



การสำรวจการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

Survey of Physicians' Practice on the Management of Antituberculosis

Drug-induced Hepatotoxicity

wirongrong lertphongpiroon

Wirongrong Lertphongpiroon

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

2553

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ชื่อวิทยานิพนธ์ การสำรวจการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับ
จากยาต้านวัณโรค
ผู้เขียน นางสาววิรงรอง เลิศพงษ์พิรุฬห์
สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิก

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	คณะกรรมการสอบ
..... (ดร.วิลาวัณย์ ทองเรือง) ประธานกรรมการ (รองศาสตราจารย์ ดร.จุฬารัตน์ ติมวัฒนานนท์)
..... กรรมการ (ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุทธิพร ภัทรชยากุล)
..... (ดร.พญ. เพชรวรรณ พึ่งรัมย์) กรรมการ (ดร.พญ. เพชรวรรณ พึ่งรัมย์)
..... (รองศาสตราจารย์ ดร.ฉวีวรรณ รัตนจามิตร) กรรมการ (ดร.วิลาวัณย์ ทองเรือง)

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยฉบับนี้เป็น
ส่วนหนึ่งของการศึกษา ตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

.....
(ศาสตราจารย์ ดร.อมรรัตน์ พงศ์ดารา)
คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ชื่อวิทยานิพนธ์	การสำรวจการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับ จากยาต้านวัณโรค
ผู้เขียน	นางสาววิรงรอง เลิศพงษ์พิรุฬห์
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
ปีการศึกษา	2553

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์หลักของการวิจัยนี้ คือ 1) เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค 2) เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการเมื่อพบผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค วัตถุประสงค์รอง คือ 1) เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะพิษต่อตับก่อนผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรค 2) เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะพิษต่อตับระหว่างผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรค

การวิจัยนี้ เป็นการศึกษาแบบ cross-sectional study ทำการศึกษา ณ โรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุขทุกโรงพยาบาล ทั้งหมด 73 โรงพยาบาล ใน 7 จังหวัดภาคใต้ตอนล่าง (เขต 12) ได้แก่ จังหวัดตรัง พัทลุง สงขลา สตูล ปัตตานี ยะลา นราธิวาส แพทย์ที่เข้าสู่การวิจัย คือ แพทย์ที่รับผิดชอบดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค (ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป) จำนวน 269 คน เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่ แบบสอบถามข้อมูลโรงพยาบาล และแบบสอบถามเกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

แพทย์ส่งแบบสอบถามกลับคืนมา จำนวน 204 คน คิดเป็นอัตราการตอบกลับร้อยละ 75.8 ในจำนวนนี้พบว่า ก่อนเริ่มการรักษาวัณโรคแพทย์ 162 คน (ร้อยละ 79.4) สังเกตทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับเป็นค่าเริ่มต้นก่อนการรักษา ซึ่งแพทย์ส่วนใหญ่สังเกตรูผู้ป่วยทุกราย โดยค่าทางห้องปฏิบัติการที่แพทย์มากกว่าร้อยละ 70 สังเกต คือ aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) นอกจากนี้พบว่า แพทย์ 46 คน (ร้อยละ 22.6) ได้ตรวจเลือดเพื่อหาไวรัสตับอักเสบก่อนเริ่มการรักษา โดยส่วนใหญ่สังเกตรูหาไวรัสตับอักเสบบีและซี สำหรับการปฏิบัติของแพทย์ระหว่างการรักษาวัณโรคนั้นพบว่า แพทย์ร้อยละ 92.6 ได้สอบถามพูดคุยกับผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการที่อาจบ่งชี้ถึงความผิดปกติของตับ แต่ประมาณหนึ่งในสามของแพทย์กลุ่มนี้ไม่ได้สอบถามในผู้ป่วยทุกราย นอกจากนี้พบว่า แพทย์ร้อยละ 83.9 ได้สังเกตรูติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับในระหว่างการรักษาด้วย โดย

แพทย์ร้อยละ 67.6 สังเกตค่า AST และ ALT และร้อยละ 18.1 ของแพทย์ที่สังเกตการทำงานของตับนี้ สังเกตทุก 2 สัปดาห์ ภายใน 2 เดือนแรก ร้อยละ 8.8 สังเกตเมื่อผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกของภาวะพิษต่อตับเท่านั้น สำหรับการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคนั้น แพทย์ร้อยละ 31.5 ใช้ AST ร่วมกับ ALT และ bilirubin โดยอาจพิจารณาค่า ALP ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ ซึ่งการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการตรวจค่าการทำงานของตับก่อนและระหว่างการรักษานั้นตรงตามคำแนะนำของแนวทางของสมาคมโรคทรวงอกประเทศสหรัฐอเมริกา ปี คศ. 2006 และถึงแม้ว่าแนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ ปีพศ. 2552 จะไม่ได้กล่าวถึงเกี่ยวกับการสังเคราะห์ไวรัสตับอักเสบก่อนเริ่มการรักษา แต่พบว่าแพทย์เกือบหนึ่งในสี่ได้ปฏิบัติเกี่ยวกับเรื่องดังกล่าว

เมื่อพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค แพทย์ส่วนใหญ่จำนวน 197 คน (ร้อยละ 96.5) พิจารณาหยุดยาต้านวัณโรคเดิม ระหว่างการหยุดยาต้านวัณโรคเดิมแพทย์กว่าครึ่งให้ยาที่มีพิษต่อตับน้อย 3 ชนิด เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว แพทย์ส่วนใหญ่ให้ยากลับเข้าไปใหม่ ในกรณีที่ต้องให้ยากลับเข้าไปใหม่พบว่า แพทย์ร้อยละ 96.6 ให้ยากลับเข้าไปทีละตัว โดยในจำนวนนี้ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 71.4) ค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาจนได้ขนาดยาปกติ และแพทย์ ร้อยละ 70.9 ให้ยาตัวที่สองร่วมกับยาตัวแรก มีแพทย์ร้อยละ 36.0 ไม่ให้ pyrazinamide ในผู้ป่วยทุกราย แพทย์ร้อยละ 32.0 ไม่ให้ pyrazinamide ในผู้ป่วยบางรายและแพทย์ร้อยละ 21.7 ให้ pyrazinamide ในผู้ป่วยทุกราย สำหรับลำดับการให้ยากลับเข้าไปใหม่พบว่า แพทย์ร้อยละ 41.1 ให้ยาเรียงลำดับก่อนหลังดังนี้ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide และแพทย์ร้อยละ 41.2 เว้นระยะเวลาระหว่างการให้ยาตัวใหม่กับยาตัวเดิม 7 วัน การปฏิบัติของแพทย์ส่วนใหญ่เกี่ยวกับการวินิจฉัยและการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคตรงตามแนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติหรือแนวทางของสมาคมโรคทรวงอก ประเทศสหรัฐอเมริกา

การศึกษานี้พบว่า การปฏิบัติของแพทย์ส่วนใหญ่ในการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคนั้นปฏิบัติได้อย่างเหมาะสม และตรงตามคำแนะนำของแนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ ปีพศ. 2552 หรือแนวทางของสมาคมโรคทรวงอก ประเทศสหรัฐอเมริกา ปี คศ. 2006 ข้อมูลการปฏิบัติของแพทย์นี้จะนำไปใช้เป็นพื้นฐานเพื่อปรับปรุงเนื้อหาการฝึกอบรม และทบทวนแก้ไขแนวทางการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคของประเทศไทย ให้มีความละเอียดชัดเจน ครอบคลุม และทำให้แพทย์สามารถปฏิบัติตามได้มากยิ่งขึ้น

Thesis title	Survey of physicians' practice on the management of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity
Author	Miss Wirongrong Lertphongpiroon
Major Program	Clinical Pharmacy
Academic Year	2010

ABSTRACT

The primary objectives of this survey were: 1) to measure the physicians' practices about diagnosis related to antituberculosis drug-induced hepatotoxicity (AIH) and 2) to measure the physicians' practices about management of AIH. The secondary objectives were: 1) to survey the physicians' practices related to AIH before initiation of the treatment and 2) to survey the physicians' practices related to AIH during the treatment.

This cross-sectional study was conducted at 73 hospitals of Ministry of Public Health in seven provinces (Trang, Phatthalung, Songhla, Satun, Pattani, Yala and Narathiwat) of lower southern Thailand. A total of 269 physicians who are responsible for management of adult tuberculosis patients (aged ≥ 15 years) was eligible for this study. The self-administered questionnaire was validated by three experts in tuberculosis treatment using a face-validity method.

