin เฉลี่ยในผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบและผู้ป่วยที่ไม่เกิดตับอักเสบเท่ากับ 1.2 และ 1.1 mg/dL ตามลำดับ ($p=0.266$)

การศึกษาของ Lee และคณะ (2005) เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ B ที่มีค่าการทำงานของตับเป็นปกติ เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ B ซึ่งมีผู้ป่วยเกิดตับอักเสบ 13 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 207 ราย โดยในผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบไม่พบว่าความผิดปกติของ AST ALT และ bilirubin ก่อนได้รับยาต้านวัณโรค แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่เกิดตับอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งค่า AST เฉลี่ยในผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบและผู้ป่วยที่ไม่เกิดตับอักเสบเท่ากับ 19 และ 20 IU/L ตามลำดับ ($p=1.000$) ในขณะที่ค่า ALT เฉลี่ยในผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบและผู้ป่วยที่ไม่เกิดตับอักเสบเท่ากับ 13 และ 16 IU/L ตามลำดับ ($p=0.121$)

แม้ผลการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้นผลการศึกษาจะยังมีความขัดแย้งกัน แต่คาดว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความผิดปกติของตับก่อนได้รับยาวัณโรค ผู้ป่วยจะมีเซลล์ตับบางส่วนที่มีความผิดปกติอยู่แล้ว จึงมีโอกาสเกิดตับอักเสบได้ง่ายกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีความผิดปกติของตับก่อนได้รับยาต้านวัณโรค (Saukkonen, et.al., 2006; Tossman, et.al., 2007)

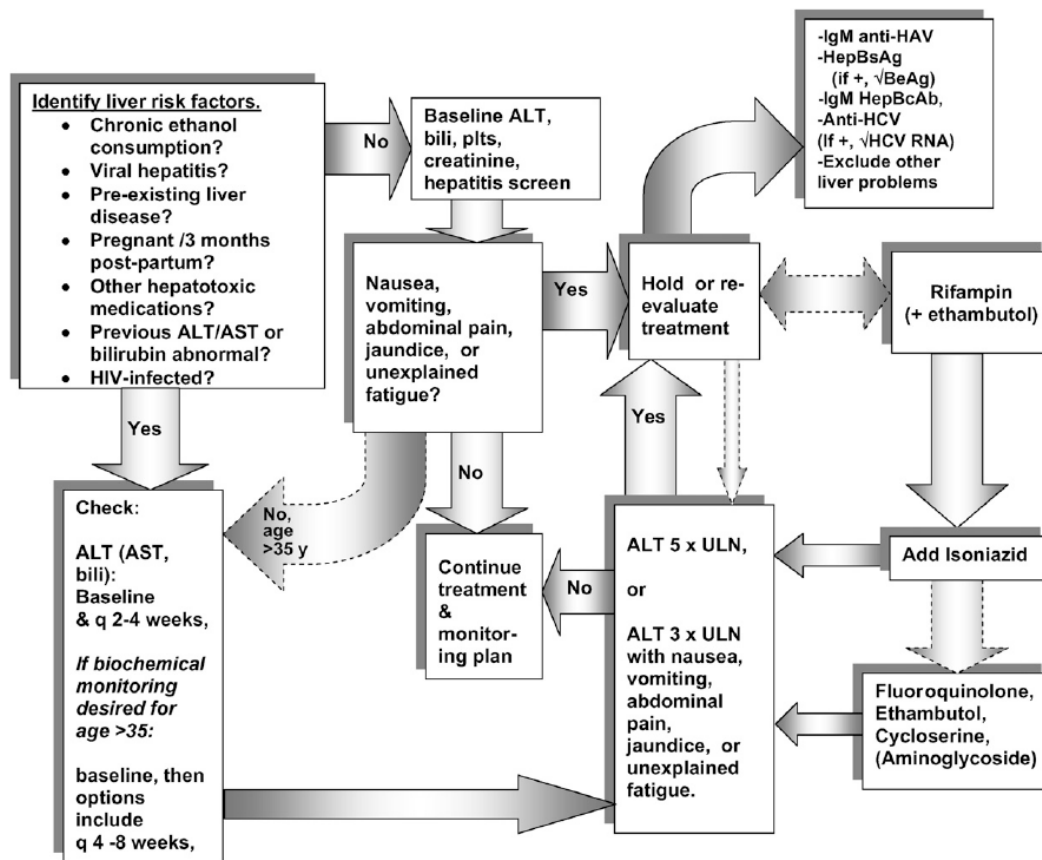
การได้รับยาเกินขนาด

การศึกษาของ สาริณีย์ กฤตยานันท์ และคณะ (2545) เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (unmatched case-control) เพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยารักษาวัณโรค พบว่าเมื่อทำการวิเคราะห์แบบ univariate analysis โดยใช้ chi square test พบว่าการได้รับ rifampicin มากกว่าขนาดปกติ (OR = 2.0 95% CI = 1.04 - 3.95) และการได้รับ pyrazinamide มากกว่าขนาดปกติ (OR = 15.3 95% CI = 1.92 - 122.80) เป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดตับอักเสบจากการได้รับยาต้านวัณโรค โดยคาดว่า การได้รับยาในขนาดสูงเกินไปจะทำให้เกิด toxic metabolites มากกว่าการได้รับยาในขนาดปกติ

2.4 การแก้ไขภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรค

ก่อนที่ผู้ป่วยจะเริ่มการรักษาด้วยยาต้านวัณโรค ควรมีการประเมินความเสี่ยงในการที่จะเกิดพิษต่อตับ โดยพิจารณาจากปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ รวมทั้งมีการตรวจค่าการทำงานของตับ และให้คำแนะนำกับผู้ป่วยเพื่อหยุดการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์

การเกิดภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค มีหลายคำแนะนำที่แตกต่างกันในการแก้ไข สมาคมโรคทรวงอกแห่งสหรัฐอเมริกา (Blumberg, et al., 2003; Saukkonen, et al., 2006) แนะนำให้หยุดยาที่มีผลทำให้เกิดพิษต่อตับทั้ง 3 ชนิด ได้แก่ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide และทำการตรวจ serologic testing เพื่อตรวจการติดเชื้อ hepatitis A, B และ C และสอบถามผู้ป่วยว่าได้มีการสัมผัสสารที่เป็นพิษต่อตับ และตรวจหาว่ามีความผิดปกติในระบบน้ำดีหรือไม่ ภายหลังจากทำการหยุดยาต้านวัณโรคที่อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดพิษต่อตับ ให้รอจนผู้ป่วยมีค่า ALT น้อยกว่า 2 เท่าของ UNL จึงเริ่มให้ยาซ้ำ โดยในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่า ALT สูงจากการที่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดโรคตับ ควรเริ่มทำการให้ยาซ้ำเมื่อค่า ALT มีค่าใกล้เคียงกับค่าเริ่มต้น การให้ยาซ้ำให้เริ่มโดยการให้ rifampicin เป็นชนิดแรก เนื่องจากมีอุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับน้อยกว่า isoniazid และ pyrazinamide ทั้งยังเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อวัณโรคมากที่สุด ภายหลังจากเริ่มให้ยาซ้ำไป 1 สัปดาห์ หากผู้ป่วยไม่มีการเพิ่มขึ้นของค่า ALT ให้เริ่มให้ isoniazid และหากผู้ป่วยไม่มีการเพิ่มขึ้นของค่า ALT ให้เริ่ม pyrazinamide ในสัปดาห์ถัดมา ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการผิดปกติหรือมีการเพิ่มขึ้นของค่า ALT ภายหลังจากได้รับยาชนิดใด ให้หยุดยาชนิดนั้นๆ และไม่ควรให้ยาชนิดนั้นซ้ำอีก สำหรับผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบรุนแรงและไม่เกิดตับอักเสบภายหลังจากการได้รับยา isoniazid และ rifampicin ซ้ำ ให้คาดการณ์ว่าสาเหตุในการเกิดตับอักเสบน่าจะเกิดจาก pyrazinamide และไม่ต้องให้ pyrazinamide ซ้ำอีก รวมทั้งเปลี่ยนสูตรยาที่ใช้ในการรักษาเป็นสูตรที่ใช้ระยะเวลา 9 เดือน



รูปที่ 2.2 แนวทางการให้ยาฆ่าตามคำแนะนำของสมาคมโรคทรวงอกแห่งสหรัฐอเมริกา (Saukkonen, et al., 2006)

เนื่องจากการศึกษาในประเทศตุรกี (Tahaoglu, et al., 2001) ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบการเกิดตับอักเสบภายหลังได้รับยาฆ่า ในผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบจากการได้รับยาต้านวัณโรค โดยแบ่งคนไข้ออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 มีจำนวนผู้ป่วย 25 รายได้รับยาฆ่า 3 ชนิด คือ isoniazid, rifampicin และ ethambutol โดยเพิ่มขนาดยาทีละน้อย เปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จำนวน 20 รายที่ได้รับยาต้านวัณโรค 4 ชนิดคือ isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol พบว่าในกลุ่มแรกไม่พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบจากการได้รับยาต้านวัณโรคฆ่า ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เกิดภาวะตับอักเสบถึง 6 ราย ซึ่งมีความแตกต่างของการเกิดภาวะตับอักเสบอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.02$)

องค์การอนามัยโลกได้ให้คำแนะนำในการรักษาและติดตามภาวะเป็นพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรค โดยให้หยุดยาต้านวัณโรคทั้ง 3 ชนิดคือ isoniazid, pyrazinamide และ rifampicin จนกระทั่งผู้ป่วยมีค่าการทำงานของตับกลับเข้าสู่ภาวะปกติ หลังจากนั้นจึงพิจารณาให้ยากลับซ้ำที่

ละชนิด โดยในผู้ป่วยที่เกิดดับอักเสบร่วมกับมีภาวะตาเหลือง ตัวเหลืองให้หลีกเลี่ยงการได้รับ pyrazinamide ซ้ำอีกครั้ง โดยให้ผู้ป่วยเปลี่ยนสูตรยาที่ใช้เป็นสูตรที่ให้ isoniazid, streptomycin และ ethambutol ในช่วง 2 เดือนแรก หลังจากนั้นทำการรักษาต่อโดยให้เฉพาะ isoniazid และ ethambutol นาน 10 เดือน (2 SHE/ 10 HE) แทน อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่เป็นวัณโรครุนแรง ภายหลังจากอาการดับอักเสบดีขึ้น ให้รักษาต่อด้วยยาต้านวัณโรคสูตรระยะสั้น (World Health Organization, 2004)

กระทรวงสาธารณสุขของไทย (2545) แนะนำให้เริ่มการให้ยาซ้ำโดยเริ่มจากให้ผู้ป่วยได้รับยา isoniazid หากไม่มีอาการผิดปกติ ให้เริ่มยา rifampicin และหากยังไม่มีอาการผิดปกติ ให้เริ่มให้ยา pyrazinamide โดยเพิ่มขนาดยาขึ้นทีละน้อย ดังแสดงในตารางที่ 2.3

ตารางที่ 2.3 แนวทางการให้ยาต้านวัณโรคซ้ำในกรณีผู้ป่วยเกิดดับอักเสบ ตามคำแนะนำของ กระทรวงสาธารณสุข (กระทรวงสาธารณสุข, 2545)

drugs	challenge doses		
	day 1	day 2	day 3
isoniazid	50 mg	300 mg	300 mg
rifampicin	75 mg	300 mg	Full dose
pyrazinamide	250 mg	1.0 g	Full dose

Joint Tuberculosis Committee of The British Thoracic Society (1998) ได้แนะนำวิธีการให้ยาซ้ำเริ่มจากการให้ isoniazid ตามด้วย rifampicin และ pyrazinamide โดยเริ่มยาในขนาดต่ำก่อน แล้วจึงเพิ่มขนาดยาทุก 2-3 วัน ดังนี้

ตารางที่ 2.4 แนวทางการให้ยาต้านวัณโรคซ้ำในกรณีผู้ป่วยเกิดดับอักเสบ ตามคำแนะนำของ Joint Tuberculosis Committee of The British Thoracic Society (1998)

drugs	challenge doses (เพิ่มขนาดยาทุก 2-3 วัน)		
	first doses	second doses	third doses
isoniazid	50 mg	200 mg	300 mg
rifampicin	75 mg	300 mg	Full dose
pyrazinamide	250 mg	1000 mg	Full dose

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในไทย (วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์, และคณะ., 2547) ทำการให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคเริ่มจากการให้ isoniazid, rifampicin, pyrazinamide แล้วจึงตามด้วย ethambutol โดยเริ่มยาในขนาดต่ำก่อนแล้วจึงเพิ่มขนาดยาทีละน้อย ซึ่งจะทำการให้ยาชนิดใหม่เพิ่มเมื่อผู้ป่วยไม่มีความผิดปกติหลังจากได้รับยาต้านวัณโรค

ตารางที่ 2.5 แนวทางการให้ยาต้านวัณโรคซ้ำในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดตับอักเสบ ตามการศึกษาของวิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์ และคณะ (2547)

drugs	challenge doses		
	first doses	second doses	third doses
isoniazid	50 mg (3 day)	200 mg (3 day)	300 mg (1 day)
rifampicin	300 mg (3 day)	600 mg (1 day)	-
pyrazinamide	250 mg (2 day)	1000 mg (2 day)	1500 mg (2 day)
ethambutol	800 mg	-	-

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของความเป็นพิษต่อตับในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ โดยขั้นตอนและวิธีการวิจัยประกอบไปด้วย

- 3.1 รูปแบบการวิจัย
- 3.2 กลุ่มตัวอย่าง
- 3.3 ขนาดตัวอย่าง
- 3.4 วิธีดำเนินการวิจัย
- 3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาภาคตัดขวางแบบไปข้างหน้า (prospective cross-sectional study)

3.2 กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาต้านวัณโรคสูตรระยะสั้น (short course regimen) ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2549 ถึง 31 ธันวาคม 2549

3.2.1 เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างเข้าสู่การศึกษา (inclusion criteria)

- 3.2.1.1 มีอายุ 18 ปีขึ้นไป
- 3.2.1.2 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรค
- 3.2.1.3 ได้รับยาต้านวัณโรคสูตรระยะสั้น
- 3.2.1.4 ได้รับการตรวจวัดค่า LFT ก่อนได้รับยา

3.2.2 เกณฑ์ในการตัดตัวอย่างออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

- 3.2.2.1 ผู้ป่วยที่ไม่สมัครใจเข้าร่วมการศึกษา
- 3.2.2.2 ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาต้านวัณโรคมามาก่อน
- 3.2.2.3 ผู้ป่วยที่ส่งตัวไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลอื่นหลังจากได้รับยาต้านวัณโรค

3.3 ขนาดตัวอย่าง

ในการศึกษาครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงสำรวจ และมีการศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งเป็นการศึกษาที่มีรูปแบบใกล้เคียงกันในประเทศไทย (วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์ และคณะ, 2547) พบว่าอุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคเท่ากับร้อยละ 4.5

$$\text{จาก } n = [(Z_{\alpha/2})^2 \pi (1-\pi)] / e^2$$

เมื่อ n = ขนาดตัวอย่าง (sample size)

α = ระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติ (level of significance) = 0.05

π = สัดส่วนของประชากรที่มีลักษณะที่ต้องการศึกษา = 0.045

e = ความคลาดเคลื่อนสูงสุดที่ยอมรับได้ = 0.04

$$\begin{aligned} \text{จะได้ขนาดตัวอย่าง} &= [(1.96)^2 (0.045)(1-0.045)] / 0.04^2 \\ &= 103 \text{ คน} \end{aligned}$$

ดังนั้นในการศึกษานี้ผู้วิจัยจึงตัดสินใจเลือกขนาดตัวอย่างประมาณ 150 คน

3.4 วิธีดำเนินการวิจัย

- 3.4.1 เชิญชวนผู้ป่วยที่มีลักษณะตามเกณฑ์ที่กำหนด เข้าร่วมการศึกษาโดยชี้แจงรายละเอียดตามใบเชิญชวนเข้าร่วมการศึกษา (ภาคผนวก ก) พร้อมให้ผู้ป่วยลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา (ภาคผนวก ข) โดยการศึกษาในครั้งนี้ได้รับการพิจารณาและได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการศึกษาวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ เลขที่ SUB. EC 49/400-011 (ภาคผนวก ค)