The response rate was 75.8% (n=204). Before the treatment was initiated, 162 (79.4%) physicians ordered the liver function tests (LFT) and most of physicians (54.4%) did so for all patients. Aspartate aminotransferase (AST) levels and alanine aminotransferase (ALT) levels were investigated by more than 70% of physicians. Only 46 (22.6%) physicians ordered the serologic tests for viral hepatitis. Regarding hepatotoxicity monitoring during the treatment, most of physicians (92.7%) inquired patients about symptoms that might indicate the liver abnormality. Of these, 60.7% asked only patients with high risk. Among 171 (83.9%) physicians who ordered LFT, 138 (67.6%) physicians ordered both AST and ALT. Thirty one physicians (18.1%) ordered LFT once every two weeks during the first two months of treatment, while 15 physicians (8.8%) did so only if their patients presented with signs or symptoms that might indicate hepatotoxicity. Sixty three physicians (31.5%) used the combination of AST, ALT and bilirubin levels regardless

of ALP level for the diagnosis. The physicians' practices of liver function tests before and during the treatment complied with the American Thoracic Society (ATS) 2006 guidelines. Although the Thai National Tuberculosis Program (NTP) did not mention about the test for viral hepatitis before treatment initiation, almost one-fourth of physicians did it.

For management of AIH, 197 (96.5%) physicians immediately stopped the antituberculosis drugs. Before AST and ALT levels back to the normal levels, more than a half of physicians prescribed three less-hepatotoxic drugs (ethambutol, streptomycin and ofloxacin) for these patients. Of these, most physicians (96.6%) reintroduced antituberculosis drug sequentially. Among these, 71.4% of physicians reintroduced the initial lower dose with gradually increased until the required dose was reached. If there was no symptom of hepatotoxicity after reintroducing the first antituberculosis drug, 70.9% of physicians prescribed the second anti-TB drug concomitantly with the first anti-TB drug. According to reintroducing pyrazinamide, 21.7% of physicians prescribed the drug to all patients, and 32.0% did so for some patients, and 36.0% did not further prescribe to any patients. 41.1% of physicians sequentially reintroduced isoniazid, followed by rifampicin and pyrazinamide. The time between the first drug and second ones was 7 days. The practices of most physicians on the diagnosis and management of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity complied with the Thai National Tuberculosis Program (NTP) guidelines or the American Thoracic Society (ATS) 2006.

This study reveals that practices of most study physicians related to management of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity comply with the standard practice guidelines (ATS 2006 or Thai NTP guidelines).

ชื่อวิทยานิพนธ์	การสำรวจการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับ จากยาต้านวัณโรค
ผู้เขียน	นางสาววิรงรอง เลิศพงษ์พิรุฬห์
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
ปีการศึกษา	2553

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์หลักของการวิจัยนี้ คือ 1) เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค 2) เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการเมื่อพบผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค วัตถุประสงค์รอง คือ 1) เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะพิษต่อตับก่อนผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรค 2) เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะพิษต่อตับระหว่างผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรค

การวิจัยนี้ เป็นการศึกษาแบบ cross-sectional study ทำการศึกษา ณ โรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุขทุกโรงพยาบาล ทั้งหมด 73 โรงพยาบาล ใน 7 จังหวัดภาคใต้ตอนล่าง (เขต 12) ได้แก่ จังหวัดตรัง พัทลุง สงขลา สตูล ปัตตานี ยะลา นราธิวาส แพทย์ที่เข้าสู่การวิจัย คือ แพทย์ที่รับผิดชอบดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค (ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป) จำนวน 269 คน เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่ แบบสอบถามข้อมูลโรงพยาบาล และแบบสอบถามเกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

แพทย์ส่งแบบสอบถามกลับคืนมา จำนวน 204 คน คิดเป็นอัตราการตอบกลับร้อยละ 75.8 ในจำนวนนี้พบว่า ก่อนเริ่มการรักษาวัณโรคแพทย์ 162 คน (ร้อยละ 79.4) สังเกตทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับเป็นค่าเริ่มต้นก่อนการรักษา ซึ่งแพทย์ส่วนใหญ่สังเกตรูผู้ป่วยทุกราย โดยค่าทางห้องปฏิบัติการที่แพทย์มากกว่าร้อยละ 70 สังเกต คือ aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) นอกจากนี้พบว่า แพทย์ 46 คน (ร้อยละ 22.6) ได้ตรวจเลือดเพื่อหาไวรัสตับอักเสบก่อนเริ่มการรักษา โดยส่วนใหญ่สังเกตรูหาไวรัสตับอักเสบบีและซี สำหรับการปฏิบัติของแพทย์ระหว่างการรักษาวัณโรคนั้นพบว่า แพทย์ร้อยละ 92.6 ได้สอบถามพูดคุยกับผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการที่อาจบ่งชี้ถึงความผิดปกติของตับ แต่ประมาณหนึ่งในสามของแพทย์กลุ่มนี้ไม่ได้สอบถามในผู้ป่วยทุกราย นอกจากนี้พบว่า แพทย์ร้อยละ 83.9 ได้สังเกตรูติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับในระหว่างการรักษาด้วย โดย

แพทย์ร้อยละ 67.6 สังเกตค่า AST และ ALT และร้อยละ 18.1 ของแพทย์ที่สังเกตการทำงานของตับนี้ สังเกตทุก 2 สัปดาห์ ภายใน 2 เดือนแรก ร้อยละ 8.8 สังเกตเมื่อผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกของภาวะพิษต่อตับเท่านั้น สำหรับการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคนั้น แพทย์ร้อยละ 31.5 ใช้ AST ร่วมกับ ALT และ bilirubin โดยอาจพิจารณาค่า ALP ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ ซึ่งการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการตรวจค่าการทำงานของตับก่อนและระหว่างการรักษานั้นตรงตามคำแนะนำของแนวทางของสมาคมโรคทรวงอกประเทศสหรัฐอเมริกา ปี คศ. 2006 และถึงแม้ว่าแนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ ปีพศ. 2552 จะไม่ได้กล่าวถึงเกี่ยวกับการสังเคราะห์ไวรัสตับอักเสบก่อนเริ่มการรักษา แต่พบว่าแพทย์เกือบหนึ่งในสี่ได้ปฏิบัติเกี่ยวกับเรื่องดังกล่าว

เมื่อพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค แพทย์ส่วนใหญ่จำนวน 197 คน (ร้อยละ 96.5) พิจารณาหยุดยาต้านวัณโรคเดิม ระหว่างการหยุดยาต้านวัณโรคเดิมแพทย์กว่าครึ่งให้ยาที่มีพิษต่อตับน้อย 3 ชนิด เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว แพทย์ส่วนใหญ่ให้ยากลับเข้าไปใหม่ ในกรณีที่ต้องให้ยากลับเข้าไปใหม่พบว่า แพทย์ร้อยละ 96.6 ให้ยากลับเข้าไปทีละตัว โดยในจำนวนนี้ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 71.4) ค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาจนได้ขนาดยาปกติ และแพทย์ ร้อยละ 70.9 ให้ยาตัวที่สองร่วมกับยาตัวแรก มีแพทย์ร้อยละ 36.0 ไม่ให้ pyrazinamide ในผู้ป่วยทุกราย แพทย์ร้อยละ 32.0 ไม่ให้ pyrazinamide ในผู้ป่วยบางรายและแพทย์ร้อยละ 21.7 ให้ pyrazinamide ในผู้ป่วยทุกราย สำหรับลำดับการให้ยากลับเข้าไปใหม่พบว่า แพทย์ร้อยละ 41.1 ให้ยาเรียงลำดับก่อนหลังดังนี้ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide และแพทย์ร้อยละ 41.2 เว้นระยะเวลาระหว่างการให้ยาตัวใหม่กับยาตัวเดิม 7 วัน การปฏิบัติของแพทย์ส่วนใหญ่เกี่ยวกับการวินิจฉัยและการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคตรงตามแนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติหรือแนวทางของสมาคมโรคทรวงอก ประเทศสหรัฐอเมริกา

การศึกษานี้พบว่า การปฏิบัติของแพทย์ส่วนใหญ่ในการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคนั้นปฏิบัติได้อย่างเหมาะสม และตรงตามคำแนะนำของแนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ ปีพศ. 2552 หรือแนวทางของสมาคมโรคทรวงอก ประเทศสหรัฐอเมริกา ปี คศ. 2006 ข้อมูลการปฏิบัติของแพทย์นี้จะนำไปใช้เป็นพื้นฐานเพื่อปรับปรุงเนื้อหาการฝึกอบรม และทบทวนแก้ไขแนวทางการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคของประเทศไทย ให้มีความละเอียดชัดเจน ครอบคลุม และทำให้แพทย์สามารถปฏิบัติตามได้มากยิ่งขึ้น

Thesis title	Survey of physicians' practice on the management of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity
Author	Miss Wirongrong Lertphongpiroon
Major Program	Clinical Pharmacy
Academic Year	2010

ABSTRACT

The primary objectives of this survey were: 1) to measure the physicians' practices about diagnosis related to antituberculosis drug-induced hepatotoxicity (AIH) and 2) to measure the physicians' practices about management of AIH. The secondary objectives were: 1) to survey the physicians' practices related to AIH before initiation of the treatment and 2) to survey the physicians' practices related to AIH during the treatment.

This cross-sectional study was conducted at 73 hospitals of Ministry of Public Health in seven provinces (Trang, Phatthalung, Songhla, Satun, Pattani, Yala and Narathiwat) of lower southern Thailand. A total of 269 physicians who are responsible for management of adult tuberculosis patients (aged ≥ 15 years) was eligible for this study. The self-administered questionnaire was validated by three experts in tuberculosis treatment using a face-validity method.

The response rate was 75.8% (n=204). Before the treatment was initiated, 162 (79.4%) physicians ordered the liver function tests (LFT) and most of physicians (54.4%) did so for all patients. Aspartate aminotransferase (AST) levels and alanine aminotransferase (ALT) levels were investigated by more than 70% of physicians. Only 46 (22.6%) physicians ordered the serologic tests for viral hepatitis. Regarding hepatotoxicity monitoring during the treatment, most of physicians (92.7%) inquired patients about symptoms that might indicate the liver abnormality. Of these, 60.7% asked only patients with high risk. Among 171 (83.9%) physicians who ordered LFT, 138 (67.6%) physicians ordered both AST and ALT. Thirty one physicians (18.1%) ordered LFT once every two weeks during the first two months of treatment, while 15 physicians (8.8%) did so only if their patients presented with signs or symptoms that might indicate hepatotoxicity. Sixty three physicians (31.5%) used the combination of AST, ALT and bilirubin levels regardless

of ALP level for the diagnosis. The physicians' practices of liver function tests before and during the treatment complied with the American Thoracic Society (ATS) 2006 guidelines. Although the Thai National Tuberculosis Program (NTP) did not mention about the test for viral hepatitis before treatment initiation, almost one-fourth of physicians did it.

For management of AIH, 197 (96.5%) physicians immediately stopped the antituberculosis drugs. Before AST and ALT levels back to the normal levels, more than a half of physicians prescribed three less-hepatotoxic drugs (ethambutol, streptomycin and ofloxacin) for these patients. Of these, most physicians (96.6%) reintroduced antituberculosis drug sequentially. Among these, 71.4% of physicians reintroduced the initial lower dose with gradually increased until the required dose was reached. If there was no symptom of hepatotoxicity after reintroducing the first antituberculosis drug, 70.9% of physicians prescribed the second anti-TB drug concomitantly with the first anti-TB drug. According to reintroducing pyrazinamide, 21.7% of physicians prescribed the drug to all patients, and 32.0% did so for some patients, and 36.0% did not further prescribe to any patients. 41.1% of physicians sequentially reintroduced isoniazid, followed by rifampicin and pyrazinamide. The time between the first drug and second ones was 7 days. The practices of most physicians on the diagnosis and management of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity complied with the Thai National Tuberculosis Program (NTP) guidelines or the American Thoracic Society (ATS) 2006.

This study reveals that practices of most study physicians related to management of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity comply with the standard practice guidelines (ATS 2006 or Thai NTP guidelines).

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ได้ด้วยอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ทุกท่าน คือ ดร.วิลาวัลย์ ทองเรือง, ดร.พญ. เพชรวรรณ พึ่งรัสมิ และรองศาสตราจารย์ ดร.ฉวีวรรณ รัตนจามิตร ที่ได้ถ่ายทอดความรู้ วิธีการคิด ชี้แนะแนวทาง ให้ข้อคิดเห็นตลอดจนตรวจแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ด้วยความเอาใจใส่อย่างดี ผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบคุณ นายแพทย์พันธ์ชัย รัตนสุวรรณ, นายแพทย์วรพจน์ เหลืองจิรโณทัย และนายแพทย์สมภพ มหัทธนพรรค ที่ได้กรุณาตรวจสอบความตรงของเนื้อหาในแบบสอบถาม ขอบคุณคณะกรรมการสอบโครงร่างวิทยานิพนธ์และคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ที่ได้ให้ข้อเสนอแนะ เพื่อให้วิทยานิพนธ์มีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น ขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลทุกแห่งที่ให้ทำการวิจัย ขอขอบคุณแพทย์ทุกท่านที่ตอบแบบสอบถาม ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่คลินิกวันโรคทุกท่านที่เสียสละเวลาติดตามรวบรวมแบบสอบถามส่งคืนผู้วิจัย และขอขอบคุณหัวหน้าฝ่ายเภสัชกรรมชุมชนผู้อำนวยการ โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชยะหา ที่ส่งเสริมสนับสนุนการศึกษามาตลอด

ท้ายที่สุดนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ คุณพ่อ คุณแม่ และน้องสาวที่มอบความรัก ความห่วงใยกำลังใจเสมอมา ขอขอบคุณเพื่อน ๆ กัลยาณมิตรทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือ ประโยชน์แห่งวิทยานิพนธ์นี้ ขอมอบแด่ครอบครัว คณาจารย์ และทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้ วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยดี

วิรงรอง เลิศพงษ์พิรุฬห์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ.....	(3)
ABSTRACT.....	(5)
กิตติกรรมประกาศ.....	(7)
สารบัญ.....	(8)
รายการตาราง.....	(11)
รายการภาพประกอบ.....	(12)
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ระบบงานดูแลรักษาวัน โรคในโรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวง สาธารณสุขของประเทศไทย.....	1
1.2 ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย.....	5
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	7
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	8
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	9
2.1 แนวทางการรักษาวัน โรค.....	9
2.2 อาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัน โรค.....	11
2.3 ความชุกของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัน โรค.....	13
2.4 กลไกการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัน โรค.....	20
2.5 แนวทางการจัดการพิษต่อตับจากยาต้านวัน โรค.....	25
2.6 ความรู้และการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการพิษต่อตับจากยาต้านวัน โรค ในประเทศไทย.....	37
2.7 ปัจจัยที่มีผลต่อความรู้หรือการปฏิบัติของแพทย์.....	38
2.8 วิธีการวัดการปฏิบัติจริง.....	43
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	46
3.1 รูปแบบการศึกษา.....	46
3.2 สถานที่ศึกษาวิจัย.....	46
3.3 ประชากร.....	47
3.4 กลุ่มตัวอย่าง.....	47

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
3.5 ขนาดตัวอย่าง.....	48
3.6 ตัวแปร	49
3.7 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย	52
3.8 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	53
3.9 การตรวจสอบคุณภาพเครื่องมือ.....	54
3.10 การพิจารณาจริยธรรมการวิจัย.....	54
3.11 การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ.....	55
บทที่ 4 ผลการวิจัย	56
4.1 ข้อมูลโรงพยาบาล	59
4.2 ลักษณะของแพทย์.....	60
4.2.1 ลักษณะทั่วไปของแพทย์.....	60
4.2.2 ประสบการณ์การทำงานในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค.....	61
4.2.3 ประสบการณ์การอบรมที่เกี่ยวกับการรักษาวัณโรค	62
4.2.4 การรับทราบของแพทย์เกี่ยวกับแนวทาง (guidelines)การจัดการภาวะ พิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค	64
4.3 การปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค....	65
4.3.1 การปฏิบัติก่อนการรักษาวัณโรค	65
4.3.2 การปฏิบัติระหว่างการรักษาวัณโรค	68
4.3.3 การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค.....	71
4.3.3.1 การพิจารณาสาเหตุอื่น เมื่อสงสัยผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ.....	72
4.3.3.2 เกณฑ์ที่ใช้วินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ.....	72
4.3.3.3 รูปแบบค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้วินิจฉัย.....	73
4.3.3.4 เกณฑ์ค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้วินิจฉัย	74
4.3.4 การปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค.....	78
4.3.4.1 การปฏิบัติเมื่อพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค....	78
4.3.4.2 การพิจารณาให้ยาต้านวัณโรคเดิมกลับเข้าไปใหม่	81
4.3.4.3 วิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ (Re-challenge).....	84