- 3.4.2 เก็บข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างก่อนได้รับยาต้านวัณโรค ซึ่งประกอบไปด้วย ข้อมูลเกี่ยวกับเพศ อายุ ชนิดของวัณโรคที่เป็น การมีโรคอื่นร่วมและปัจจัยเสี่ยงอื่น ที่อาจทำให้การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ได้แก่ ภาวะทุพโภชนาการ ระดับ albumin ในเลือด ปริมาณแอลกอฮอล์ที่ได้รับ ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ และ ระยะเวลาที่ได้รับยา ในแบบฟอร์มเก็บข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ง)
- 3.4.3 วัดค่าการทำงานของตับ (liver function test; LFT) โดยทำการตรวจวัดก่อนเริ่มยา ต้านวัณโรค ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ จะทำการตรวจวัด HBsAg (hepatitis B surface antigen) เพื่อตรวจหาการติดเชื้อตับไวรัสอักเสบบ B จากนั้นทำการติดตามผลการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค จากการสอบถามอาการผิดปกติ และการวัดค่าระดับเอนไซม์ตับ ซึ่งจะทำการตรวจซ้ำทุก 1-2 เดือน โดยทำการติดตามผู้ป่วยอย่างน้อย 3 เดือน
- 3.4.4 ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดผื่นคันจากยาต้านวัณโรค ให้หยุดยาต้านวัณโรคทุกชนิด ส่วน กรณีที่เกิดผื่นคันไม่รุนแรงให้พิจารณาให้ยากลุ่มยา antihistamine โดยยังคงให้ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคเช่นเดิม และแนะนำให้รับประทานเมื่อเกิดอาการไม่พึง ประสงค์ขึ้น
- 3.4.5 ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดอาการอาการคลื่นไส้ อาเจียนหลังจากการได้รับยาต้าน วัณโรค ถ้าอาการคลื่นไส้ อาเจียนเกิดขึ้นในช่วงสัปดาห์แรกภายหลังเริ่มยาต้าน วัณโรคและอาการไม่รุนแรง ให้แบ่งยา pyrazinamide จากเดิม เป็น 1 เม็ด วันละ 3 เวลาหลังอาหาร และให้ยา domperidone ในขนาด 10 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 เวลาก่อนอาหาร โดยอาจให้ยาแก่ผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มได้รับยา และให้ คำแนะนำกับผู้ป่วยว่า หากเกิดอาการดังกล่าวขึ้น ให้ผู้ป่วยใช้ยาดังกล่าวเพื่อลด อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนในช่วง ภายหลังจากสัปดาห์แรกภายหลังเริ่มยาต้านวัณโรคหรือมีอาการรุนแรง ให้ทำการ ตรวจวัดค่าระดับเอนไซม์ตับ
- 3.4.6 ในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่า AST/ALT เพิ่มขึ้นมากกว่า 5 เท่า หรือมีค่า AST/ALT เพิ่มขึ้น มากกว่า 3 เท่า ร่วมกับมีอาการของตับอักเสบได้แก่ ตาเหลือง ตัวเหลือง คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร และตับโต ให้หยุดยาต้านวัณโรคที่มักทำให้เกิดภาวะตับ อักเสบ 3 ชนิด ได้แก่ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide โดยยังคงให้ ethambutol ร่วมกับยา ofloxacin เป็นการให้ยา 2 ชนิด หรือให้ยา ethambutol, ofloxacin ร่วมกับ streptomycin รวมเป็น 3 ชนิดแก่ผู้ป่วยในระยะต้น เมื่อภาวะตับ

อักเสบดีขึ้นมากหรือเป็นปกติ ให้เริ่มให้ยาต้านวัณโรคซ้ำและสังเกตอาการอย่างใกล้ชิดดังในรายละเอียดข้อ 3.4.9

3.4.7 ในผู้ป่วยวัณโรคในกรณีที่มี total bilirubin มากกว่า 3 mg/dL เพียงอย่างเดียว ให้หยุดเฉพาะยา rifampicin

3.4.8 ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบรุนแรง (fulminant hepatitis) พิจารณาให้หยุดยาทุกชนิดและไม่ให้ยาต้านวัณโรคที่เป็นพิษต่อดับอีก โดยอาจต้องให้ยาที่มีโอกาสทำให้เกิดภาวะตับอักเสบได้น้อยที่สุด อันได้แก่ streptomycin, ethambutol หรือ ofloxacin

3.4.9 ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบไม่รุนแรง ให้พิจารณาให้ยาต้านวัณโรคซ้ำ โดยเริ่มให้ยาซ้ำ เมื่อผู้ป่วยมีเอนไซม์ตับและอาการทางคลินิกปกติ ให้ยา isoniazid, rifampicin ครั้งละชนิด โดยเริ่มยาในขนาดต่ำกว่าก่อนแล้วจึงเพิ่มขนาดยาทุก 2-3 วัน หากผู้ป่วยไม่มีความผิดปกติของตับ ให้หยุดยา isoniazid และ rifampicin นาน 2 วัน แล้วจึงเริ่มให้ยา pyrazinamide หากผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติใดๆ ให้กลับมาเริ่มให้ยา isoniazid และ rifampicin อีกครั้ง (รูปที่ 3.2)

ทั้งนี้มีการตรวจวัดระดับค่าระดับเอนไซม์ตับทุกครั้งก่อนเริ่มให้ยาชนิดใหม่แก่ผู้ป่วย และทำการตรวจวัดซ้ำเมื่อผู้ป่วยมีอาการตาเหลือง ตัวเหลือง คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร และตับโต โดยในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับภายหลังจากได้รับยาต้านวัณโรคต้องรอให้ค่าระดับเอนไซม์ตับ และอาการทางคลินิกกลับเป็นปกติ จึงเริ่มให้ยาชนิดต่อไปอีกครั้ง

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการตับอักเสบในช่วงหลังจาก 2 เดือนแรก ให้ทำการให้ยาซ้ำในทำนองเดียวกันกับการเกิดภาวะตับอักเสบในช่วง 2 เดือนแรก โดยทำการให้ยาซ้ำเพียง 2 ชนิดคือ isoniazid และ rifampicin (รูปที่ 3.3)

3.4.10 รวบรวมผลการศึกษา เพื่อคำนวณหาอุบัติการณ์ในการเกิดพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรค

3.4.11 เปรียบเทียบและวิเคราะห์ความแตกต่างของแต่ละปัจจัยที่มีผลในการเกิดพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรค โดยตัวแปรที่คาดว่าจะเป็ปัจจัยเสี่ยงที่นำมาวิเคราะห์ในการศึกษานี้ ได้แก่ อายุ เพศ ภาวะทุพโภชนาการ การมีโรคเรื้อรังอื่นๆ ร่วมด้วยการใช้สมุนไพรและอาหารเสริม การมีประวัติแพ้ยาชนิดอื่นมาก่อน และการได้รับแอลกอฮอล์ของผู้ป่วย

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลในการศึกษาใช้สถิติในการวิเคราะห์ดังตารางที่ 3.1

ตารางที่ 3.1 สถิติที่ใช้ในการทดสอบของการศึกษา

ข้อมูล	สถิติที่ใช้	ข้อพิจารณา
1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย		
อายุ เพศ ชนิดของวันโรคที่เป็น การติดเชื้อ HIV ร่วม ระยะเวลาในการเกิดพิษต่อตับ	descriptive statistic	เป็นการหาร้อยละ ความถี่ ค่าเฉลี่ย (mean \pm SD) หรือ ค่ามัธยฐาน และพิสัย ของแต่ละตัวแปร
2. อุบัติการณ์ในการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวันโรค		
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับ	cumulative incidence	เป็นการหาอุบัติการณ์ในการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวันโรคของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย
3. ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวันโรค		
<ul style="list-style-type: none"> - อายุมากกว่า 35 ปี - อายุมากกว่า 45 ปี - เพศ หญิง - ภาวะทุพโภชนาการ - ปริมาณแอลกอฮอล์ที่ผู้ป่วยได้รับ - ชนิดของวันโรคที่เป็น - การติดเชื้อ HIV - ประวัติการแพ้ยาชนิดอื่นมาก่อน - การใช้สมุนไพร/อาหารเสริม - การมีโรคอื่นร่วม 	binary linear regression	เป็นการหาผลของตัวแปรอิสระที่มากกว่า 2 ตัว โดยที่ตัวแปรต้นมีระดับการวัดแบบอันตรภาค (Interval scale) ตัวแปรตามมีระดับการวัดแบบนามบัญญัติ (เกิด/ไม่เกิดพิษต่อตับ)

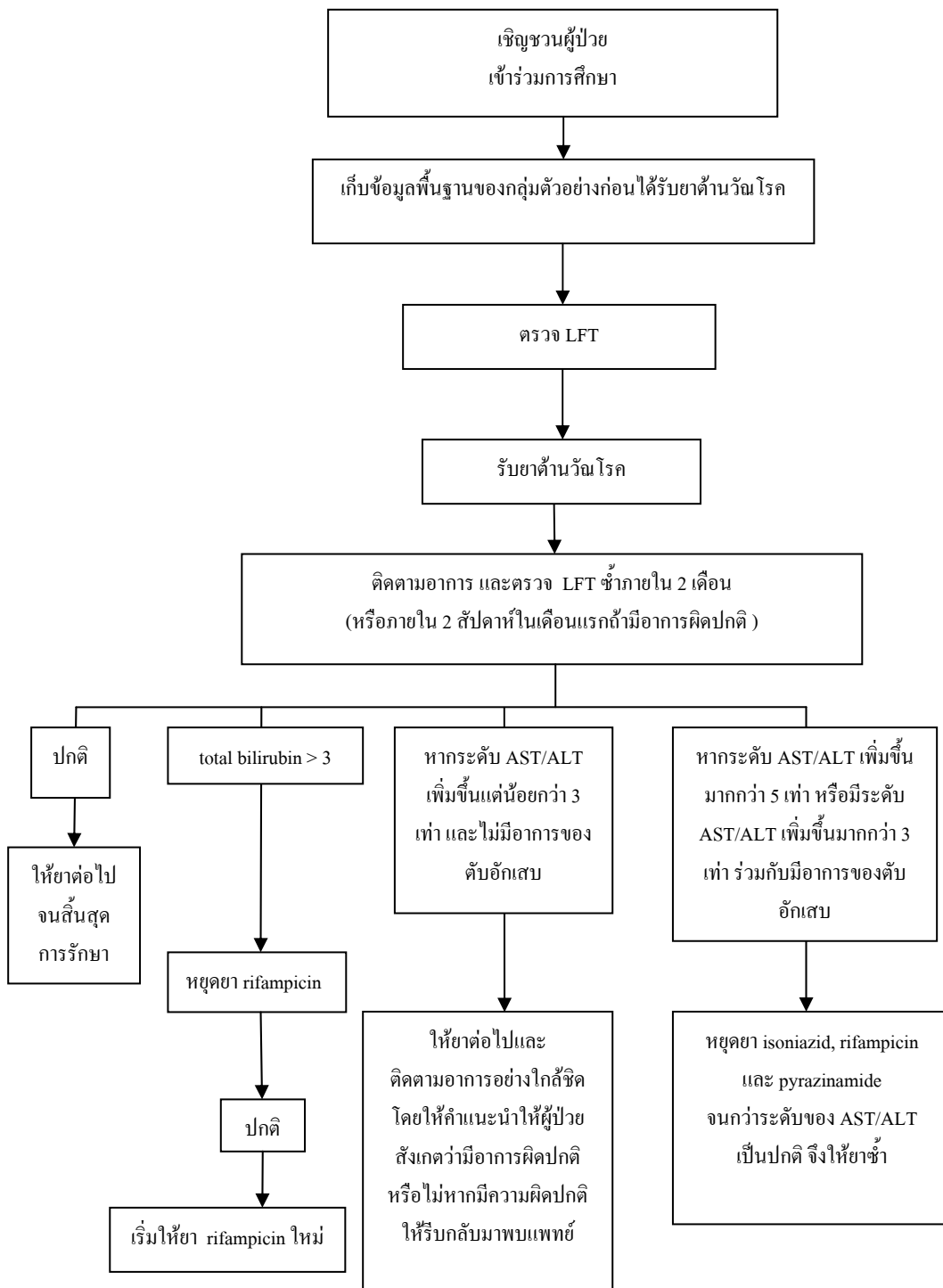
อุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรคเอดส์ในการศึกษา หาได้จาก

จาก $I = (n/N) \times 100\%$

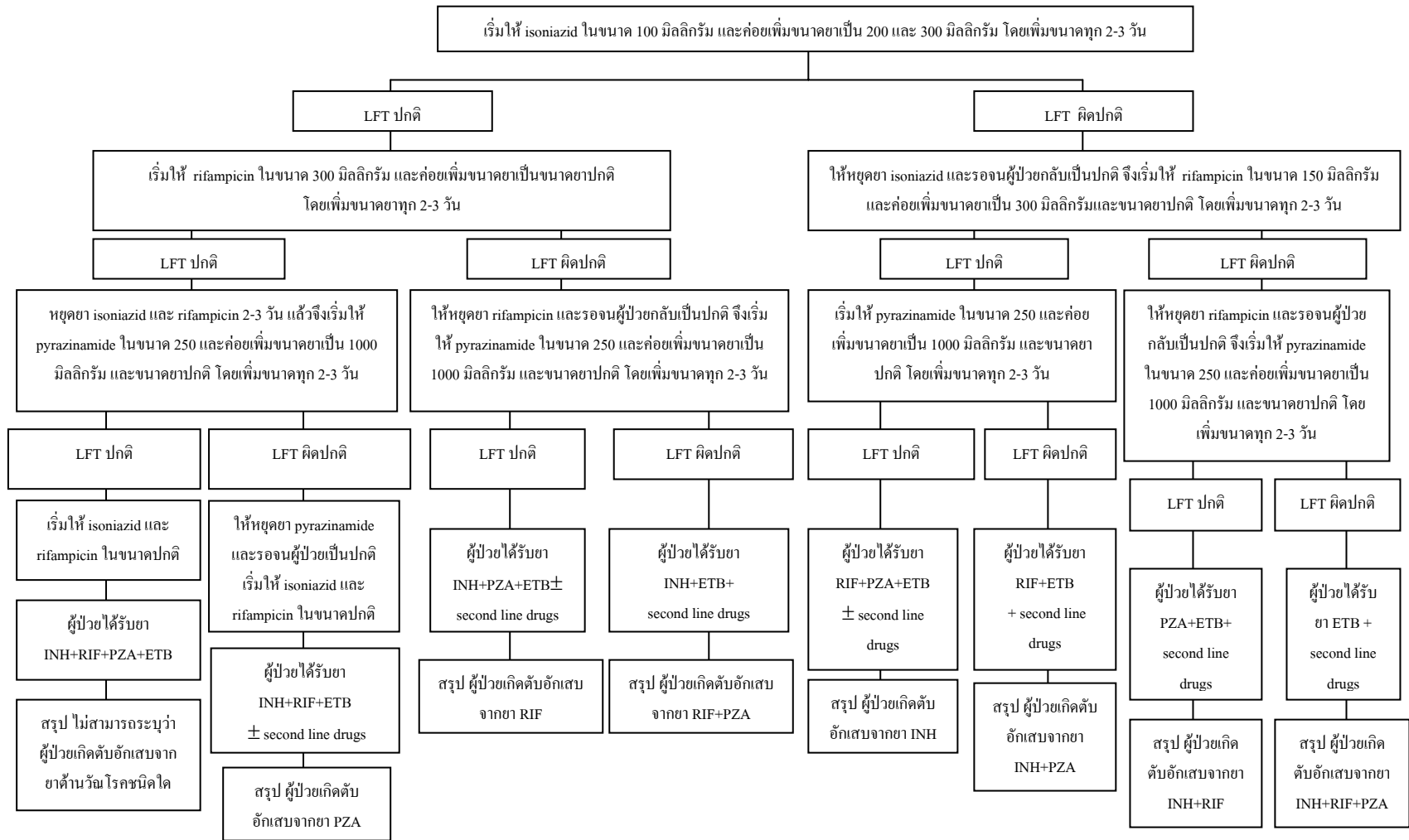
เมื่อ $I =$ อุบัติการณ์ของตับอักเสบจากยาต้านไวรัสโรคต่อกลุ่มตัวอย่าง 100 คน
(incidence rate per 100 populations)