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
4.3.4.4 ลำดับการให้ยากลับเข้าไปใหม่.....	84
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปและข้อเสนอแนะ	89
5.1 ผลการวิจัยที่สำคัญ.....	89
5.2 อภิปรายผล	91
5.2.1 การปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับก่อน การรักษาวัณโรค.....	91
5.2.2 การปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับระหว่าง การรักษาวัณโรค.....	92
5.2.3 การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค.....	93
5.2.4 การปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค.....	94
5.3 ข้อดีของการวิจัย.....	96
5.4 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	97
5.5 ประโยชน์ที่ได้รับ	98
5.6 ข้อเสนอแนะ.....	98
บรรณานุกรม	99
ภาคผนวก	107
ก การป้องกันการเกิดพิษต่อตับก่อนการใช้ยาต้านวัณโรค.....	108
ข การติดตามเฝ้าระวังผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค.....	112
ค การวินิจฉัยและการจัดการเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค	116
ง หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยของโรงพยาบาล.....	120
จ คำอธิบายโครงการวิจัยสำหรับเจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรค	121
ฉ เอกสารแนะนำโครงการวิจัยสำหรับแพทย์ผู้ตอบแบบสอบถาม	122
ช แบบสอบถามชุดที่ 1 ข้อมูลโรงพยาบาล	123
ซ แบบสอบถามชุดที่ 2 การสำรวจการปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษ ต่อตับจากยาต้านวัณโรค.....	124
ฌ หนังสือรับรองการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย	131
ประวัติผู้เขียน	134

รายการตาราง

ตารางที่	หน้า
4.1	ลักษณะของแพทย์ที่ตอบแบบสอบถาม และแพทย์ไม่ตอบแบบสอบถาม58
4.2	ข้อมูลโรงพยาบาล59
4.3	ลักษณะทั่วไปของแพทย์.....60
4.4	ข้อมูลของแพทย์เกี่ยวกับประสบการณ์การทำงานในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค.....62
4.5	ข้อมูลของแพทย์เกี่ยวกับการอบรมที่เกี่ยวข้องกับวัณโรค.....63
4.6	การรับทราบของแพทย์เกี่ยวกับแนวทางการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค....64
4.7	สรุปผลการศึกษาที่สำคัญเกี่ยวกับปฏิบัติของแพทย์ก่อนการรักษาวัณโรคและระหว่าง การรักษาวัณโรค71
4.8	การพิจารณาเกี่ยวกับสาเหตุอื่น เมื่อสงสัยผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ72
4.9	เกณฑ์ที่แพทย์ใช้วินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค73
4.10	รูปแบบค่าทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค.....75
4.11	ระดับ AST และ ALT ที่ใช้เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (แบ่งตามการพิจารณาอาการทางคลินิก)76
4.12	ระดับ bilirubin ที่ใช้เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค.....76
4.13	สรุปผลการศึกษาที่สำคัญเกี่ยวกับการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค.....77
4.14	สรุปผลการศึกษาที่สำคัญเกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค87

รายการภาพประกอบ

รูปที่	หน้า
1.1	ระบบงานดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค กลุ่มผู้ป่วยสงสัยวัณโรค2
1.2	ระบบงานดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค กลุ่มผู้ป่วยวินิจฉัยวัณโรค.....3
1.3	ระบบงานดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค กลุ่มผู้ป่วยวัณโรค.....4
1.4	ระบบงานดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค กลุ่มผู้ป่วยวัณโรคเกิดอาการไม่พึงประสงค์5
2.1	กลไกการเมตาบอลิซึมของยา isoniazid.....24
3.1	ประเภทของโรงพยาบาล47
4.1	กลุ่มตัวอย่าง57
4.2	การปฏิบัติของแพทย์ในการสังเกตตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มการรักษา.....66
4.3	การปฏิบัติของแพทย์ในการสังเกตตรวจหาไวรัสตับอักเสบบก่อนเริ่มการรักษา.....67
4.4	การปฏิบัติของแพทย์โดยการสอบถามผู้ป่วยเพื่อประเมินอาการของการเกิดภาวะ พิษต่อตับระหว่างการรักษา.....68
4.5	การปฏิบัติของแพทย์ในการสังเกตตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของตับ ระหว่างการรักษา.....69
4.6	ความถี่ในการสังเกตตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของตับระหว่างการรักษา .70
4.7	การปฏิบัติเมื่อพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค79
4.8	การพิจารณาให้ยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ (กรณีหยุดยาต้านวัณโรค)82
4.9	เกณฑ์ที่ใช้พิจารณาเมื่อให้ยากลับเข้าไปใหม่83
4.10	วิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ (Re-challenge)85
4.11	ชนิดของยาต้านวัณโรคที่ให้กลับเข้าไปใหม่เป็นตัวแรก.....86
4.12	ระยะเวลาระหว่างการให้ยาชนิดเดิมและยาชนิดถัดไป.....86

บทที่ 1

บทนำ

รายละเอียดเกี่ยวกับบทนำประกอบด้วยหัวข้อต่าง ๆ ดังนี้

- 1.1 ระบบงานดูแลรักษาวัณโรคในโรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุขของประเทศไทย
- 1.2 ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย
- 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย
- 1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

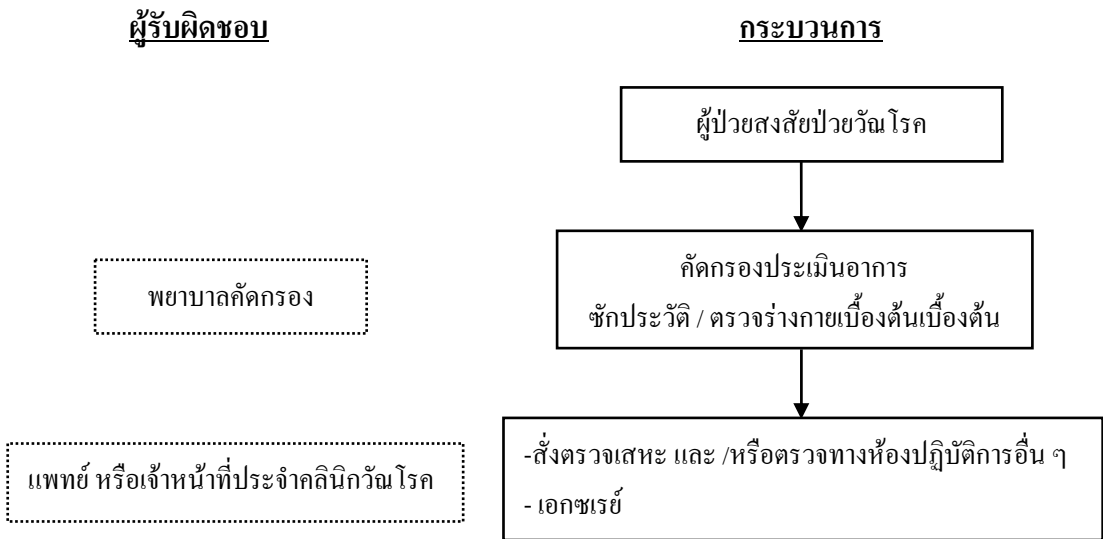
1.1 ระบบงานดูแลรักษาวัณโรคในโรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุขของประเทศไทย

องค์การอนามัยโลกมียุทธศาสตร์ควบคุมวัณโรคใหม่ 6 ยุทธศาสตร์^[1] โดยยุทธศาสตร์แรกเป็นการขยายความครอบคลุมและเพิ่มคุณภาพของยุทธศาสตร์เดิม โดยองค์ประกอบหนึ่งในยุทธศาสตร์นี้คือ การรักษาผู้ป่วยด้วยระบบยา และการจัดการที่เป็นมาตรฐาน รวมทั้งมีการดูแลกำกับและสนับสนุนการรักษาเพื่อให้ผู้ป่วยได้กินยาอย่างต่อเนื่องจนครบกำหนด (Standardized treatment with supervision and patient support) ดังนั้นระบบงานดูแลรักษาวัณโรคในโรงพยาบาลที่ดีโดยการประสานความร่วมมือกันระหว่างทีมสหสาขาวิชาชีพ ได้แก่ แพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่ประจำคลินิกวัณโรค เภสัชกรหรือบุคลากรสาธารณสุขอื่น ๆ มีส่วนสำคัญในการส่งเสริมการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคให้บรรลุเป้าหมายได้ โดยระบบงานดูแลรักษาวัณโรคในแต่ละโรงพยาบาลมีความแตกต่างกันไปตามศักยภาพของแต่ละแห่ง และสามารถแบ่งระบบงานดูแลรักษาวัณโรคในโรงพยาบาลสำหรับผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม ตามลักษณะกลุ่มผู้ป่วยดังนี้

กลุ่มผู้ป่วยสงสัยป่วยวัณโรค (รูปที่ 1.1)

รายละเอียดขั้นตอนการดูแลรักษาและผู้รับผิดชอบมีดังนี้

- 1.เมื่อผู้ป่วยสงสัยป่วยวัณโรคมาโรงพยาบาล พยาบาลคัดกรองประเมินอาการ ชักประวัติ ตรวจร่างกายเบื้องต้น
- 2.ส่งพบแพทย์เพื่อประเมินอาการ และส่งตรวจเสมหะ Acid Fast Bacilli (AFB)
- 3 ตัวอย่าง และ/หรือตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ และ/หรือเอกซเรย์ (หรือบางแห่งเจ้าหน้าที่ประจำคลินิกวัณโรคสามารถส่งตรวจเสมหะได้เอง)



รูปที่ 1.1 ระบบงานดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค กลุ่มผู้ป่วยสงสัยป่วยวัณโรค

กลุ่มผู้ป่วยวินิจฉัยวัณโรค (รูปที่ 1.2)

รายละเอียดขั้นตอนการดูแลรักษาและผู้รับผิดชอบมีดังนี้

1. ส่งพบแพทย์เพื่อวินิจฉัยโรค
 - 1.1 ถ้าผลการวินิจฉัยพบว่า ผู้ป่วยไม่ได้เป็นวัณโรค พยาบาลจะทำหน้าที่ให้สุขศึกษาและแนะนำผู้ป่วยตามโรคที่เป็น
 - 1.2 ถ้าผลการวินิจฉัยผู้ป่วยเป็นวัณโรค ส่งผู้ป่วยเข้าคลินิกวัณโรค
2. เจ้าหน้าที่ประจำคลินิกวัณโรค อาจจะเป็นพยาบาลหรือนุคนุเคราะห์สาธารณสุขอื่น ๆ ทำหน้าที่ บันทึกข้อมูล ลงทะเบียนผู้ป่วยวัณโรค และให้ความรู้ผู้ป่วยและญาติเกี่ยวกับวัณโรคและการปฏิบัติตัวที่ถูกต้องรวมถึงการป้องกันการแพร่กระจายเชื้อ การรักษาแบบมีพี่เลี้ยง เลือกพี่เลี้ยง (Directly observed treatment: DOT)
3. ขั้นตอนการส่งจ่ายยา มีรูปแบบ คือ แพทย์จะเป็นผู้สั่งยาด้านวัณโรคให้แก่ผู้ป่วยเอง

หรือบุคลากรสาธารณสุขอื่น ๆ เช่น เจ้าหน้าที่ประจำคลินิกวัณโรค เป็นผู้สั่งยาต้านวัณโรคให้ผู้ป่วย ภายใต้การกำกับดูแลของแพทย์ โดยมีแนวทางการสั่งยาที่จัดทำเป็นมาตรฐานแล้ว

4. การจัดจ่ายยาต้านวัณโรค มีรูปแบบ คือ เจ้าหน้าที่ประจำคลินิกวัณโรค หรือเภสัชกร เป็นผู้จัดยาและจ่ายยาให้แก่ผู้ป่วย โดยต้องอธิบายให้ผู้ป่วยทราบถึงโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนหรือผลข้างเคียงจากยาต้านวัณโรคแนะนำให้หยุดยาและรีบมาพบแพทย์ทันทีเมื่อมีอาการ

5. การติดตามผลการรักษา ได้แก่ การติดตามผลเสมหะ อาการทางคลินิกและการติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องโดยเจ้าหน้าที่ประจำคลินิกวัณโรค และการติดตามการรับประทานยาอย่างต่อเนื่องโดยเภสัชกรหรือเจ้าหน้าที่ประจำคลินิกวัณโรค

6. การเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น เช่นอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ปวดข้อ ชาปลายมือปลายเท้า ตามัว วิงเวียน การทรงตัวผิดปกติ หูอื้อ ผื่นคัน คีซ่าน ตับอักเสบ เป็นต้น โดยเภสัชกรหรือเจ้าหน้าที่ประจำคลินิกวัณโรค



รูปที่ 1.2 ระบบงานดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค กลุ่มผู้ป่วยวินิจฉัยวัณโรค

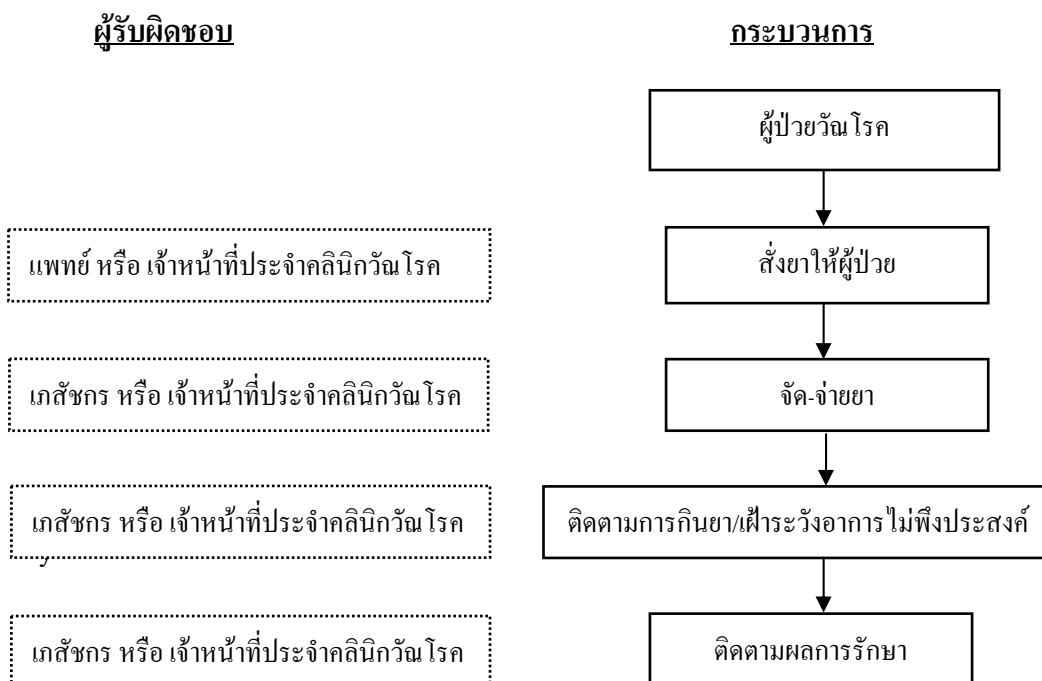
กลุ่มผู้ป่วยวัณโรค (รูปที่ 1.3)

รายละเอียดขั้นตอนการดูแลรักษาและผู้รับผิดชอบมีดังนี้

1. เมื่อผู้ป่วยวัณโรคมาโรงพยาบาลสามารถเข้ารับบริการได้ที่คลินิกวัณโรค โดยขั้นตอนการส่งจ่ายยา จัดจ่ายยา การติดตามผลการรักษา และการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรค มีระบบการดูแลรักษาผู้ป่วยเหมือนกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคในข้อ 3-6 ของหัวข้อกลุ่มผู้ป่วยวัณโรค

2. หากผู้ป่วยวัณโรคเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ส่งผู้ป่วยพบแพทย์ เกสัชกร เจ้าหน้าที่ประจำคลินิกวัณโรคหรือบุคลากรอื่นๆ ที่ได้รับมอบหมาย เพื่อรักษา แก้ไขและจัดการอาการไม่พึงประสงค์ตามชนิดของความรุนแรงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ โดยการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับแต่ละโรงพยาบาล ภายใต้การกำกับดูแลของแพทย์ โดยแนวทางการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นมีการจัดทำเป็นมาตรฐานแล้ว (ในโรงพยาบาลบางแห่ง)

3. เกสัชกรประเมินและสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นตามแนวทางการของแต่ละโรงพยาบาล



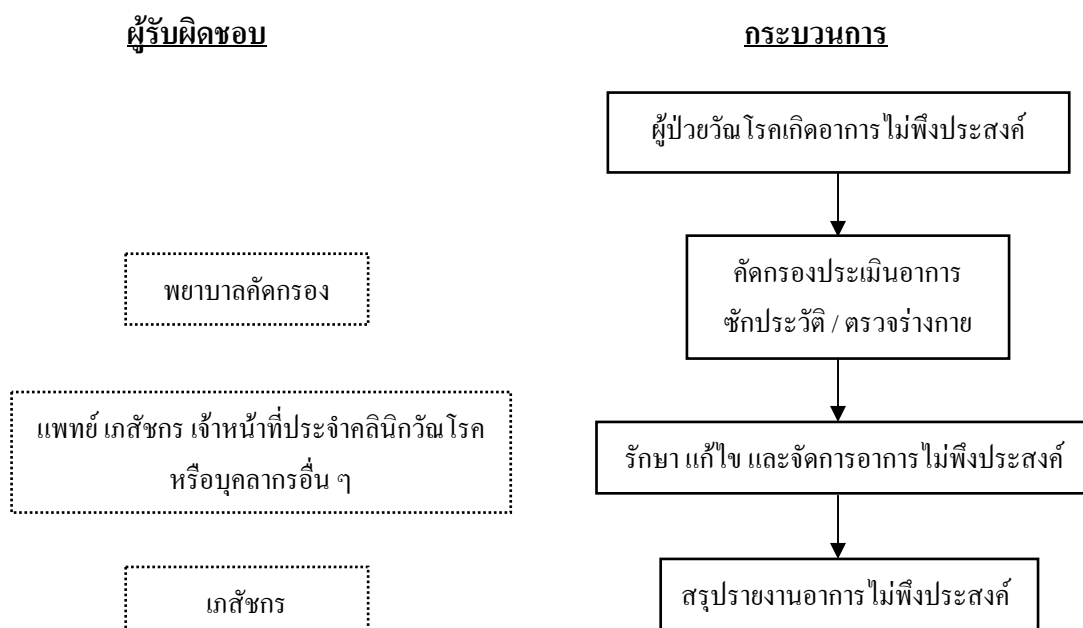
รูปที่ 1.3 ระบบงานดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค กลุ่มผู้ป่วยวัณโรค

กลุ่มผู้ป่วยวัณโรคเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (รูปที่ 1.4)

รายละเอียดขั้นตอนการดูแลรักษาและผู้รับผิดชอบมีดังนี้

1. เมื่อผู้ป่วยวัณโรคเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคมาโรงพยาบาล โรงพยาบาลคัดกรองประเมินอาการ ชักประวัติ ตรวจร่างกายเบื้องต้น (โรงพยาบาลบางแห่งผู้ป่วยสามารถไปรับบริการที่คลินิกวัณโรคได้เลย)

2. การรักษา แก้ไข จัดการอาการไม่พึงประสงค์ และการสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์ มีระบบการดูแลรักษาผู้ป่วยเหมือนกลุ่มผู้ป่วยวัณโรค ในข้อ 2-3 ของหัวข้อกลุ่มผู้ป่วยวัณโรค



รูปที่ 1.4 ระบบงานดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค กลุ่มผู้ป่วยวัณโรคเกิดอาการไม่พึงประสงค์

1.2 ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย

วัณโรคเป็นโรคติดต่อเรื้อรังที่เป็นปัญหาสำคัญของระบบสาธารณสุขของประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก จากรายงานขององค์การอนามัยโลกพบว่าประชากรป่วยด้วยวัณโรคถึง 9.27 ล้านคนทั่วโลก สำหรับประเทศไทยพบผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ทุกประเภท 142 คนต่อประชากรแสนคนต่อปี (estimated incidence) และมีผู้ป่วยที่ป่วยด้วยวัณโรคเป็นลำดับที่ 18 ใน 22 ประเทศที่มีภาวะวัณโรค

สูง^[2] วันโรคเป็นโรคที่สามารถรักษาให้หายขาดได้ถ้าได้รับยาที่เหมาะสม ดังนั้นองค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้ประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย ใช้ระบบยามาตรฐานระยะสั้น (Standard Short Course Chemotherapy) ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค ซึ่งระบบยานี้ประกอบด้วยยาหลายชนิดร่วมกัน ได้แก่ isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z), ethambutol (E) และ streptomycin (S) สูตรยานี้มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษา แต่ผู้ป่วยต้องได้รับยาหลายตัวร่วมกัน ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาได้

จากสถิติในประเทศไทย พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคร้อยละ 29-74 โดยอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค พบได้หลายชนิด ได้แก่ อาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ปวดข้อ ชาปลายมือปลายเท้า ตามัว วิงเวียน การทรงตัวผิดปกติ หูอื้อ ไม่ได้ยินเสียง ผื่นคัน คีซ่าน ตับอักเสบ เป็นต้น^[3-8] อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคเหล่านี้ มีวิธีการรักษาและแก้ไขตามชนิดของความรุนแรงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ การหยุดยาต้านวัณโรค การลดขนาดยาต้านวัณโรคแต่ละชนิด การเปลี่ยนวิธีการรับประทานยา การเปลี่ยนสูตรยาต้านวัณโรค และการรักษาเพื่อบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้อาจมีผลทำให้ผู้ป่วยใช้ยาต้านวัณโรคไม่สม่ำเสมอ เป็นผลให้การรักษาวัณโรคไม่สำเร็จ^[8, 9, 10] หรือทำให้เกิดเชื้อดื้อยาได้^[11, 12]

การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (antituberculosis drug induced hepatotoxicity) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการใช้ยาต้านวัณโรค ซึ่งมีรายงานว่าพบได้เป็นอันดับ 1^[13, 14] หรืออันดับ 2^[8, 15-17] อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการใช้ยาต้านวัณโรค สำหรับประเทศไทยมีรายงานการเกิดพิษต่อตับร้อยละ 1-9^[3-8] จากรายงานการศึกษาในต่างประเทศพบการเกิดพิษต่อตับระหว่างร้อยละ 2-20^[15-24] การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยาหรือเปลี่ยนแปลงการรักษาได้ถึงร้อยละ 2-8^[25] หรือผู้ป่วยบางรายอาจรุนแรงจนเสียชีวิตได้ร้อยละ 5-10^[13, 19, 21]

สำหรับแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคนั้น ได้มีองค์กรและสถาบันต่าง ๆ ทั้งในประเทศและต่างประเทศ ได้เสนอไว้หลายแนวทางด้วยกัน เนื้อหาที่แนวทางเหล่านี้กำหนดไว้ ได้แก่ การดูแลผู้ป่วยเพื่อป้องกันการเกิดพิษต่อตับก่อนเริ่มใช้ยา การติดตามภาวะพิษต่อตับระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับยา เกณฑ์สำหรับการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยา และการดูแลรักษาเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับ แนวทางเหล่านี้ได้มาจากความคิดเห็นหรือประสบการณ์ของผู้เชี่ยวชาญ ไม่ได้เป็นแนวทางที่มาจากหลักฐานเชิงประจักษ์ (evidence based guidelines) ทำให้แนวทางเหล่านี้ยังมีรายละเอียดที่แตกต่างกัน ไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจน ทำให้ยากต่อการปฏิบัติ และเนื่องจากความหลากหลายของแนวปฏิบัติดังกล่าว จึงทำให้แพทย์มีวิธีการจัดการผู้ป่วย