$n =$ จำนวนผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบในระหว่างการศึกษา (hepatitis cases)

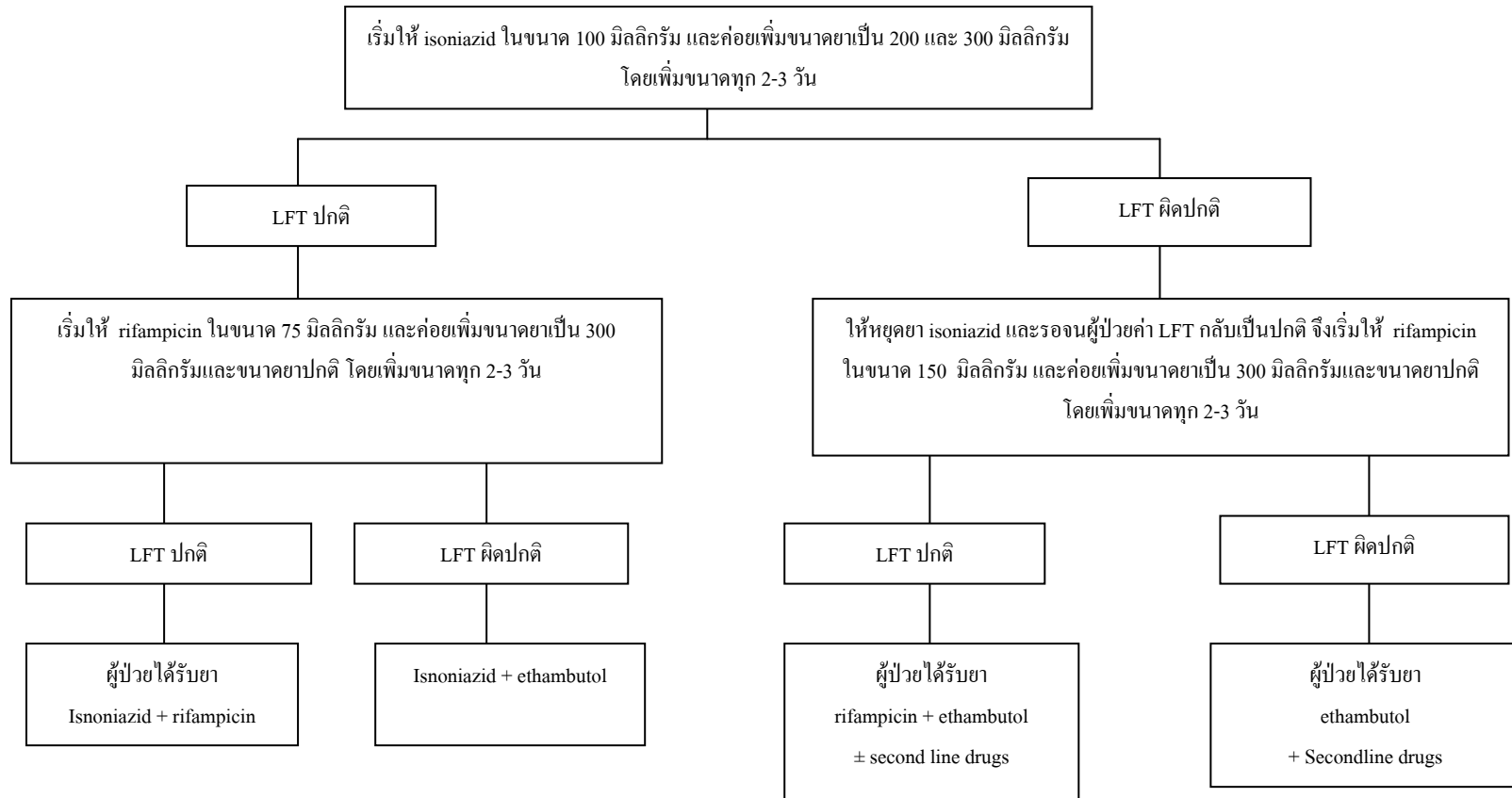
$N =$ จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษา (populations)



รูปที่ 3.1 แผนภาพแสดงขั้นตอนการวิจัย



รูปที่ 3.2 แนวทางการให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในช่วง 2 เดือนแรกของการรักษา (ดัดแปลงจาก: กระทรวงสาธารณสุข, 2545)



รูปที่ 3.3 แนวทางการให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในช่วงหลังจาก 2 เดือนแรกของการรักษา (ดัดแปลงจาก: กระทรวง สาธารณสุข, 2545)

บทที่ 4

ผลการศึกษาและวิจารณ์ผลการศึกษา

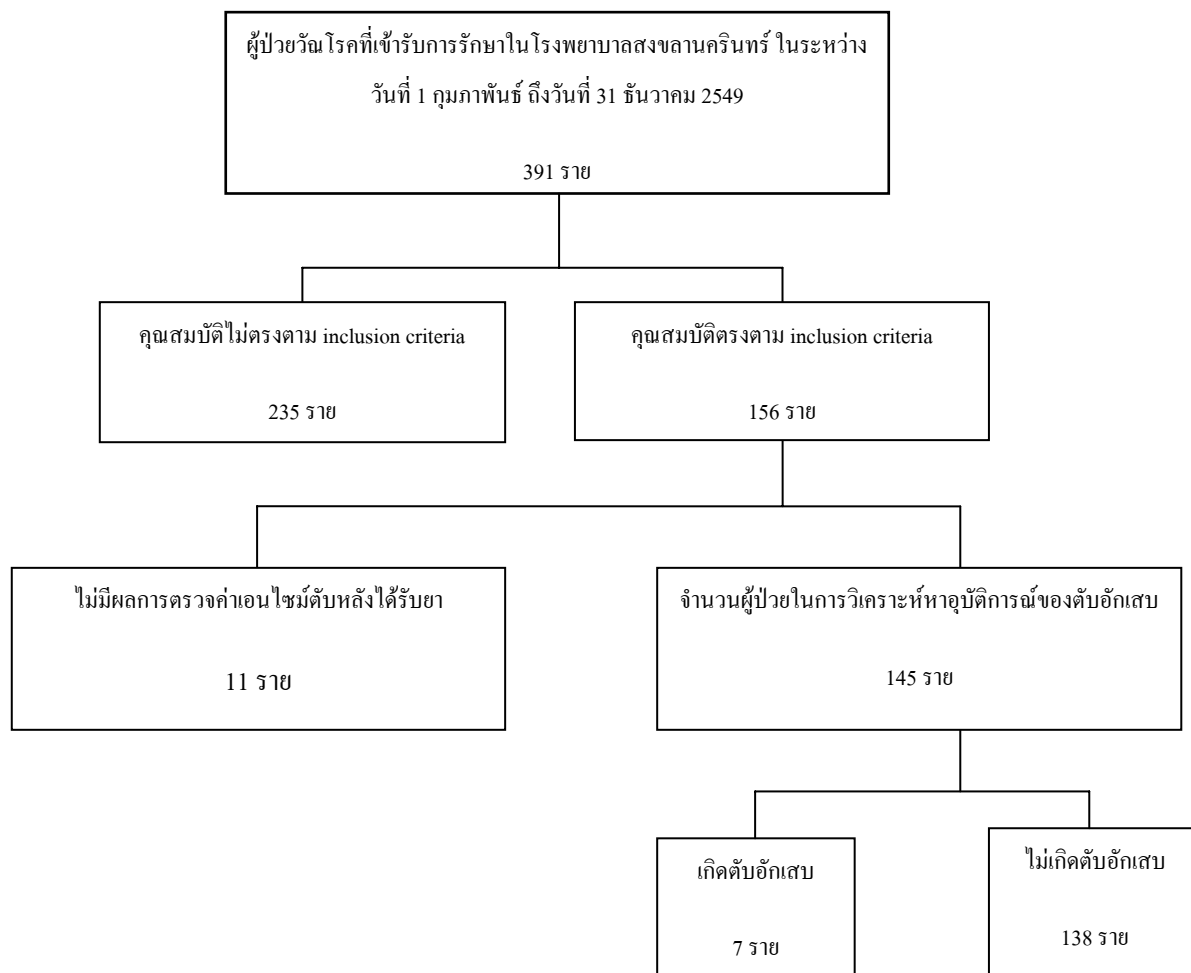
จากการศึกษาเพื่อเก็บข้อมูลเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค โดยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยวัณโรคที่เข้ารับการรักษาในช่วงระยะเวลาระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ จนถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2549 และทำการติดตามจนเสร็จสิ้นการรักษา ผลการศึกษาที่ได้แบ่งออกเป็น 4 ส่วนดังนี้

1. ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา
2. อุตบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
3. ปัจจัยเสี่ยงที่มีอิทธิพลต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
4. การให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบภายหลังจากรับยาต้านวัณโรค

4.1. ข้อมูลพื้นฐานของของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการ

ในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา คือ ระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2549 มีผู้ป่วยวัณโรคเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสงklanครินทร์ทั้งสิ้น 391 ราย โดยมีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเป็นจำนวนทั้งสิ้น 156 ราย ดังแสดงในรูปที่ 4.1 โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาแบ่งเป็นผู้ป่วยนอก 149 ราย และผู้ป่วยที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลขณะที่เริ่มยาครั้งแรก 7 ราย

รูปที่ 4.1 แผนภาพแสดงการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา



ผู้ป่วย 156 คนที่เข้าร่วมการศึกษา เกิดตับอักเสบ 7 ราย มีผู้ป่วยที่ไม่มีผลการตรวจวัดค่าการทำงานของเอนไซม์ตับภายหลังได้รับยาต้านไวรัสเป็นจำนวน 11 ราย ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดตับอักเสบนั้นพบว่าผู้ป่วยจำนวน 6 ราย มีความจำเป็นต้องเปลี่ยนสูตรยาที่ใช้จากสูตรยาระยะสั้นไปเป็นสูตรอื่นเนื่องจากผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ จากการใช้ยาต้านไวรัส โดยผู้ป่วย 4 รายเป็นผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยารุนแรง ผู้ป่วย 1 ราย มีอาการคลื่นไส้อาเจียนรุนแรง โดยไม่มีการเพิ่มของเอนไซม์ตับ และผู้ป่วยอีก 1 ราย ติดเชื้อไวรัสโรคชนิดดีอียา

ผู้ป่วยจำนวน 235 ราย ที่ไม่ได้เข้าร่วมการศึกษา เนื่องจาก เป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้พบกับผู้ทำการวิจัยในระหว่างที่ทำการศึกษา จึงไม่ได้ขอความยินยอมในการเข้าร่วมโครงการ รวมทั้งไม่ได้ให้คำแนะนำรวมทั้งติดตามอาการและอาการแสดงของตับอักเสบจากการได้รับยาต้านไวรัส 51 ราย

ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านวัณโรคสูตรระยะสั้น 33 ราย ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาต้านวัณโรคจากโรงพยาบาลอื่นก่อนเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ 41 ราย ผู้ป่วยที่ถูกส่งต่อไปรักษาที่โรงพยาบาลอื่น 24 ราย และผู้ป่วยที่ไม่มีการตรวจวัด LFT ก่อนได้รับยาต้านวัณโรค 86 ราย ดังข้อมูลในตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 สาเหตุที่ตัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา

ผู้ป่วยไม่ได้เข้าร่วมการศึกษา	จำนวน (ราย)	เกิดตับอักเสบ (ราย)
ไม่ได้พบผู้วิจัย	51	2
ได้รับยาต้านวัณโรคสูตรอื่น	33	0
เคยได้รับยาต้านวัณโรคจากโรงพยาบาลอื่นมาก่อน	41	3
ส่งตัวไปรักษาที่โรงพยาบาลอื่น	24	2
ไม่มีการตรวจ LFT ก่อนได้รับยาต้านวัณโรค	86	4

ในการศึกษารั้งนี้มีผู้ป่วยเพศชายจำนวน 103 ราย คิดเป็นร้อยละ 66 มากกว่าเพศหญิงซึ่งมีจำนวน 53 รายคิดเป็นร้อยละ 34 ในจำนวนผู้ป่วยดังกล่าวมีผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบจำนวน 7 ราย โดยแบ่งเป็นชาย 4 ราย และหญิงจำนวน 3 ราย

สำหรับอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 49.4 ปี โดยอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่เกิดตับอักเสบเท่ากับ 49.4 ปี และในกลุ่มที่เกิดตับอักเสบเท่ากับ 48.1 ปีซึ่งมีอายุเฉลี่ยใกล้เคียงกันในทั้งสองกลุ่ม ซึ่งพบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในการศึกษานี้มากกว่าอายุเฉลี่ยของการศึกษาก่อนหน้านี้ในไทยของ อุไร พุ่มพฤษ และคณะ (2539) ที่ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 37.5 ปี การศึกษาของ วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์ และคณะ (2547) ที่ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 35.1 ปี

ผู้ป่วยทั้งหมดมีน้ำหนักตัวโดยเฉลี่ยเท่ากับ 52.7 กิโลกรัม โดยมีน้ำหนักตัวเฉลี่ยใกล้เคียงกันในกลุ่มที่เกิดตับอักเสบ และในกลุ่มที่ไม่เกิดตับอักเสบ คือ 53.3 กิโลกรัม และ 52.8 กิโลกรัมตามลำดับ

สัดส่วนของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ในการศึกษา มีผู้ป่วยที่ทราบว่ามีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยถึงร้อยละ 34 ซึ่งมากกว่าการศึกษาของวิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์ และคณะ (2547) ที่พบว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยเพียงร้อยละ 9 และยังมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ร่วมกับวัณโรคมากกว่ารายงานขององค์การอนามัยโลกที่พบว่าผู้ป่วยวัณโรคในไทยที่ติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย คิดเป็นร้อยละ 17 (World Health Organization, 2009)

ตำแหน่งของการติดเชื้อวัณโรค พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นวัณโรคปอด คิดเป็นร้อยละ 71.2 ของผู้ป่วยทั้งหมด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆก่อนหน้านี้ในไทย ของได้แก่การศึกษาของวิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์ และคณะ (2547) ที่มีผู้ป่วยเป็นวัณโรคปอดถึงร้อยละ 77

ข้อมูลการใช้สมุนไพรหรืออาหารเสริม ได้จากการสอบถามผู้ป่วย โดยมีผู้ป่วยที่แจ้งว่า ได้ใช้สมุนไพรร่วมด้วยเพียงสองราย โดยหนึ่งรายเป็นสมุนไพรไม่ทราบชนิดที่รับประทานเพื่อช่วยเจริญอาหาร และอีกหนึ่งรายที่มีอาการตับอักเสบระบุว่ารับประทานสมุนไพรที่เป็นยาอมแก้ไอ

ข้อมูลเกี่ยวกับ เพศ อายุ น้ำหนัก ระดับ albumin ในเลือด ค่า BMI ค่า AST และ ALT ก่อนได้รับยา ปริมาณแอลกอฮอล์ที่ได้รับ ภาวะโภชนาการ ประวัติการแพ้ยา การมีโรคประจำตัวอื่นๆ ร่วมด้วย การใช้สมุนไพรหรืออาหารเสริม และชนิดของวัณโรคที่เป็น ดังแสดงในตารางที่ 4.2