ที่เกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคที่แตกต่างกัน สำหรับประเทศไทยมีข้อมูลเพียงจาก 1 การศึกษาเท่านั้น²⁶⁾ ที่ศึกษาเกี่ยวกับการปฏิบัติจริงของแพทย์ในเรื่องดังกล่าวและพบว่า ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับได้รับการดูแลที่แตกต่างกัน ระหว่างหยุดยาต้านวัณโรคผู้ป่วยร้อยละ 30 ไม่ได้รับยาต้านวัณโรคใดๆ เลย ส่วนอีกประมาณร้อยละ 70 ต้องหยุดยาต้านวัณโรคที่สงสัยว่าอาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะพิษต่อตับ แต่ยังคงได้รับยาต้านวัณโรคอื่นที่ทำให้เกิดพิษน้อยกว่า เป็นต้น และเมื่อหยุดยาแล้ววิธีการให้ยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ (re-challenge) ก็ยังแตกต่างกันคือ ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งได้รับยาต้านวัณโรคเข้าไปใหม่พร้อมกันทุกตัว บางส่วนได้รับยากลับเข้าไปใหม่แบบทีละตัว ซึ่งบางคนได้รับยา isoniazid กลับเข้าไปก่อนเป็นตัวแรก แต่บางคนได้รับยา rifampicin กลับเข้าไปเป็นตัวแรก เป็นต้น อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่กล่าวมานี้ข้อมูลได้มาจากการทบทวนข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยซึ่งอาจมีการบันทึกข้อมูลไม่ครบถ้วน ทำการศึกษาในโรงพยาบาลเพียง 1 โรงพยาบาลเท่านั้น ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการสำรวจรูปแบบการปฏิบัติของแพทย์ในการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคโดยใช้แบบสอบถามชนิดตอบด้วยตนเอง (self-administered questionnaire) ทำการสำรวจในโรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ทุกโรงพยาบาลในเขตภาคใต้ตอนล่าง ซึ่งใช้วิธีการเก็บข้อมูลและมีกลุ่มตัวอย่างที่แตกต่างจากการศึกษาดังกล่าวข้างต้น การได้มาซึ่งข้อมูลดังกล่าวจะทำให้ทราบเกี่ยวกับสถานการณ์จริงของการดูแลรักษาผู้ป่วยดังกล่าว และจะนำเสนอข้อมูลที่ได้ไปยังกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข เพื่อใช้เป็นแนวทางในการกำหนดเนื้อหาในการฝึกอบรม และกำหนดกลุ่มเป้าหมายที่จะอบรม เพื่อให้ผู้ป่วยวัณโรคได้รับการดูแลเมื่อเกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคอย่างเหมาะสมต่อไป

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.3.1 วัตถุประสงค์หลัก

1. เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
2. เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการเมื่อพบผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

1.3.2 วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะพิษต่อตับก่อนผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรค

2. เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะพิษต่อตับระหว่างผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรค

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ข้อมูลวิธีการปฏิบัติของแพทย์ในการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคที่ได้จะนำไปเป็นข้อมูลพื้นฐานเพื่อใช้ประโยชน์ในการปรับปรุงแก้ไขแนวทางการจัดการภาวะพิษต่อตับให้เหมาะสมกับสถานการณ์ของประเทศไทย
2. ใช้เป็นประโยชน์ในการจัดเนื้อหาการฝึกอบรมเกี่ยวกับเรื่องดังกล่าวต่อไป ซึ่งจะส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิภาพสูงสุดและปลอดภัยจากการใช้ยาต้านวัณโรค

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการศึกษานี้ประกอบด้วย 8 หัวข้อ ได้แก่

- 2.1 แนวทางการรักษาวัณโรค
- 2.2 อาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค
- 2.3 ความชุกของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
- 2.4 กลไกการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
- 2.5 แนวทางการจัดการพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
- 2.6 ความรู้และการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในประเทศไทย
- 2.7 ปัจจัยที่มีผลต่อความรู้หรือการปฏิบัติของแพทย์
- 2.8 วิธีการวัดการปฏิบัติจริง

2.1 แนวทางการรักษาวัณโรค

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่เกิดจากการติดเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ติดต่อระหว่างคนสู่คนเกิดได้โดยการหายใจเอาละอองเสมหะขนาดเล็ก (droplet nuclei) ที่ฟุ้งกระจายในอากาศจากผู้ป่วยวัณโรคระยะแพร่เชื้อที่ไอ จาม ออกมาโดยไม่ปิดปากและจมูก ผู้ติดเชื้อวัณโรคส่วนหนึ่งจะป่วยเป็นวัณโรค ผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่ได้รับการรักษาหรือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแต่ไม่หาย สามารถแพร่เชื้อต่อให้ผู้อื่นไปได้เรื่อย ๆ เชื้อวัณโรคที่ถูกหายใจเข้าไปในระยะแรกจะอยู่ที่ปอด ต่อมาอาจแพร่กระจายไปสู่อวัยวะอื่น ๆ ทางกระแสเลือดหรือระบบน้ำเหลืองทำให้เกิดวัณโรคในอวัยวะต่าง ๆ ได้โดยทั่วไปวัณโรคสามารถจำแนกได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ คือวัณโรคปอด (pulmonary tuberculosis) และวัณโรคนอกปอด (extrapulmonary tuberculosis) หลักการรักษาวัณโรคคือ การเลือกใช้ยาให้ถูกต้องเหมาะสมกับผู้ป่วยและต้องให้ผู้ป่วยได้รับยาอย่างครบถ้วน ยารักษาวัณโรคที่ใช้ในปัจจุบันสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1. ยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 (first line drugs) เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี และเลือกใช้เป็นอันดับแรกในการรักษา ได้แก่ยา isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, streptomycin

2. ยาต้านวัณโรคแนวที่ 2 (second line drugs) ได้แก่ ยา cycloserine (CS), ethionamide (Eth), para-aminosalicylic acid (PAS), prothionamide (PTH) หรือยากุ่ม fluoroquinolones, aminoglycosides จะพิจารณาเลือกใช้ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 ได้ โดยเฉพาะกรณีที่เชื้อคือยา

สูตรยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรค แบ่งสูตรยาเป็น 4 ประเภท^[1] คือ

CATEGORY 1 ใช้สำหรับผู้ป่วยใหม่

1. ผู้ป่วยใหม่ วัณโรคปอดที่มีผลเสมหะเป็นบวก (New M+)
2. ผู้ป่วยหนัก (seriously ill) ซึ่งมีลักษณะคลินิกเป็น
 - วัณโรคปอดที่มีผลเสมหะเป็นลบ (M-)
 - วัณโรคนอกปอด (เช่น meningitis, pericarditis, peritonitis, bilateral or extensive pleurisy, spinal disease with neurological complication, intestinal tuberculosis, genito-urinary tuberculosis)

การรักษาแบ่งเป็น 2 ช่วง คือ

- ระยะแรก 2 เดือน (initial phase or intensive phase) จะใช้ยาต่อเนื่อง 4 ชนิด คือ H, R, Z, E (หรือ S) 2HRZE(S) ทุกวัน ระยะนี้มีความสำคัญมาก เพราะแสดงถึงประสิทธิภาพของระบบยาที่จะช่วยตัดการแพร่กระจายเชื้อ

- ระยะหลัง 4 เดือน (continuation phase or maintenance phase) ให้ยาเพียง 2 ชนิด คือ H, R (4HR) เป็นการรักษาเพื่อผล sterilization ที่ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

3. ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ร่วมด้วย

CATEGORY 2 ใช้สำหรับผู้ป่วยที่ถูกจัดประเภทเป็น

1. Relapse
2. Treatment after failure ที่ไม่ใช่เชื้อวัณโรคคือยา (multidrug resistance tuberculosis)
3. Treatment after default (บางกรณี)

การรักษาในระยะแรก 3 เดือน คือ 2HRZES/1HRZE สำหรับระยะหลัง 5 เดือน คือ 5HRE

CATEGORY 3 ใช้สำหรับผู้ป่วยใหม่

1. วัณโรคปอดที่มีผลตรวจเสมหะ 3 ครั้งเป็นลบ แต่ภาพรังสีทรวงอกเข้าได้กับ

วัณโรค ไม่ได้ตอบสนองต่อการให้ยาปฏิชีวนะและการตัดสินใจของแพทย์ที่จะรักษาแบบวัณโรค ผู้ป่วยกลุ่มนี้ใช้สูตรยาเหมือน CATEGORY 1

2. พวกวัณโรคนอกปอดที่ไม่รุนแรง เช่น วัณโรคต่อมไทรอยด์ อาจไม่ใช้ ethambutol ในระยะแรก ถ้า