ตารางที่ 4.2 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา			
	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=156)	กลุ่มที่ไม่เกิดตับ อักเสบ (n=149)	กลุ่มที่เกิดตับ อักเสบ (n=7)	p-value
เพศ, ราย (ร้อยละ)				0.690*
- ชาย	103 (66.0)	99 (66.4)	4 (57.1)	
- หญิง	53 (34.0)	50 (33.6)	3 (42.9)	
อายุ, ปี Mean \pm SD (range)	49.4 \pm 48.3 (17.7-86.3)	49.4 \pm 18.2 (17.7-86.3)	48.2 \pm 21.3 (24.9-77.5)	0.915 ^t
น้ำหนัก, กิโลกรัม Mean \pm SD (range)	52.8 \pm 10.0 (30.0-96.1)	52.7 \pm 10.2 (30.0 – 96.1)	53.3 \pm 6.26 (46.0 – 65.4)	0.648 ^t
ระดับใน albumin ในเลือด, g/dL Mean \pm SD (range)	3.8 \pm 0.7 (1.6-5.0)	3.8 \pm 0.72 (1.6-5.0)	3.9 \pm 0.4 (3.3-4.3)	0.913 ^t
BMI, kg/m ² Mean \pm SD (range)	19.9 \pm 3.7 (12.5-34.1)	19.9 \pm 3.8 (12.5-34.1)	20.2 \pm 2.0 (18.0-22.1)	0.491 ^t
ค่า AST ก่อนได้รับยา, units/L Mean \pm SD (range)	34 \pm 36 (8-311)	34 \pm 37 (8-311)	28 \pm 11 (10-41)	0.659 ^t
ค่า ALT ก่อนได้รับยา, units/L Mean \pm SD (range)	30 \pm 35 (5-307)	30 \pm 35 (5-307)	26 \pm 17 (6-57)	0.794 ^t
แอลกอฮอล์ที่ได้รับ, ราย (ร้อยละ)**				0.936*
- ไม่ดื่มแอลกอฮอล์	111 (71.2)	106 (71.1)	5 (71.4)	
- ได้รับในขนาดต่ำ	28 (17.9)	27 (18.1)	1 (14.3)	
- ได้รับในขนาดสูง	17 (10.9)	16 (10.8)	1 (14.3)	

ตารางที่ 4.2 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา			p-value
	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=156)	กลุ่มที่เกิดไม่เกิด ตับอักเสบ (n=149)	กลุ่มที่เกิดตับ อักเสบ (n=7)	
ประวัติการแพ้ยา, ราย (ร้อยละ)				1.000*
- ไม่มีประวัติแพ้ยา	148 (94.9)	141(94.6)	7 (100.0)	
- มีประวัติแพ้ยา	8 (5.1)	8 (5.4)	0 (0.0)	
การติดเชื้อ HIV, ราย (ร้อยละ)				1.000*
- ไม่ติดเชื้อ	85 (54.5)	80 (53.7)	5 (71.4)	
- ติดเชื้อ	34 (21.8)	32 (21.5)	2 (28.6)	
- ไม่มีผลการตรวจ	37 (23.7)	37 (24.8)	0 (0.0)	
การมีภาวะโรคอื่นร่วม, ราย (ร้อยละ)				1.000*
- ไม่มีโรคอื่นร่วม	118 (75.6)	112 (75.2)	6 (85.7)	
- มีโรคอื่นร่วม	38 (24.4)	37 (24.8)	1 (14.3)	
การใช้สมุนไพร/อาหารเสริม, ราย (ร้อยละ)				0.088*
- ไม่ใช้	154 (98.7)	148 (99.3)	6 (85.7)	
- ใช้	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (14.3)	
ตำแหน่งของวันโรคที่เป็น, ราย (ร้อยละ)				0.684*
- วันโรคปอด	111 (71.2)	105 (70.5)	6 (85.7)	
- วันโรคนอกปอด	45 (28.8)	44 (29.5)	1 (14.3)	

¹ วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Mann-Whitney U test

* วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Fisher – exact probability test

** ในการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยง ได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็นเพียงสองกลุ่มคือ ผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับ แอลกอฮอล์ เนื่องจากมีผู้ป่วยจำนวนน้อย

2. อุบัติการณ์ในการเกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัส

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 156 ราย ไม่มีการตรวจวัด LFT หลังได้รับยาต้านไวรัสจำนวน 11 ราย ซึ่งทำให้ไม่สามารถประเมินผลการเกิดตับอักเสบหลังจากที่ได้รับยาได้ จึงไม่นำผู้ป่วยกลุ่มนี้มาคำนวณอุบัติการณ์การเกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัส อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยทั้ง 11 ราย ไม่มีอาการและอาการแสดงของภาวะตับอักเสบ

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาและมีผลการตรวจ LFT หลังได้รับยาต้านไวรัสจำนวน 145 ราย พบว่าผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านไวรัส มีทั้งสิ้น 7 ราย อุบัติการณ์ของการเกิดตับอักเสบจากการได้รับยาต้านไวรัสในการศึกษารั้งนี้ คิดเป็นร้อยละ 4.83

เปรียบเทียบกับเกิดการเกิดตับอักเสบในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้าร่วมการศึกษา ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา โดยไม่รวมกลุ่มที่เคยได้รับยาต้านไวรัสจากโรงพยาบาลอื่นมาก่อน ซึ่งประกอบไปด้วยผู้ป่วยที่ไม่ได้พบผู้วิจัย ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรอื่น ผู้ป่วยที่ถูกส่งตัวไปรักษาที่โรงพยาบาลอื่น และผู้ป่วยที่ไม่มีการตรวจ LFT ก่อนได้รับยาต้านไวรัส จำนวนผู้ป่วยรวม 194 ราย เกิดตับอักเสบ 8 รายพบว่าอุบัติการณ์ของตับอักเสบในกลุ่มที่ไม่ได้เข้าร่วมการศึกษา คิดเป็นร้อยละ 4.12 ซึ่งต่ำกว่าอุบัติการณ์ในกลุ่มที่เข้าร่วมการศึกษา โดยอาจเนื่องมาจากการที่ในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้เข้าร่วมการศึกษางานบางส่วน ไม่ได้มีการตรวจวัด LFT หลังการรักษา ทำให้อุบัติการณ์ของการเกิดตับอักเสบที่ได้ต่ำกว่ากลุ่มที่เข้าร่วมการศึกษา

ในกลุ่มที่เคยได้รับยาต้านไวรัสจากโรงพยาบาลอื่นมาก่อน จำนวน 41 ราย เกิดตับอักเสบ 3 ราย พบว่ามีอุบัติการณ์ของตับอักเสบจากยาต้านไวรัส ร้อยละ 7.31 ซึ่งมากกว่าอุบัติการณ์ในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา คาดว่าเนื่องจากทำการรักษาในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ จึงมีการส่งตัวผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงจากการใช้ยามารักษาต่อ ทำให้อุบัติการณ์ของตับอักเสบสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

อุบัติการณ์รวมทั้งหมดของการเกิดตับอักเสบจากการได้รับยาต้านไวรัสในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ในช่วงที่ทำการศึกษา โดยรวมจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษารั้งนี้ ที่มีผลการตรวจวัด LFT หลังได้รับการรักษาจำนวน 145 ราย กับผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 194 ราย โดยไม่รวมกลุ่มที่เคยได้รับยาต้านไวรัสจากโรงพยาบาลอื่นมาก่อน พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบ 15 ราย เท่ากับร้อยละ 4.29

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาแบบไปข้างหน้า ที่ใช้สูตรระยะสั้น ในไทย พบว่าอุบัติการณ์ของตับอักเสบ ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของวิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์ และคณะ (2547) ที่มีอุบัติการณ์ของตับอักเสบคิดเป็นร้อยละ 4.50 ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาในไทยของ วรรณิการ์ วิสุทธีวรรณ และคณะ (2538) และการศึกษาของ อุไร พุ่มพุกษ์ และคณะ (2539) ที่มีอุบัติการณ์ของตับอักเสบจากยาต้านไวรัสคิดเป็นร้อยละ 1.2 และร้อยละ 1.3 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามเนื่องจากทั้งสามการศึกษา ไม่ได้รายงานผลการศึกษาในส่วนของการเกิดตับอักเสบในรูปแบบของอุบัติการณ์ ครั้งนี้ผู้วิจัยจึงได้นำผลการศึกษาของแต่ละการศึกษามาคำนวณหา cumulative incidence ด้วยตัวเอง

ปัจจัยอื่นที่อาจเป็นสาเหตุให้อุบัติการณ์ของตับอักเสบจากยาต้านไวรัสที่พบมีความแตกต่างกันเนื่องจาก ในการศึกษาของวรรณิการ์ วิสุทธีวรรณ และคณะ (2538) และการศึกษาของ อุไร พุ่มพุกษ์ และคณะ (2539) ทำการศึกษาในโรงพยาบาลเฉพาะทาง โดยการศึกษาของอุไร พุ่มพุกษ์ และคณะ (2539) ทำการศึกษาในโรงพยาบาลโรคทรวงอก ส่วนการศึกษาของวรรณิการ์ วิสุทธีวรรณ และคณะ (2538) ทำการศึกษาในศูนย์วินิจฉัยโรคเขต 3 จังหวัดชลบุรี ต่างจากการศึกษาของวิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์ และคณะ (2547) และการศึกษานี้ ที่ทำการศึกษาในโรงพยาบาลที่เป็นโรงเรียนแพทย์ และเป็นโรงพยาบาลขนาดใหญ่ซึ่งคาดว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาจะมีความรุนแรงของโรค ตลอดจนมีโรคอื่น ๆ ที่เป็นร่วมมากกว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเฉพาะทาง

นอกจากนี้ในการศึกษา ของอุไร พุ่มพุกษ์ และคณะ (2539) ยังได้มีการตัดผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ออกจากการศึกษา ในขณะที่การศึกษาของวรรณิการ์ วิสุทธีวรรณ และคณะ (2538) ไม่มีรายงานของจำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV จึงน่าจะเป็นอีกสาเหตุที่ทำให้อุบัติการณ์ของตับอักเสบจากการศึกษาทั้งสองต่ำกว่าในการศึกษานี้ โดยมีการศึกษาของ Ungo และคณะ (1998) ซึ่งทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า เพื่อเปรียบเทียบผลของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ C และ HIV กับเกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัส โดยทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ผลการศึกษาพบว่า จากผู้ป่วย 128 ราย เกิดตับอักเสบจำนวน 22 ราย คิดเป็นร้อยละ 19 เมื่อนำวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงเรื่องการติดเชื้อ HIV มาทำการวิเคราะห์โดยใช้ chi-square test พบว่าการติดเชื้อ HIV เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัส โดยมี relative risk (RR) = 4 (95% CI 1.114 - 19.541)

อย่างไรก็ตาม การศึกษาในไทยทั้ง 3 การศึกษา คือการศึกษาของ อุไร พุ่มพุกษ์ และคณะ (2539) วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์ และคณะ (2547) และวรรณิการ์ วิสุทธีวรรณ และคณะ (2538) มีแนวโน้มที่จะพบอุบัติการณ์ของการเกิดตับอักเสบที่ต่ำเกินจริง เนื่องมาจากการศึกษาทั้งหมด ไม่ได้มี

การตรวจวัดค่าแอนไซม์ตับของผู้ป่วยทุกรายหลังจากได้รับยาต้านไวรัส โดยจะทำการตรวจวัดเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการหรืออาการแสดงของตับอักเสบเท่านั้น จึงไม่สามารถที่จะตรวจพบผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบแต่ไม่มีอาการหรืออาการแสดง

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลอุบัติการณ์ของการเกิดตับอักเสบในการศึกษานี้ เทียบกับการศึกษาแบบย้อนหลังในไทย คือการศึกษาของเบญจวรรณ สายพันธ์ และคณะ (2543) และ สารีณีย์ กฤตยานันท์ และคณะ (2539) ซึ่งมีอุบัติการณ์ในการเกิดตับอักเสบริ้อยละ 1.8 และ 9.2 ตามลำดับ โดยคาดว่าสาเหตุที่ทำให้อุบัติการณ์ของตับอักเสบต่างกัน นอกจากรูปแบบของการศึกษาที่แตกต่างกันแล้ว ในการศึกษาของเบญจวรรณ สายพันธ์ และคณะ (2543) ไม่ได้มีการตรวจวัดค่าแอนไซม์ตับหากผู้ป่วยไม่มีอาการหรืออาการแสดงของตับอักเสบ และยังสามารถติดตามข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยได้เพียงร้อยละ 85 เท่านั้น ในขณะที่การศึกษาของสาริณีย์ กฤตยานันท์ และคณะ (2539) ทำการศึกษาโดยนำข้อมูลเฉพาะผู้ป่วยที่เริ่มได้รับยาต้านไวรัสขณะนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว น่าจะมีความรุนแรงของโรคมกกว่าผู้ป่วยนอก ตลอดจนการมีโรคอื่น ๆ ร่วมมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสโรคที่เป็นผู้ป่วยนอกเช่นเดียวกับการศึกษาอื่น ๆ จึงทำให้อุบัติการณ์ของตับอักเสบในการศึกษาดังกล่าวสูงกว่าในการศึกษาอื่น รวมทั้งในการศึกษานี้ที่มีผู้ป่วยเป็นผู้ป่วยนอกเป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 95.5)

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นในต่างประเทศ ที่มีรูปแบบการศึกษาเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า และใช้สูตรระยะระยะสั้นเช่นเดียวกัน พบว่าอุบัติการณ์ของตับอักเสบจากยาต้านไวรัส ในการศึกษานี้ต่ำกว่าการศึกษาที่ทำในเนปาล (Shakya, et.al., 2004) มีอุบัติการณ์ของการเกิดตับอักเสบ ร้อยละ 8 ทั้งที่ในการศึกษาดังกล่าวผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยน้อยกว่าในการศึกษานี้ (30.5 ปี) มีการตัดผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ ซี ออก และมีผู้ป่วยที่ได้รับแอลกอฮอล์เพียงร้อยละ 18 โดยสาเหตุที่ทำให้อุบัติการณ์ของตับอักเสบในการศึกษานี้สูง อาจเนื่องมาจากภาวะทุพโภชนาการ โดยผู้ป่วยมีค่า BMI เฉลี่ย 18.7 ในขณะที่การศึกษานี้มี BMI เฉลี่ย 19.9 รวมทั้งความแตกต่างของปัจจัยทางพันธุกรรม

ขณะที่การศึกษาในอิหร่าน (Sharizadeh, et.al., 2005) มีอุบัติการณ์ของตับอักเสบบีคิดเป็นร้อยละ 27.7 ตามลำดับ โดยพบอุบัติการณ์ของตับอักเสบสูงมาก ทั้งที่การศึกษาดังกล่าว อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 47.5 ปี ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในครั้งนี้ และมีเกณฑ์ในการให้ยา สูตรยาที่ใช้ขนาดยาที่ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับ รวมทั้งนิยามของการเกิดตับอักเสบที่เหมือนกันกับการศึกษาครั้งนี้ โดยในการศึกษาดังกล่าวไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ติดเชื้อ HIV นอกจากนี้มีผู้ป่วยที่ได้รับ

แอลกอฮอล์ และมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ B เพียงร้อยละ 1.2 เท่านั้น ดังนั้นอุบัติการณ์ของการเกิดตับอักเสบที่มากกว่าในการศึกษาทั้งสองนี้อาจเนื่องมาจากความแตกต่างทางพันธุกรรม และการคัดเลือกผู้ป่วยที่เป็นผู้ป่วยที่ผู้ป่วยที่เริ่มได้รับยาต้านโรคขณะนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล รวมทั้งอาจจะมีปัจจัยอื่นๆ ที่แตกต่างกันในแต่ละประเทศ

ในการศึกษารุ่นนี้ ไม่ได้มีการตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ B และ C ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา รวมทั้งการมีภาวะ slow acetylator ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบว่ามีผลทำให้เกิดตับอักเสบ โดยมีการศึกษาในไทยพบว่า ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ B ในไทยระหว่างปี 1994 – 2001 เท่ากับร้อยละ 2.83 - 6.07 (Srisupanant, et.al., 2008) ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ C ในไทยเท่ากับร้อยละ 5.6 (Songsivilai, et.al., 1997) สำหรับภาวะ slow acetylator พบว่าในไทยมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่เป็น slow acetylator คิดเป็นร้อยละ 36.2 (Kukongviriyapan, et.al., 2003) โดยปัจจัยดังกล่าว อาจมีผลให้อุบัติการณ์ของการเกิดตับอักเสบในการศึกษารุ่นนี้ แตกต่างกับการศึกษาอื่น

3. ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ในการศึกษานี้ได้นำปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่คาดว่าจะทำให้เกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคได้แก่ เพศหญิง ภาวะทพโภชนาการ อายุ โดยแบ่งออกเป็น 2 ปัจจัย คืออายุมากกว่า 35 ปี และมากกว่า 45 ปีซึ่งเป็นอายุที่ใกล้เคียงกับอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในการศึกษา การรับประทานแอลกอฮอล์ การมีภาวะโรคอื่นร่วม ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ การมีระดับ albumin ในเลือดต่ำกว่า 3.5 g/dL ชนิดของวัณโรคที่ผู้ป่วยเป็น การมีประวัติแพ้ยาชนิดอื่นมาก่อน และการใช้สมุนไพรหรืออาหารเสริม มาทำการวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์ในการทำให้เกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค แต่เนื่องจากไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีประวัติแพ้ยาชนิดอื่นมาก่อนเกิดตับอักเสบ และมีผู้ป่วยเพียงสองรายที่มีประวัติใช้สมุนไพรหรืออาหารเสริม โดยเป็นสมุนไพรคนละชนิดกัน จึงไม่ได้ได้นำปัจจัยทั้ง 2 ปัจจัย คือการมีประวัติแพ้ยาชนิดอื่นมาก่อน และการใช้สมุนไพรหรืออาหารเสริม ไปทำการวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์ในการทำให้เกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค

การวิเคราะห์ univariate analysis โดยใช้ chi-square เพื่อประเมินความเสี่ยงของแต่ละปัจจัย เพื่อใช้คัดเลือกปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลต่อการเกิดตับอักเสบ ไปวิเคราะห์แบบ multivariate analysis ไม่พบว่าปัจจัยใดที่ทำให้เกิดตับอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้วิจัยได้ทำการคัดเลือก ปัจจัยที่จะนำไปวิเคราะห์ multivariate analysis โดยใช้สถิติ binary linear regression ได้แก่ ปัจจัยเสี่ยงที่ผู้ป่วยอายุมากกว่า 35 ปี เนื่องจากมีค่า *p*-value ต่ำกว่า ปัจจัยเสี่ยงที่ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 45 ปี เพศหญิง ภาวะทพโภชนาการ การรับประทานแอลกอฮอล์ การมีโรคอื่นร่วม การเป็นวัณโรคปอด โดยไม่นำปัจจัยเสี่ยงที่ผู้ป่วยมีระดับ albumin ในเลือด < 3.5 g/dL มาทำการวิเคราะห์ เนื่องจากเป็นข้อมูลที่ใช้ในการประเมินภาวะโภชนาการของผู้ป่วย และไม่มีค่า albumin ในเลือดของผู้ป่วยทุกราย

ทำการวิเคราะห์โดยใช้ backward technique เมื่อนำปัจจัยเสี่ยงทั้งหมด เข้าสู่ model ในการวิเคราะห์ ไม่พบว่าปัจจัยใดที่มีผลต่อการเกิดตับอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อตัดตัวแปรที่มีค่า partial F-test น้อยที่สุดออกจาก model และสร้าง model ใหม่ ก็ไม่พบว่าปัจจัยใดมีผลต่อการเกิดตับอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาค่า -2 log likelihood ratio พบว่า model ที่มีปัจจัยเสี่ยงทุกตัว มีค่า -2 log likelihood ratio ต่ำสุด จึงได้คัดเลือก model ดังกล่าวมาวิเคราะห์เป็น model ในการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรค ซึ่งผลการวิเคราะห์ ดังแสดงในตารางที่ 4.3

ตารางที่ 4.3 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัส

ปัจจัยเสี่ยง	crude ORs (95% CI)	p-value*	Adjusted ORs
อายุมากกว่า 35 ปี	1.15 (0.216 – 6.155)	0.027	-0.86 (0.046-3.892)
อายุมากกว่า 45 ปี	0.55 (0.119-2.542)	0.603	-
เพศหญิง	1.49 (0.320 – 6.893)	0.258	0.70 (0.087-2.857)
ภาวะทุพโภชนาการ	2.51 (0.294 – 21.500)	0.757	-1.10 (0.042-4.000)
ระดับ albumin ในเลือด < 3.5 g/dL	2.70 (0.313 – 23.254)	0.880	-
การรับประทานแอลกอฮอล์	1.49 (0.168 – 13.214)	0.129	-0.79 (0.81-2.523)
การมีโรคอื่นร่วม	0.50 (0.059 – 4.328)	0.404	0.80 (0.227-21.809)
การเป็นไวรัสโรคปอด	0.40 (0.047 – 3.401)	0.757	1.47 (0.438-43.550)
การติดเชื้อ HIV	1.00 (0.184 – 5.421)	0.000	-0.28 (0.035-3.387)

* วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ chi-square

เปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นที่มีรูปแบบการศึกษา ที่คล้ายกัน พบว่า การศึกษาของ Sharma และคณะ (2001) มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 346 ราย เกิดตับอักเสบทั้งสิ้น 56 ราย เมื่อวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากการได้รับยาต้านไวรัส โดยใช้ stepwise binary logistic regression พบว่าปัจจัยที่ทำให้เกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัส ที่พบในการศึกษานี้ ได้แก่ อายุ (ไม่ได้มีการระบุอายุที่ใช้เป็นเกณฑ์ในรายการการศึกษา OR 1.2; 95%CI 1.01-1.04) ระดับ albumin ในเลือดน้อยกว่า 3.5 g/dL (OR 2.3; 95% CI = 1.1-4.8) การมี HLA-DR2 ชนิด DQA1*0102 (OR 4.0; 95% CI = 1.1-14.3) และการมี HLA-DR2 ชนิด DQB1*0201 (OR 1.9; 95% CI = 1.0-3.9)

มีการศึกษาที่ไม่สามารถหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบกับการได้รับยาต้านไวรัส ได้แก่ การศึกษาของ Shakya และคณะ (2004) ซึ่งมีกลุ่มตัวอย่าง 50 ราย เกิดตับอักเสบ 4 ราย นำปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับ ได้แก่ เพศ อายุมากกว่า 35 ปี ความรุนแรงของโรคที่เป็น การได้รับ alcohol ที่รับประทาน ค่า albumin ในเลือดน้อยกว่า 3.5 g/dL และค่า BMI น้อยกว่า 20 กิโลกรัมต่อตารางเมตร มาวิเคราะห์ ซึ่งไม่พบว่ามีปัจจัยใดที่มีผลทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับ การศึกษาของ Sharifzadeh และคณะ (2005) ซึ่งมีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 112 ราย เกิดตับอักเสบ 17 ราย ได้นำปัจจัยที่คาดว่าจะทำให้เกิดตับอักเสบมาทำ

การวิเคราะห์ คือ เพศ สัญชาติ ภาวะทุพโภชนาการ (BMI < 20) และ อายุมากกว่า 65 ปี ไม่พบว่ามีปัจจัยใดที่มีผลทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาแบบไปข้างหน้าที่สามารถหาปัจจัยเสี่ยง ในการเกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัส พบว่ามีการศึกษาของ Fernandez-Villar และคณะ (2004) ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวน 471 ราย ทำการศึกษาแบบ cohort study เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่อาจทำให้เกิดตับอักเสบ กับกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง พบว่ากลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงคือมีอายุมากกว่า 50 ปี หรือมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ B หรือ C หรือมีการรับประทานแอลกอฮอล์ หรือมีภาวะทุพโภชนาการ อย่างใดอย่างหนึ่ง จะมีโอกาสเกิดตับอักเสบมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง (OR=3.5; 95% CI 1.9 - 6.7) อย่างไรก็ตามในการศึกษาดังกล่าว ไม่ได้มีการวิเคราะห์เพื่อหาผลของแต่ละปัจจัย แต่ทำการวิเคราะห์โดยพิจารณาจากผลของทุกปัจจัยร่วมกัน

เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ การคำนวณหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบเป็นวัตถุประสงค์รอง จึงทำให้ กลุ่มตัวอย่างที่เกิดตับอักเสบ ในการศึกษา มีจำนวนน้อยจนไม่อาจหาผลของแต่ละปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดตับอักเสบได้ ดังนั้นหากต้องการทำการศึกษาเพื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัส เป็นวัตถุประสงค์หลัก อาจจะต้องเปลี่ยนรูปแบบการศึกษา เป็นแบบรูปแบบอื่น เช่น case control study หรือเพิ่มจำนวนผู้ป่วยในการศึกษา โดยอาจทำการศึกษาที่เป็น multi-center เพื่อให้มีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษามากขึ้น

4.4. การให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบภายหลังการได้รับยาต้านวัณโรค

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบทั้งสิ้น 7 ราย เกิดภาวะตับอักเสบหลังจากได้รับยาต้านวัณโรค 7 – 71 วัน เวลาที่เกิดตับอักเสบหลังได้รับยาเฉลี่ย 38 ± 23 วัน มี 6 รายที่เกิดขึ้นใน 2 เดือนแรกของการได้รับยาต้านวัณโรค คิดเป็นร้อยละ 85 ของผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบทั้งหมด โดยในจำนวนนี้มี 2 รายที่เกิดตับอักเสบขึ้นในสองสัปดาห์แรก มีผู้ป่วยเพียง 1 รายที่เกิดตับอักเสบขึ้นภายหลังการได้รับยาต้านวัณโรคหลังจากสองเดือนแรกของการรักษา (71 วัน)

ผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิดตับอักเสบได้รับการให้ยาซ้ำทุกราย ผู้ป่วยที่ได้รับยาซ้ำทั้งสามชนิดคือ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide จำนวน 3 ราย ซึ่งผู้ป่วยสามารถกลับมาใช้ยาต้านวัณโรคในสูตรระยะสั้นได้ ผู้ป่วยที่เหลือได้รับยาซ้ำเฉพาะ isoniazid และ rifampicin โดยมีผู้ป่วย 3 ราย เปลี่ยนสูตรยาที่ใช้ในการรักษาเป็น 2HRE/7HR ส่วนผู้ป่วยอีกรายใช้ยาต้านวัณโรคสูตรระยะสั้น เนื่องจากได้รับ pyrazinamide ครบตามแผนการรักษาแล้ว

มีการให้ยาซ้ำแก่ผู้ป่วยตามรูปแบบที่กำหนดไว้ในการศึกษาทั้งสิ้น 3 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการให้ยาซ้ำทั้งสามชนิดคือ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide จำนวน 2 ราย และได้รับยาซ้ำเฉพาะ isoniazid และ rifampicin อีก 1 รายเนื่องจากผู้ป่วยเกิดตับอักเสบในช่วงหลังจาก 2 เดือนแรกของการรักษา พบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 ราย สามารถกลับมาใช้ยาต้านวัณโรคในสูตรระยะสั้นได้ โดยไม่มีการเกิดตับอักเสบขึ้นซ้ำอีก ผู้ป่วยอีก 4 ราย ที่มีภาวะตับอักเสบซึ่งได้รับยาซ้ำไม่เป็นไปตามรูปแบบที่กำหนดไว้ในการศึกษา โดยได้รับยาต้านวัณโรคซ้ำเฉพาะ isoniazid และ rifampicin จำนวนทั้งสิ้น 3 ราย และทำการปรับเปลี่ยนสูตรยาที่ใช้ในการรักษา ไปเป็น 2 HRE/7HR มีเพียง 1 รายที่ได้รับ pyrazinamide ซ้ำ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้มีการหยุด isoniazid และ rifampicin ก่อนเริ่มยา pyrazinamide ซึ่งผู้ป่วยทั้ง 4 ราย สามารถใช้ยาต้านวัณโรคไปจนถึงสิ้นสุดการรักษาโดยไม่เกิดตับอักเสบอีก

ผลการประเมินระดับความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดตับอักเสบกับยาต้านวัณโรค เพื่อจัดเป็นระดับความน่าจะเป็นของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรค (ADR probability category) โดยใช้ Naranjo's algorithm (ภาคผนวก จ) พบว่าผู้ป่วยทุกรายมีระดับความน่าจะเป็นที่จะเกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค อยู่ในระดับอาจจะใช่ (possible)

สำหรับขนาดยาที่ผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบได้รับในการศึกษารั้งนี้ ไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดได้รับยาเกินขนาดที่ใช้ในการรักษา (ตารางที่ 4.4)

รายละเอียดของผู้ป่วยแต่ละรายที่เกิดตับอักเสบ มีดังต่อไปนี้

รายที่ 1 เพศชาย อายุ 43.3 ปี นำหนักก่อนได้รับยา 48.5 กิโลกรัม ไม่เคยมีประวัติแพ้ยาชนิดใดมาก่อน ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอด ผู้ป่วยมีประวัติดื่มสุรา โดยคิดเป็นปริมาณแอลกอฮอล์ต่อวัน เท่ากับ 80 กรัม โดยมีประวัติได้รับแอลกอฮอล์เป็นระยะเวลานาน 10 ปี และมีการติดเชื้อ HIV โดยไม่ได้รับยาต้านไวรัส และมียาอื่น ๆ ที่ได้รับร่วม คือ bromhexine (8 mg) รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละ 3 ครั้ง และ paracetamol (500 mg) รับประทาน 1 เม็ดทุก 4 ชั่วโมงเมื่อมีไข้ ผู้ป่วยมีผื่นคันตามตัวหลังจากได้รับยา 7 วัน จึงได้รับยา hydroxyzine (10 mg) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง เพิ่มเติมซึ่งผู้ป่วยมีอาการผื่นคันดีขึ้น ผู้ป่วยเกิดภาวะตับอักเสบขึ้นภายหลังการได้รับยาต้านวัณโรคเป็นระยะเวลานาน 14 วัน โดยค่า AST และ ALT เพิ่มขึ้นจาก 32 และ 10 Unit/L เป็น 372 และ 143 Unit/L ตามลำดับ โดยไม่มีอาการแสดงของภาวะตับอักเสบ จึงได้ทำการหยุดยารักษาวัณโรคด้วยสูตรยาระยะสั้น และเปลี่ยนเป็นยา ethambutol กับ ofloxacin ภายหลังจากที่เอนไซม์ตับเข้าสู่ภาวะปกติ ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคซ้ำอีกคือ isoniazid, rifampicin โดยไม่ได้ให้ยา pyrazinamide ซ้ำ และเปลี่ยนสูตรยาที่ใช้รักษาเป็น 2 HRE/7HR พบว่าผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้โดยไม่เกิดภาวะตับอักเสบอีก

รายที่ 2 เพศชาย อายุ 24.8 ปี นำหนักก่อนได้รับยา 65.4 กิโลกรัม ไม่เคยมีประวัติแพ้ยาชนิดใดมาก่อน ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอด ผู้ป่วยมีประวัติดื่มสุรา คิดเป็นปริมาณแอลกอฮอล์ต่อวัน เท่ากับ 11 กรัม เป็นระยะเวลานานประมาณ 2 ปี ไม่ติดเชื้อ HIV ผู้ป่วยได้รับยาอื่นร่วมขณะที่ใช้ยาต้านวัณโรคได้แก่ amoxicillin, amoxicillin + clavulanic acid และ clindamycin ในช่วง 2 สัปดาห์แรกที่ได้รับยาต้านวัณโรค ผู้ป่วยเกิดภาวะตับอักเสบขึ้นภายหลังการได้รับยาต้านวัณโรคเป็นระยะเวลานาน 56 วัน โดยค่า AST และ ALT เพิ่มขึ้นจาก 22 และ 17 Unit/L เป็น 141 และ 142 Unit/L ตามลำดับ ร่วมกับมีอาการ เวียนศีรษะ มีไข้ต่ำ เบื่ออาหาร และคลื่นไส้ จึงได้ทำการหยุดยารักษาวัณโรคด้วยสูตรยาระยะสั้น และเปลี่ยนเป็นยา ethambutol กับ ofloxacin ภายหลังจากที่เอนไซม์ตับเข้าสู่ภาวะปกติ ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคซ้ำอีกคือ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide ตามรูปแบบที่กำหนดไว้ในการศึกษา พบว่าผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้โดยไม่เกิดภาวะตับอักเสบอีก และได้รับการรักษาจนหายขาดจากการติดเชื้อวัณโรค

รายที่ 3 เพศหญิง อายุ 24.9 ปี นำหนักก่อนได้รับยา 46 กิโลกรัม ไม่เคยมีประวัติแพ้ยาชนิดใดมาก่อน ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอด ผู้ป่วยไม่ดื่มสุรา และติดเชื้อ HIV ผู้ป่วยเกิดภาวะตับอักเสบขึ้นภายหลังการได้รับยาต้านวัณโรคเป็นระยะเวลานาน 53 วัน โดยค่า AST และ ALT เพิ่มขึ้นจาก 14 และ 5 Unit/L เป็น 163 และ 156 Unit/L ตามลำดับ ร่วมกับมีอาการคลื่นไส้ อ่อนเพลีย

จึงได้ทำการหยุดยารักษาวัณโรคด้วยสูตรยาระยะสั้น และเปลี่ยนเป็นยา ethambutol กับ ofloxacin ภายหลังจากที่เอนไซม์ตับเข้าสู่ภาวะปกติ ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคซ้ำอีกคือ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide ตามรูปแบบที่กำหนดไว้ในการศึกษา พบว่าผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้โดยไม่เกิดภาวะตับอักเสบอีก และได้รับการรักษาจนหายขาดจากการติดเชื้อวัณโรค

รายที่ 4 เพศหญิง อายุ 77.1 ปี น้ำหนักก่อนได้รับยา 50.8 กิโลกรัม ไม่เคยมีประวัติแพ้ยาชนิดใดมาก่อน ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอด ผู้ป่วยไม่ดื่มสุรา และไม่ติดเชื้อ HIV ผู้ป่วยเกิดภาวะตับอักเสบขึ้นภายหลังจากได้รับยาต้านวัณโรคเป็นระยะเวลา 28 วัน โดยค่า AST และ ALT เพิ่มขึ้นจาก 17 และ 17 Unit/L เป็น 162 และ 209 Unit/L ตามลำดับ โดยไม่มีอาการแสดงอื่น ๆ ร่วม จึงได้ทำการหยุดยารักษาวัณโรคด้วยสูตรยาระยะสั้น เปลี่ยนเป็นยา ethambutol ofloxacin และ streptomycin ภายหลังจากที่เอนไซม์ตับเข้าสู่ภาวะปกติ ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคซ้ำอีกคือ isoniazid, rifampicin และได้รับยา pyrazinamide โดยไม่มีการหยุดยา isoniazid และ rifampicin ซึ่งพบว่าผู้ป่วยสามารถกลับมาใช้ยาต้านวัณโรค ตามสูตรยาระยะสั้น ได้จนถึงสิ้นสุดการรักษาโดยไม่เกิดภาวะตับอักเสบอีก

รายที่ 5 เพศชาย อายุ 77.5 ปี น้ำหนักก่อนได้รับยา 52.5 กิโลกรัม ไม่เคยมีประวัติแพ้ยาชนิดใดมาก่อน ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวคือ เบาหวาน โดยได้รับยา metformin 500 mg วันละสองครั้ง glibenclamide 5 mg วันละหนึ่งครั้ง ก่อนอาหารเช้า และได้รับยา dextromethorphan 15 mg รับประทานวันละสามครั้ง หลังอาหาร ผู้ป่วยไม่ดื่มสุรา และไม่ติดเชื้อ HIV ผู้ป่วยเกิดภาวะตับอักเสบขึ้นภายหลังจากได้รับยาต้านวัณโรคเป็นระยะเวลา 35 วัน โดยค่า AST และ ALT เพิ่มขึ้นจาก 28 และ 31 Unit/L เป็น 248 และ 172 Unit/L ตามลำดับ ร่วมกับมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน จึงได้ทำการหยุดยารักษาวัณโรคด้วยสูตรยาระยะสั้น และเปลี่ยนเป็นยา ethambutol กับ ofloxacin ภายหลังจากที่เอนไซม์ตับเข้าสู่ภาวะปกติ ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคซ้ำอีกคือ isoniazid, rifampicin โดยไม่ได้รับ pyrazinamide ซ้ำ และเปลี่ยนสูตรยาที่ใช้รักษาเป็น 2 HRE/7HR พบว่าผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้โดยไม่เกิดภาวะตับอักเสบอีก

รายที่ 6 เพศชาย อายุ 36.5 ปี น้ำหนักก่อนได้รับยา 55.6 กิโลกรัม ไม่เคยมีประวัติแพ้ยาชนิดใดมาก่อน ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วยไม่ดื่มสุรา และไม่ติดเชื้อ HIV นอกจากนี้ผู้ป่วยยังรับประทานยาอมสมุนไพรแก้ไอ รับประทานเมื่อมีอาการไอและระคายคอ โดยอมวันละ 4 - 5 ครั้ง ผู้ป่วยเกิดภาวะตับอักเสบขึ้นภายหลังจากได้รับยาต้านวัณโรคเป็นระยะเวลา 71 วัน โดยค่า AST และ ALT เพิ่มขึ้นจาก 25 และ 32 Unit/L เป็น 232 และ 186 Unit/L ตามลำดับ

ร่วมกับมีอาการอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร จึงได้ทำการหยุดยารักษาวัณโรคด้วยสูตรยาระยะสั้น และเปลี่ยนเป็นยา ethambutol กับ ofloxacin ภายหลังจากที่เอนไซม์ตับเข้าสู่ภาวะปกติ ผู้ป่วยได้รับยาด้านวัณโรคซ้ำอีกคือ isoniazid, rifampicin โดยไม่ได้รับ pyrazinamide เนื่องจากได้รับยา pyrazinamide ครบตามแผนการรักษาแล้ว ผลการให้ยาพบว่าผู้ป่วยสามารถให้ยาในสูตรยาระยะสั้นต่อได้โดยไม่เกิดภาวะตับอักเสบซ้ำอีก

รายที่ 7 เพศหญิง อายุ 48.0 ปี น้ำหนักก่อนได้รับยา 54 กิโลกรัม ไม่เคยมีประวัติแพ้ยาชนิดใดมาก่อน ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอด ผู้ป่วยไม่ดื่มสุรา และไม่ติดเชื้อ HIV ผู้ป่วยเกิดภาวะตับอักเสบขึ้นภายหลังจากได้รับยาด้านวัณโรคเป็นระยะเวลา 7 วัน โดยค่า AST และ ALT เพิ่มขึ้นจาก 41 และ 57 Unit/L เป็น 243 และ 195 Unit/L ตามลำดับ โดยไม่มีอาการแสดงอื่นร่วมด้วย จึงได้ทำการหยุดยารักษาวัณโรคด้วยสูตรยาระยะสั้น เปลี่ยนเป็นยา ethambutol ofloxacin และ streptomycin ภายหลังจากที่เอนไซม์ตับเข้าสู่ภาวะปกติ ผู้ป่วยได้รับยาด้านวัณโรคซ้ำอีกคือ isoniazid, rifampicin โดยไม่ได้รับ pyrazinamide ซ้ำ และเปลี่ยนสูตรยาที่ใช้รักษาเป็น 2 HRE/7HR พบว่าผู้ป่วยสามารถให้ยาด้านวัณโรคจนครบตามแผนการรักษา โดยไม่เกิดภาวะตับอักเสบอีก

ข้อมูล เพศ อายุ น้ำหนัก ประวัติการแพ้ยา ชนิดของวัณโรคที่เป็น ปริมาณแอลกอฮอล์ที่ได้รับต่อวัน การติดเชื้อ HIV โรคประจำตัวอื่นๆ และการใช้สมุนไพรหรือรับประทานอาหารเสริม ของผู้ป่วยแต่ละรายที่เกิดตับอักเสบ แสดงในตารางที่ 4.4

สำหรับระยะเวลาในการเกิดตับอักเสบ ค่าเอนไซม์ตับก่อนได้รับยา และค่าเอนไซม์ตับสูงสุดของผู้ป่วยรวมทั้งการให้ยาซ้ำแสดงในตารางที่ 4.5

ตารางที่ 4.4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดดับอักเสบ

case no.	เพศ	อายุ (ปี)	น้ำหนัก (กิโลกรัม)	ประวัติ การแพ้ยา	ชนิดของวัณโรคที่เป็น	ปริมาณ เอทานอล ที่ได้รับ (g/day)	การติดเชื้อ HIV	โรค ประจำตัว อื่นๆ	การใช้ สมุนไพร/ อาหารเสริม	ขนาดยา isoniazid ที่ได้รับ (mg/kg)	ขนาดยา rifampicin ที่ได้รับ (mg/kg)	ขนาดยา pyrazinamide ที่ได้รับ (mg/kg)	ขนาดยา ethambutol ที่ได้รับ (mg/kg)	ระดับอัลบูมินใน เลือด (g%)
1	ชาย	43.3	48.5	no	pulmonary TB	80	yes	no	no	6.19	9.28	30.93	16.49	3.3
2	ชาย	24.9	65.4	no	pulmonary TB	11	no	no	no	4.59	9.17	22.94	18.35	3.7
3	หญิง	29.9	46	no	pulmonary TB	0	yes	no	no	6.52	9.78	21.74	17.39	4.3
4	หญิง	77.1	50.8	no	pulmonary TB	0	no	no	no	5.91	11.81	29.53	15.75	3.9
5	ชาย	77.4	52.5	no	TB lymph node	0	no	เบาหวาน	no	5.71	8.57	19.05	15.24	4.3
6	ชาย	36.5	55.6	no	pulmonary TB	0	no	no	yes*	5.4	10.79	26.98	14.39	4.2
7	หญิง	48.0	54	no	pulmonary TB	0	no	no	no	5.56	11.11	27.78	14.81	3.6

* ผู้ป่วยใช้ยาสมุนไพรบรรเทาอาการไอ อดวันละ 4-5 ครั้ง

ตารางที่ 4.5 แสดงข้อมูลเวลาที่เกิดตับอักเสบ ค่าเอนไซม์ตับก่อนได้รับยา และค่าเอนไซม์ตับสูงสุดของผู้ป่วยรวมทั้งการให้ยาซ้ำ

case No.	hepatitis onset (วัน)	baseline AST/ALT	LFT สูงสุดที่ตรวจพบหลังได้รับยา	drug rechallenge	AST/ALT After rechallenge H	AST/ALT After rechallenge R	AST/ALT After rechallenge Z	ADR probability category**
1	14	32/10	372/143	H → R	32/12	45/22	-	possible
2	56	22/17	141/142	H → R → Z*	21/44	16/19	24/23	possible
3	53	14/5	163/156	H → R → Z*	49/22	72/26	21/6	possible
4	28	17/17	161/209	H → R → Z	69/76	50/47	45/45	possible
5	35	28/31	248/172	H → R	28/31	32/42	-	possible
6	71	25/32	232/186	H → R *	43/22	32/29	-	possible
7	7	41/57	243/195	H → R	45/30	65/48	-	possible

H= isoniazid, R= rifampicin, Z= pyrazinamide

*ผู้ป่วยที่ได้รับยาซ้ำตามแนวทางที่กำหนดไว้ในการศึกษา

** ประเมินโดยใช้ Naranjo's algorithm

ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้ป่วยทุกรายได้รับการให้ยา isoniazid และ rifampicin ซ้ำ โดยไม่พบว่ามีผู้ป่วย รายใดเกิดภาวะตับอักเสบขึ้นซ้ำอีก มีผู้ป่วยเพียง 3 รายจากผู้ป่วย 7 รายคิดเป็นร้อยละ 43 ที่ได้รับยา pyrazinamide ซ้ำ ซึ่งก็ไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใด เกิดตับอักเสบหลังจากได้รับยาซ้ำเช่นเดียวกัน

เปรียบเทียบข้อมูลการให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสงขลา นครินทร์ ที่ไม่ได้เข้าร่วมการศึกษา ซึ่งจากผู้ป่วยจำนวน 235 ราย เกิดตับอักเสบทั้งสิ้น 11 ราย โดยมีข้อมูลผู้ป่วยได้รับยาซ้ำ 5 ราย ไม่มีข้อมูลของการได้รับยาซ้ำ 6 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ถูกส่งต่อไปนอนรักษาตัวที่โรงพยาบาลอื่น 3 ราย และเสียชีวิตหลังเกิดตับอักเสบ 3 ราย โดย 2 รายเสียชีวิตจากตับอักเสบบรุนแรง อีก 1 รายเสียชีวิตจากปอดอักเสบจากการติดเชื้อ

ผลการให้ยาซ้ำในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้เข้าร่วมการศึกษาทั้ง 5 ราย พบว่า 3 รายมีการให้ยา isoniazid และ rifampicin ซ้ำ พบว่าผู้ป่วยสามารถกลับมาให้ยาได้โดยไม่เกิดตับอักเสบอีก ส่วนอีก

สองราย พบว่า มีหนึ่งรายเกิดดับอีกเสบหลังจากได้รับยา isoniazid ซ้ำ และอีกหนึ่งรายเกิดฟื้นคืนหลังได้รับ rifampicin ซ้ำ

เมื่อเปรียบเทียบผลการให้ยาซ้ำกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของวิศิษฐ์ อุดมพานิชย์ และคณะ (2547) ซึ่งในการศึกษาดังกล่าว มีผู้ป่วยที่เกิดดับอีกเสบขึ้นหลังจากได้รับยาทั้งสิ้น 9 ราย ภายหลังจากที่ให้ยาซ้ำ พบว่ามีผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 59) ที่สามารถกลับมาให้ยาได้ทั้งหมดโดยไม่เกิดดับอีกเสบ มีผู้ป่วย 2 ราย ที่เกิดดับอีกเสบขึ้นภายหลังจากได้รับ rifampicin และมีผู้ป่วย 2 รายที่เกิดดับอีกเสบขึ้นหลังจากได้รับยา pyrazinamide ซ้ำ โดยไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดที่เกิดดับอีกเสบหลังจากได้รับ isoniazid ซ้ำ

ผลการศึกษาในครั้งนี้ยังสอดคล้องกับการศึกษาของ Shakya และคณะ (2004) ที่ให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิดดับอีกเสบทุกราย โดยเริ่มให้ยา isoniazid, rifampicin, และ pyrazinamide ตามลำดับ พบว่าในผู้ป่วยทั้ง 4 รายที่เกิดดับอีกเสบ ผู้ป่วยไม่มีภาวะดับอีกเสบอีก หลังจากได้รับยาต้านวัณโรคซ้ำ

นอกจากนี้ ผลการให้ยาซ้ำในการศึกษานี้ ยังมีความสอดคล้องกับผลของการให้ยาซ้ำในการศึกษาของ Sharifzadeh และคณะ (2004) ที่พบว่า ในผู้ป่วยที่เกิดดับอีกเสบจากยาต้านวัณโรคทั้งหมด 31 ราย ซึ่งมี 2 รายที่เสียชีวิตเนื่องจากดับอีกเสบรุนแรง ผู้ป่วย 29 รายที่เหลือ ได้รับการให้ยาซ้ำ ด้วย isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยทั้งหมดสามารถที่จะใช้ยาต้านวัณโรคได้โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เกิดดับอีกเสบขึ้นอีก

หากนำผลการศึกษาในครั้งนี้ไปเปรียบเทียบกับการศึกษา ของ Tahaoglu และคณะ (2001) ซึ่งทำการเปรียบเทียบการให้ยาต้านวัณโรคที่ซ้ำแบบค่อยๆเพิ่มขนาดยาทีละน้อย และการให้ยาในขนาดปกติตั้งแต่ครั้งแรกของการให้ยาซ้ำ โดยให้ยาซ้ำทั้ง 3 ชนิดคือ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide พบว่าการให้ยาซ้ำในขนาดต่ำค่อยๆเพิ่มขนาดยานั้น ผู้ป่วยทั้งหมด 20 ราย ไม่เกิดดับอีกเสบขึ้นเลย และในกลุ่มที่ได้รับยาขนาดปกติตั้งแต่ครั้งแรกของการให้ยาซ้ำเกิดดับอีกเสบซ้ำอีกครั้ง 6 รายจาก 25 ราย แต่เมื่อให้ผู้ป่วยที่เกิดดับอีกเสบซ้ำ รับประทานวัณโรคแบบค่อยๆเพิ่มขนาดยาทีละน้อย พบว่า 5 ราย สามารถที่จะกลับมาใช้ยาต้านวัณโรคได้ โดยไม่เกิดดับอีกเสบอีก ส่วนผู้ป่วยอีกหนึ่งรายไม่สามารถติดตามผลการรักษาได้ จากการศึกษานี้จะเห็นได้ว่าการให้ยาซ้ำในขนาดต่ำค่อยๆเพิ่มขนาดยานั้น ผู้ป่วยมีแนวโน้มจะเกิดดับอีกเสบซ้ำน้อยกว่าการได้รับยาขนาดปกติตั้งแต่ครั้งแรกของการให้ยาซ้ำ ดังนั้นการเกิดดับอีกเสบจากยาต้านวัณโรคจึงน่าจะมีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ

จากผลการศึกษาและการศึกษาอื่นๆข้างต้นจึงอาจกล่าวได้ว่า การให้ยาต้านวัณโรคซ้ำในผู้ป่วยที่เกิดซ้ำอีกเสบจากยาต้านวัณโรค โดยให้ซ้ำทั้ง 3 ชนิดที่อาจเป็นสาเหตุให้เกิดซ้ำอีกเสบคือ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide มีความปลอดภัยในผู้ป่วยที่เกิดซ้ำอีกเสบไม่รุนแรง ทำให้ผู้ป่วยสามารถที่กลับมาใช้ยาต้านวัณโรคสูตรระยะสั้นได้โดยไม่เกิดซ้ำอีกเสบซ้ำ ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยได้รับยาในสูตรที่มีประสิทธิภาพในการรักษา นอกจากนี้การเกิดซ้ำอีกเสบจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ไม่น่าจะเกิดจากกลไกผ่านระบบภูมิคุ้มกัน (immunological system) เนื่องจากผู้ป่วยสามารถกลับมาใช้ยาต้านวัณโรคได้โดยไม่มีซ้ำอีกเสบซ้ำอีก

บทที่ 5

สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการศึกษา

5.1.1 อุบัติการณ์ของความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค

จากการศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 156 ราย เกิดตับอักเสบขึ้นภายหลังจากได้รับยาต้านวัณโรค 7 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ของตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคเท่ากับร้อยละ 4.83

5.1.2 ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรค

ปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่นำทำการวิเคราะห์ในการศึกษาครั้งนี้ ได้แก่ อายุมากกว่า 35 ปี อายุมากกว่า 45 ปี เพศ ภาวะทุพโภชนาการ การรับประทานแอลกอฮอล์ การมีโรคอื่นร่วม การเป็นวัณโรคที่ปอด การติดเชื้อ HIV และการมีระดับของ albumin ในเลือดน้อยกว่า 3.5 g/dL ผลการวิเคราะห์ทั้ง univariate analysis และ multivariate analysis ไม่พบว่าปัจจัยใดเป็นปัจจัยเสี่ยงในการทำให้เกิดตับอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

5.1.3 การให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบ

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบหลังได้รับยาต้านวัณโรคเฉลี่ย 38 ± 23 วัน มี 6 รายที่เกิดขึ้นใน 2 เดือนแรกของการได้รับยาต้านวัณโรค ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยาซ้ำทุกราย ผู้ป่วยที่ได้รับยาซ้ำทั้งสามชนิดคือ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide จำนวน 3 ราย ซึ่งผู้ป่วยสามารถกลับมาใช้ยาต้านวัณโรคในสูตรระยะสั้นได้ ผู้ป่วยที่เหลือได้รับยาซ้ำเฉพาะ isoniazid และ rifampicin โดยมีผู้ป่วย 3 ราย เปลี่ยนสูตรยาที่ใช้ในการรักษาเป็น 2HRE/7HR ส่วนผู้ป่วยอีกรายใช้ยาต้านวัณโรคสูตรระยะสั้น เนื่องจากได้รับ pyrazinamide ครบตามแผนการรักษาแล้ว

ผู้ป่วยทั้ง 7 ราย สามารถใช้ยาต้านวัณโรคจนเสร็จสิ้นการรักษา โดยไม่เกิดตับอักเสบขึ้นซ้ำอีก ในการศึกษาครั้งนี้พบว่า การให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่ไม่เกิดตับอักเสบชนิดรุนแรงมีความปลอดภัย และกลไกของการเกิดตับอักเสบ ไม่น่าจะเกิดจากผ่านระบบภูมิคุ้มกัน (immunological system) เนื่องจากผู้ป่วยสามารถกลับมาใช้ยาต้านวัณโรคได้โดยไม่มีตับอักเสบซ้ำอีก

5.2 จุดเด่นของการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า ซึ่งสามารถที่จะติดตามอาการของผู้ป่วยได้ครบถ้วนกว่าการศึกษาแบบย้อนหลัง นอกจากนี้แนวทางการให้ยาซ้ำในการศึกษา ได้มีแนวทางการให้ยาซ้ำเพื่อที่จะสามารถระบุได้อย่างชัดเจนว่า การเกิดดับอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคเกิดขึ้นจากยาชนิดใด เกิดขึ้นจากการได้รับยาร่วมกันหรือไม่

5.3 ข้อจำกัดของการศึกษา

เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ทำในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ มีแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยวัณโรคหลายท่าน และมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจากหลายคลินิก ทำให้เป็นการยากที่จะกำหนดรูปแบบการรักษาให้เป็นไปตามที่ได้กำหนดไว้ในการศึกษา

ในการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ประสงค์รองเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดดับอักเสบจากยาต้านวัณโรคร่วมด้วย แต่เนื่องจากมีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาในครั้งนี้น้อย ทำให้ไม่สามารถที่จะประเมินปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดดับอักเสบได้

นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยเป็นจำนวนมากที่ไม่มีผลการตรวจค่าเอนไซม์ตับก่อนเริ่มการรักษาทำให้ไม่สามารถนำผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาได้ โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดดับอักเสบจากยาต้านวัณโรค ทำให้แพทย์ไม่ได้สั่งทำการตรวจวัดค่าเอนไซม์ตับก่อนให้การรักษา

ในการศึกษาไม่ได้มีการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาทำให้อาจจะมีผู้ป่วยบางส่วนที่ไม่รับประทานยา ซึ่งอาจส่งผลให้อุบัติการณ์ของดับอักเสบจากยาต้านวัณโรคมีย่ำแย่กว่าที่เป็นจริง อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการศึกษา ได้รับการรักษาจนหายขาดจากการติดเชื้อวัณโรค

5.4 การนำข้อมูลมาใช้ในทางคลินิก

จากผลการศึกษาพบว่า การเกิดดับอักเสบไม่สามารถคาดเดาได้จากค่าเอนไซม์ตับก่อนได้รับยาต้านวัณโรค หรือปัจจัยอื่น ๆ โดยมักเกิดดับอักเสบขึ้นในช่วงสองเดือนแรกของการรักษา ดังนั้นการติดตามการเกิดภาวะดับอักเสบอย่างใกล้ชิดในช่วงระยะเวลาดังกล่าวจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง ในกรณีที่เกิดดับอักเสบแล้ว พบว่าหากหยุดยาต้านวัณโรค ผู้ป่วยจะมีค่าเอนไซม์ตับกลับเข้าสู่ภาวะปกติได้ และเมื่อทำการให้ยาซ้ำผู้ป่วยก็สามารถที่จะกลับมาใช้ยาได้โดยไม่มีภาวะดับอักเสบอีก จึงอาจจะกล่าวได้ว่า การเกิดดับอักเสบจากยาต้านวัณโรคในการศึกษานี้ ไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับกลไกการแพ้ยาผ่านระบบภูมิคุ้มกัน

นอกจากนี้รูปแบบของการให้ยาซ้ำในการศึกษาที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่ามีความปลอดภัย เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยาซ้ำตามรูปแบบที่กำหนดไว้ในการศึกษา ก็ไม่มีอาการของตับอักเสบอีก ซึ่งอาจจะนำข้อมูลเกี่ยวกับรูปแบบของการให้ยาซ้ำไปใช้ในการดูแลผู้ป่วยได้

5.5 ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยเพิ่มเติม

ในการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัส โรคควรจะมีผู้เข้าร่วมการศึกษายเป็นจำนวนมาก หรือทำการศึกษาในรูปแบบอื่นที่มีความเหมาะสมในการสำหรับการหาปัจจัยเสี่ยง เพื่อที่จะให้ผลที่ได้จากการวิเคราะห์มีความถูกต้องและมีความแม่นยำในการวิเคราะห์มากขึ้น นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่อาจทำให้เกิดตับอักเสบได้จากการได้รับยาต้านไวรัสโรค ซึ่งไม่สามารถทำการเก็บข้อมูลหรือทำการตรวจวัดได้ในการศึกษาครั้งนี้เช่น acetylator status ของผู้ป่วย หรือ การคิดไวรัสตับอักเสบ B และ C ข้อจำกัดดังกล่าวจึงเป็นประเด็นที่ควรคำนึงถึงและได้รับการปรับปรุงหากมีการศึกษาเพิ่มเติม

ในการให้ยาซ้ำกับผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัสโรค จากการศึกษาในครั้งนี้ พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบเพียง 7 ราย ซึ่งทำให้ข้อมูลเกี่ยวกับการให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัสโรคยังไม่สามารถระบุถึงยาที่เป็นสาเหตุของการเกิดตับอักเสบ และความปลอดภัยของรูปแบบการให้ยาซ้ำที่ใช้ในการศึกษานี้ได้อย่างชัดเจน ดังนั้นอาจทำการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัสโรค โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบมากขึ้น เพื่อยืนยันถึงความปลอดภัยของรูปแบบการให้ยาซ้ำในการศึกษาครั้งนี้ รวมทั้งเพื่อหาว่ามียาต้านไวรัสโรคใดที่ก่อให้เกิดตับอักเสบ ภายหลังจากการได้รับยาซ้ำ

บรรณานุกรม

- กรรมิการ์ วิสุทธิวรรณ, สมชัย จิรโรจน์วัฒน์ และ ชูชัย ตุลาภรณ์. 2538. "ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยารักษาวัณโรคในผู้ป่วยที่มารับการตรวจรักษาที่ศูนย์วัณโรคเขต 3 ชลบุรี." วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก 16(4): 263-272.
- กระทรวงสาธารณสุข กรมควบคุมโรคติดต่อ. 2545. Management of tuberculosis modified WHO modules of managing tuberculosis at district level. กรุงเทพฯ, โรงพิมพ์สหกรณ์การเกษตร.
- เบญจวรรณ สายพันธ์, เจริญ ชูโชติถาวร และ รัตนา ชัยสุขสุวรรณ. 2543. "ผลการรักษาและอาการอันไม่พึงประสงค์จากยาของการรักษาวัณโรคด้วยวิธี DOTS ในโรงพยาบาลโรคทรวงอก." วารสารโรงพยาบาลโรคทรวงอก 5(3): 7-26.
- วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์, ดาวรุ่ง ศิลาจรรย์, สมเกียรติ วงษ์ทิม และ ฉันทชาย สิทธิพันธุ์. 2547. "ผลข้างเคียงจากยารักษาวัณโรคโดยสูตรมาตรฐานระยะสั้น." วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต 5(1): 29-33.
- สาริณีย์ กฤตยานันต์, รุ่งเพชร สกุลบำรุงศิลป์, สุภกิจ วงศ์วิวัฒนนุกิจ และ วิศาล สุทธิพัฒนางกูร. 2545. "ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยคนไทย." ไทยเภสัชสาร 26(3-4): 121-128.
- อุไร พุ่มพฤษ และ รัตนา ชัยสุขสุวรรณ. 2539. "อาการแทรกซ้อนที่เกิดจากยาเม็ดแยกขนานรวม 4 ชนิด ที่ใช้ใน 2 เดือนแรกของการรักษาวัณโรคด้วยระบบยาระยะสั้น 6 เดือน." วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก 17(2): 103-116.
- Ali, J. 1996. "Hepatotoxic effects of tuberculosis therapy. A practical approach to a tricky management problem." Postgrad Med 99(5): 217-20, 230-1, 235-6.
- Blumberg, H. M., Burman, W. J., Chaisson, R. E., Daley, C. L., Etkind, S. C., Friedman, L. N., et al. 2003. "American thoracic society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of america: treatment of tuberculosis." Am J Respir Crit Care Med 167(4): 603-62.
- Breen, R.A., Miller, R.F., Gorsuch, T., Smith, C.J., Schwenk, A., Holmes, W., et.al. 2006. "Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection." Thorax 61(9): 791-4.

- Chan, C. H., Or, K. K., Cheung, W. and Woo, J. 1995. "Adverse drug reactions and outcome of elderly patients on antituberculosis chemotherapy with and without rifampicin." *J Med* 26(1-2): 43-52.
- Durand, F., Jebrak, G., Pessayre, D., Fournier, M. and Bernuau, J. 1996. "Hepatotoxicity of antitubercular treatments. Rationale for monitoring liver status." *Drug Saf* 15(6): 394-405.
- Fernandez-Villar, A., Sopena, B., Fernandez-Villar, J., Vazquez-Gallardo, R., Ulloa, F., Leiro, V., et.al. 2004. "The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity." *Int J Tuberc Lung Dis* 8(12): 1499-505.
- Grange, J. M., Winstanley, P. A. and Davies, P. D. 1994. "Clinically significant drug interactions with antituberculosis agents." *Drug Saf* 11(4): 242-51.
- Greco, S., Girardi, E., Masciangelo, R., Capocetta, G.B. and Saltini, C. 2003. "Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis." *Int J Tuberc Lung Dis* 7: 777-86.
- Hwang, S.J., Wu, J.C., Lee, C.N., Yen, F.S., Lu, C.L., Lin, T.P., et.al. 1998. "A prospective clinical study of isoniazid-rifampicin-pyrazinamide-induced liver injury in an area endemic for hepatitis B." *J Gastroenterol Hepatol* 12(1): 87-91.
- Huang, Y.S., Chern, H.D., Su, W.J., Wu, J.C., Lai, S.L., Yang, S.Y., et.al. 2002. "Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis." *Hepatology* 35(4): 883-9.
- Huang, Y.S., Chern, H.D., Su, W.J., Wu, J.C., Chang, S.C., Chiang, C.H., et.al. 2003. "Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis." *Hepatology* 37(4): 924-30.
- Joint Tuberculosis Committee of The British Thoracic Society. 1998. "Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom; recommendation 1998." *Thorax* 53: 536-548.
- Kukongviriyapan, V., Prawan, A., Tassaneyakul, W., Aiemsa-Ard, J. and Warasiha, B. 2003. "Arylamine N-acetyltransferase-2 genotypes in the Thai population." *Br J Clin Pharmacol* 55(3): 278-81.

- Lee, B. H., Koh, W. J., Choi, M. S., Suh, G. Y., Chung, M. P., Kim, H. et.al. 2005. "Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy." *Chest* 127(4): 1304-11.
- Mitchison, D. A. 2000. "Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis." *Int J Tuberc Lung Dis* 4(9): 796-806.
- Ormerod, L.P. and Horsfield, N. 1996. "Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment." *Tuber Lung Dis* 77(1): 37-42.
- Pande, J. N., Singh, S. P., Khilnani, G. C., Khilnani, S. and Tandon, R. K. 1996. "Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study." *Thorax* 51(2): 132-6.
- Parthasarathy, R., Sarma, G. R., Janardhanam, B., Ramachandran, P., Santha, T., Sivasubramanian, S., et.al. 1986. "Hepatic toxicity in South Indian patients during treatment of tuberculosis with short-course regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide." *Tubercle* 67(2): 99-108.
- Riedl, M.A., Casillas, A.M. 2003. "Adverse drug reactions: types and treatment options." *Am Fam Physician* 68(9): 1781-90.
- Roy, B., Chowdhury, A., Kundu, S., Santra, A., Dey, B., Chakraborty, M., et.al. 2001. "Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione S-transferase M1 'null' mutation." *J Gastroenterol Hepatol* 16(9): 1033-7.
- Saukkonen, J. J., Cohn, D. L., Jasmer, R. M., Schenker, S., Jereb, J. A., Nolan, C. M., et al. 2006. "An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy." *Am J Respir Crit Care Med* 174(8): 935-52.
- Schaberg ,T., Rebhan, K. and Lode, H. 1996. "Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis." *Eur Respir J* 9(10): 2026-30.
- Shakya, R., Rao, B. S. and Shrestha, B. 2004. "Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors." *Ann Pharmacother* 38(6): 1074-9.

- Sharifzadeh, M., Rasoulinejad, M., Valipour, F., Nouraie, M. and Vaziri, S. 2005. "Evaluation of patient-related factors associated with causality, preventability, predictability and severity of hepatotoxicity during antituberculosis [correction of antituberculosis] treatment." *Pharmacol Res* 51(4): 353-8.
- Sharma, S. K., Balamurugan, A., Saha, P. K., Pandey, R.M. and Mehra, N.K. 2002. "Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. " *Am J Respir Crit Care Med* 166: 916–9.
- Sharma, S. K. 2004. "Antituberculosis drugs and hepatotoxicity." *Infect Genet Evol* 4(2): 167-70.
- Singh, J., Arora, A., Garg, P. K., Thakur, V. S., Pande, J. N. and Tandon, R. K. 1995. "Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors." *Postgrad Med J* 71(836): 359-62.
- Singh, J., Garg, P. K. and Tandon, R. K. 1996. "Hepatotoxicity due to antituberculosis therapy. Clinical profile and reintroduction of therapy." *J Clin Gastroenterol* 22(3): 211-4.
- Songsivilai, S., Jinathongthai, S., Wongsena, W., Tiangpitayakorn, C. and Dharakul, T. 1997. "High prevalence of hepatitis C infection among blood donors in northeastern Thailand." *Am J Trop Med Hyg* (1): 66-9.
- Srisupanant, M. and Wiwanitkit, V. "Prevalence of hepatitis B seropositivity among Thai workers in screening program before going abroad." *Ann Hepatol* 7(4): 389.
- Steele, M. A., Burk, R. F. and DesPrez, R. M. 1991. "Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis." *Chest* 99(2): 465-71.
- Tahaoglu, K., Atac, G., Sevim, T., Tarun, T., Yazicioglu, O., Horzum, G., et al. 2001. "The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity." *Int J Tuberc Lung Dis* 5(1): 65-9.
- Teleman, M.D., Chee, C.B., Earnest, A. and Wang, Y.T. 2002. "Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore." *Int J Tuberc Lung Dis* 6(8): 699-705.
- Tost, J.R., Vidal, R., Caylà, J., Díaz-Cabanela, D., Jiménez, A., Broquetas, J.M., et.al. 2005. "Severe hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs in Spain." *Int J Tuberc Lung Dis* 9(5): 534-40.

- Tostmann, A., Boeree, M.J., Aarnoutse, R.E., de Lange, W.C., van der Ven, A.J. and Dekhuijzen, R. 2008. "Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review." *J Gastroenterol Hepatol* 23(2): 192-202.
- Turktas, H., Unsal, M., Tulek, N. and Oruc, O. 1994. "Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) or viral hepatitis." *Tuber Lung Dis* 75(1): 58-60.
- Ungo, J. R., Jones, D., Ashkin, D., Hollender, E. S., Bernstein, D., Albanese, A. P., et.al. 1998. "Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus." *Am J Respir Crit Care Med* 157(6 Pt 1): 1871-6.
- van den Brande, P., van Steenberghe, W., Vervoort, G. and Demedts, M. 1995. "Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis." *Am J Respir Crit Care Med* 152(5 Pt 1): 1705-8.
- Wong, W. M., Wu, P. C., Yuen, M. F., Cheng, C. C., Yew, W. W., Wong, P. C., et.al. 2000. "Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection." *Hepatology* 31(1): 201-6.
- World Health Organization. 2004. *Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes*, Revision approved by STAG. Geneva.
- World Health Organization. 2008. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2008*. Geneva.
- World Health Organization. 2009. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2009*. Geneva.
- Wu, J. C., Lee, S. D., Yeh, P. F., Chan, C. Y., Wang, Y. J., Huang, Y. S., et al. 1990. "Isoniazid-rifampin-induced hepatitis in hepatitis B carriers." *Gastroenterology* 98(2): 502-4.
- Yee, D., Valiquette, C., Pelletier, M., Parisien, I., Rocher, I. and Menzies, D. 2003. "Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis." *Am J Respir Crit Care Med* 167(11): 1472-7.
- Yew, W. W. and Leung, C. C. 2006. "Antituberculosis drugs and hepatotoxicity." *Respirology* 11(6): 699-707.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก.

**ใบเชิญชวนเข้าร่วมโครงการวิจัยเรื่อง
อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านไวรัส**

เรียน ท่านผู้อ่านที่นับถือ

*คณะผู้วิจัยใคร่ขอเล่าถึงโครงการวิจัยที่กำลังทำอยู่ และขอเชิญชวนท่านเข้าร่วมในโครงการนี้ โดยในปัจจุบันแนวทางในการรักษาโรคไวรัส โรคได้กำหนดให้ผู้ป่วยไวรัส โรคต้องได้รับยาต้านไวรัสหลายชนิดร่วมกัน เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาโรคไวรัส โรค ซึ่งยาต้านไวรัส ดังกล่าว อาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงได้หลายชนิด เช่น การเกิดภาวะตับอักเสบ, การเกิดผื่นแพ้ยา, อาการคลื่นไส้ อาเจียน เป็นต้น ซึ่งอาการข้างเคียงดังกล่าว หากได้รับการดูแลแก้ไขอย่างเหมาะสมและทันท่วงที จะช่วยลดความรุนแรงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทำการหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงที่อาจเป็นสาเหตุให้เกิดพิษต่อตับภายหลังการที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัส รวมทั้งเพื่อหาแนวทางในการให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบจากยาต้านไวรัส นอกจากนี้หากท่านเข้าร่วมการวิจัยนี้ท่านจะได้รับการติดตามการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านไวรัสอย่างใกล้ชิด ซึ่งอาจจะช่วยลดความรุนแรงของการเกิดอาการดังกล่าว และเมื่อการวิจัยดังกล่าวดำเนินการสำเร็จคาดว่าจะมีประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากการได้รับยาต้านไวรัส เนื่องจากการวิจัยนี้จำเป็นต้องมีผู้ป่วยจำนวนมากเข้าร่วมโครงการ *คณะผู้วิจัยจึงใคร่ขอเชิญชวนท่านเข้าร่วมโครงการนี้

หากท่านตัดสินใจเข้าร่วมโครงการนี้จะมีขั้นตอนของการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับท่าน ดังนี้คือ ผู้วิจัยจะทำการสัมภาษณ์เกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงของท่านที่อาจมีผลต่อการเกิดไวรัส โรค และติดตามอาการพิษต่อตับที่เกิดจากการได้รับยาต้านไวรัสเป็นเวลานาน 3 เดือน ท่านจะได้รับเจาะเลือดเพื่อตรวจวิเคราะห์การทำงานของตับก่อนได้รับยาต้านไวรัส โดยยาต้านไวรัสที่ท่านจะได้รับนั้นจะเป็นไปตามวิธีรักษาที่เป็นมาตรฐาน นอกจากนี้ท่านจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อติดตามการทำงานของตับทุก 1-2 เดือน และในกรณีที่ท่านเกิดภาวะตับอักเสบจากการได้รับยาต้านไวรัส ท่านจะได้รับการดูแลจนการทำงานของตับกลับมาเป็นปกติ แล้วจึงทำการรักษาไวรัส โรคต่อโดยการให้ยาต้านไวรัสซ้ำ ภายหลังสิ้นสุดการวิจัยผู้วิจัยจะนำข้อมูลที่ได้อภิเคราะห์และนำเสนอในภาพรวม โดยจะไม่มีเผยแพร่ข้อมูลรายบุคคล ไม่ว่าท่านจะเข้าร่วมโครงการนี้หรือไม่ ท่านจะยังคงได้รับการรักษาที่ดีเช่นเดียวกับผู้ป่วยคนอื่น ๆ และถ้าท่านต้องการที่จะถอนตัวออกจากการวิจัยนี้เมื่อใด ท่านก็สามารถกระทำได้อย่างอิสระ

ถ้าท่านมีคำถามใด ๆ ก่อนที่จะตัดสินใจเข้าร่วมโครงการนี้โปรดซักถามคณะผู้วิจัยได้
อย่างเต็มที่

ขอขอบคุณอย่างสูง
คณะผู้ทำการวิจัย

ภาคผนวก ข.
แบบฟอร์มใบยินยอมเข้าร่วมโครงการ

ชื่อโครงการ อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านไวรัสโรค

ข้าพเจ้า (นาย นาง นางสาว)..... (นามสกุล).....

ยินยอมเข้าร่วมโครงการตามวิธีการที่.....

ได้อธิบายให้ข้าพเจ้าทราบ (ดังใบเชิญชวนให้ร่วมโครงการวิจัยที่แนบมานี้)

หากข้าพเจ้ามีข้อสงสัยเกี่ยวกับโครงการนี้ข้าพเจ้ามีสิทธิซักถามผู้วิจัยได้ในระหว่าง
การดำเนินการวิจัย หากการกระทำและคำชี้แจงของผู้วิจัยยังไม่เป็นที่เข้าใจ ข้าพเจ้ามีสิทธิแจ้งต่อ
ประธานกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน (คณบดี คณะแพทยศาสตร์ โทร 074-451100) หรือ
ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ (โทร 074-451010) ได้ และหากข้าพเจ้าไม่พอใจในการเข้า
ร่วมโครงการของข้าพเจ้าครั้งนี้ ข้าพเจ้ามีสิทธิปฏิเสธในทันที โดยไม่เสียสิทธิในการรับการรักษาใน
โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ต่อไป

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจเกี่ยวกับโครงการวิจัยทั้งหมดตามคำอธิบายข้างต้นแล้ว
ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการตามวิธีการดังกล่าว

.....

(ลายเซ็นผู้ป่วย)

.....

(วัน/เดือน/ปี)

.....

(ลายเซ็นพยาน)

.....

(วัน/เดือน/ปี)

.....

(ลายเซ็นผู้ทำการวิจัย)

.....

(วัน/เดือน/ปี)

ภาคผนวก ก.

เอกสารรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน



SUB.EC 49/400-011

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
 ตำบลหาดใหญ่ อำเภอหาดใหญ่
 จังหวัดสงขลา 90110

หนังสือรับรองนี้ให้ไว้เพื่อแสดงว่า


โครงการวิจัยเรื่อง : อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค

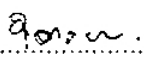
หัวหน้าโครงการ : นายภาณุมาศ ภูมาศ

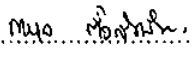
ภาควิชา/คณะ : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

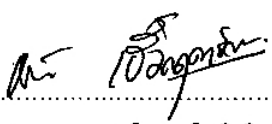
ได้ผ่านการพิจารณาและได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการศึกษาวิจัยในคน
 ของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ แล้ว

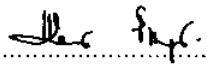
ให้ไว้ ณ วันที่ 11 มกราคม 2549

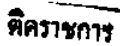

ประธานกรรมการ
 (ศาสตราจารย์นายแพทย์หญิง เทียน อาราม)
 รองคณบดีฝ่ายวิจัยและนวัตกรรม


กรรมการ
 (รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงจิตเกษม เก่งพล)
 ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา


กรรมการ
 (ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงกอบกุล ตั้งสินมั่นคง)
 ภาควิชาพยาธิวิทยา


กรรมการ
 (ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงธิดา เอื้อกฤดาธิการ)
 ภาควิชาวิสัญญีวิทยา


กรรมการ
 (ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์แมนสิงห์ รัตนสุนทรย์)
 ภาควิชาจักษุวิทยา


กรรมการ
 (นายแพทย์วรงค์ เชาวน์ชูเวช)
 ภาควิชาศัลยศาสตร์



SUB. EC 49/400-011

Documentary Proof of Ethical Clearance

The Ethics Committee, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University

The Project Entitled: Hepatotoxicity of antituberculous drugs : incidence and risk factors

Principal Investigator: Mr.Panumart Phumart

Approved by the Ethics Committee, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University.

Date of Approval: January 11, 2006

Hatarn Tintara

.....
(Professor Hatarn Tintara, M.D.)

Chairman of Committee

3. ปริมาณเครื่องดื่มน้ำแอลกอฮอล์ที่ได้รับต่อวัน

- รับประทานวันละ.....แก้ว คิดเป็น.....มิลลิลิตร/วัน
ชนิดที่รับประทาน..... ยี่ห้อที่รับประทานบ่อย
- ปริมาณเอทานอลที่มี.....% คิดเป็นปริมาณเอทานอล.....กรัมต่อวัน
- ความถี่ในการรับประทาน.....ครั้ง/สัปดาห์

ระยะเวลาในการรับประทาน

- น้อยกว่า 1 ปี มากกว่า 1 ปี

4. สมุนไพรและอาหารเสริม

ผู้ป่วยมีการใช้สมุนไพร/อาหารเสริมหรือไม่

- ไม่มี มี คือ.....

ตารางบันทึกการ rechallenge ยา ในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

Drug	Day			AST/ALT (U/dl)	Bilirubin (mg/dl)	Hepatitis (Yes/No)
	Day 1	Day 2	Day 3			
INH 100 mg	Day 1	Day 2	Day 3			
INH 200 mg	Day 1	Day 2	Day 3			
INH 300 mg	Day 1	Day 2	Day 3			
RIF 300 mg	Day 1	Day 2	Day 3			
RIF full dose	Day 1	Day 2	Day 3			
PZA 100 mg	Day 1	Day 2	Day 3			
PZA 200 mg	Day 1	Day 2	Day 3			
PZA 300 mg	Day 1	Day 2	Day 3			
INH+RIF+PZA full dose	Day 1	Day 2	Day 3			

ผลการวิเคราะห์การเกิด hepatitis/cholestatic

สรุป จากยา

4. อื่นๆ

.....

.....

.....

.....

ภาคผนวก จ.

Naranjo algorithm**Questionnaire**

1. Are there previous conclusive reports on this reaction?

Yes (+1) No (0) Do not know or not done (0)

2. Did the adverse event appear after the suspected drug was given?

Yes (+2) No (-1) Do not know or not done (0)'

3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was given?

Yes (+1) No (0) Do not know or not done (0)

4. Did the adverse reaction appear when the drug was readministered?

Yes (+2) No (-2) Do not know or not done (0)

5. Are there alternative causes that could have caused the reaction?

Yes (-1) No (+2) Do not know or not done (0)

6. Did the reaction reappear when a placebo was given?

Yes (-1) No (+1) Do not know or not done (0)

7. Was the drug detected in any body fluid in toxic concentrations?

Yes (+1) No (0) Do not know or not done (0)

8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?

Yes (+1) No (0) Do not know or not done (0)

9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?

Yes (+1) No (0) Do not know or not done (0)

10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?

Yes (+1) No (0) Do not know or not done (0)

Scoring to ADR probability category

- > 9 = definite ADR
- 5-8 = probable ADR
- 1-4 = possible ADR
- 0 = doubtful ADR

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ สกุล	นายภาณุมาศ ภูมาศ		
รหัสประจำตัวนักศึกษา	4752018		
วุฒิการศึกษา			
วุฒิ	ชื่อสถาบัน	ปีที่สำเร็จการศึกษา	
เกียรตินิยมอันดับหนึ่ง	มหาวิทยาลัยขอนแก่น	2547	