- วัณโรคปอดชนิดไม่มีแผลโพรง ตรวจสอบเสมหะไม่พบเชื้อ 2 ครั้ง และไม่มีการติดเชื้อเอชไอวี
- รู้ผลการทดสอบความไวของยาก่อนว่าเป็นเชื้อที่ไม่ดื้อยา
- เด็กที่เป็นวัณโรคปอดชนิดปฐมภูมิ

CATEGORY 4

เป็นยาที่ใช้สำหรับผู้ป่วยล้มเหลวต่อการรักษา (failure case) และผู้ป่วยเรื้อรัง (chronic case) (chronic case คือ ผู้ป่วยวัณโรคที่ยังมีผลเสมหะเป็นบวกเมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยระบบยา CATEGORY 2) ซึ่งเป็นยาหลายขนานของยาต้านวัณโรคแนวที่ 2 (อย่างน้อย 4 ขนานขึ้นไป โดยที่ต้องมียาที่ 1 ขนาน และระยะเวลาที่ฉีดยาไม่ควรน้อยกว่า 6 เดือน)

2.2 อาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค

จากแนวทางการรักษาวัณโรคที่ได้กล่าวไว้แล้วในหัวข้อ 2.1 จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยวัณโรคต้องใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน จึงมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้นได้ง่าย ดังนั้นจึงขอทบทวนข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 (first line drugs) โดยแบ่งประเภทของอาการไม่พึงประสงค์ออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่^[1, 27] คือ

2.2.1 Minor adverse effect reactions

อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง ซึ่งหมายถึง มีผลทำให้ร่างกายมีความผิดปกติได้บ้าง สามารถรักษาตามอาการหรือปรับแผนการรักษาเพียงเล็กน้อย โดยไม่ต้องหยุดยาต้านวัณโรค [26] อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ ได้แก่ อาการเบื่ออาหาร (anorexia) คลื่นไส้ (nausea) อาเจียน (vomiting) ปวดท้อง (abdominal pain) ปวดข้อ (joint pain) ปลายประสาทอักเสบ (peripheral neuropathy) อาการไม่พึงประสงค์นี้มีรายงานเกิดจากยาต้านวัณโรคได้หลายชนิด ดังนี้

ความผิดปกติต่อระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal system disorders) ได้แก่ อาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ซึ่งมีสาเหตุจากยา pyrazinamide, rifampicin^[27, 28] รายงานการศึกษาในประเทศไทยพบอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้ประมาณร้อยละ 10-29^[2-7] ส่วนการศึกษาในต่างประเทศพบอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวประมาณร้อยละ 2-12^[13, 14]

อาการปวดข้อมีรายงานเกิดจากยา pyrazinamide^[27, 28] ซึ่งอาจมีความสัมพันธ์กับระดับกรดยูริกในเลือดสูง^[28] รายงานการศึกษาในประเทศไทยพบอัตราการเกิดอาการปวดข้อประมาณร้อยละ 2-49^[3-8] ส่วนการศึกษาในต่างประเทศพบอัตราการเกิดอาการปวดข้อประมาณร้อยละ 0.2-4^[13-14, 116-17]

ปลายประสาทอักเสบ ผู้ป่วยจะมีอาการอาการชาตามปลายมือปลายเท้า มีรายงานเกิดจากยา isoniazid^[15, 27, 28] รายงานการศึกษาในประเทศไทยพบอัตราการเกิดปลายประสาทอักเสบประมาณร้อยละ 2-24^[3-6, 8] ส่วนการศึกษาในต่างประเทศพบอัตราการเกิดปลายประสาทอักเสบประมาณร้อยละ 0.1-6.2^[13, 15, 17]

2.2.2 Major adverse effect reactions

อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ซึ่งหมายถึง มีผลเป็นอันตรายต่อร่างกาย อาจก่อให้เกิดความพิการหรือเสียชีวิต ต้องหยุดยาต้านวัณโรคทันที^[1] อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ ได้แก่ การเกิดพิษต่อหู (ototoxicity) ความผิดปกติทางการมองเห็น (visual impairment) ความผิดปกติทางระบบผิวหนัง (skin reactions) ความผิดปกติของตับ (liver and biliary system disorders)

การเกิดพิษต่อหู อาการที่มีรายงาน ได้แก่ อาการวิงเวียน (vertigo) เดินเซ การทรงตัวผิดปกติ (dizziness) หูอื้อไม่ได้ยินเสียง (deafness) มีรายงานเกิดจากยา streptomycin^[1, 27-28] รายงานการศึกษาในประเทศไทยพบพิษต่อหูร้อยละ 1.6^[8] ส่วนการศึกษาในต่างประเทศพบพิษต่อหูประมาณร้อยละ 0.4-1.7^[14, 15, 17]

ความผิดปกติทางการมองเห็น มีรายงานเกิดจากยา ethambutol^[1, 27-28] รายงานการศึกษาในประเทศไทยพบความผิดปกติทางการมองเห็นประมาณร้อยละ 1-8^[4, 5, 6, 8] ส่วนการศึกษา

ในต่างประเทศพบความผิดปกติทางการมองเห็นประมาณร้อยละ 0.1-2.4^[13-17]

ความผิดปกติทางระบบผิวหนัง อาการที่มีรายงานได้แก่ อาการผื่นคัน อาการผิวหนังที่รุนแรง เช่น Steven Johnson Syndrome, exfoliative dermatitis มีรายงานเกิดจากยา isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, streptomycin^[1, 15, 27] รายงานการศึกษาในประเทศไทยพบความผิดปกติทางระบบผิวหนังประมาณร้อยละ 15-56^[3-8] พบผื่นแพ้ผิวหนังอย่างรุนแรงร้อยละ 1-4^[5, 6] ส่วนการศึกษาในต่างประเทศพบอัตราการอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวประมาณร้อยละ 2-10^[13-17]

ความผิดปกติของตับ อาการที่มีรายงานได้แก่ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ อาการดีซ่าน (jaundice) หรือตับอักเสบ (hepatitis) มีรายงานเกิดจากยา isoniazid, rifampicin, pyrazinamide^[1, 15, 27, 28] รายงานการศึกษาในประเทศไทยพบอัตราการเกิดความเป็นพิษของตับร้อยละ 1-9^[3-8] ส่วนการศึกษาในต่างประเทศพบอัตราการเกิดความเป็นพิษต่อตับประมาณร้อยละ 2-20^[15-24]

2.3 ความชุกของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

จากการทบทวนวรรณกรรมในหัวข้อ 2.2 จะพบว่าเกิดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรคพบได้หลายอาการดังกล่าวไปแล้ว การเกิดพิษต่อตับเป็นอาการไม่พึงประสงค์ชนิดหนึ่งที่พบได้บ่อยเป็นอันดับ 1^[13, 14] หรืออันดับ 2^[8, 15-17] รายงานการพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรคมีอยู่หลายการศึกษา ดังนั้นจะขอทบทวนวรรณกรรมโดยละเอียด จากการรวมรวมการศึกษาวิจัยที่มีในประเทศไทย และต่างประเทศ ดังนี้

2.3.1 การศึกษาในประเทศไทย

พรรณี หัสภาค และคณะ^[3] ทำการศึกษาการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคโดยการใช้สัมภาษณ์ และการสังเกตอาการของผู้ป่วย ในผู้ป่วยวัณโรคปอดที่รับการรักษาศูนย์วัณโรคเขต 12 ยะลา จำนวน 308 ราย เป็นระยะเวลา 12 เดือน พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยจำนวน 228 ราย คิดเป็นร้อยละ 74 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด คือผื่นคันพบร้อยละ 56.1 เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียนพบร้อยละ 29 ตัวเหลือง

ตาเหลืองพบร้อยละ 2 และร้อยละ 76.3 ของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์พบได้ในช่วง 2 เดือนแรกของการรักษา

กรณีการ วิสุมิทธิวรรณ และคณะ^[4] ทำการศึกษาผลข้างเคียงจากการรักษาวัณโรค ด้วยยาเม็ดรวม 3 ขนาน โดยวิธีการสัมภาษณ์ผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับการตรวจรักษาที่ศูนย์วัณโรคเขต 3 ชลบุรี จำนวน 160 ราย ที่รักษาด้วยระบบยาระยะสั้น โดยการสัมภาษณ์ผู้ป่วยทุกเดือนเป็นเวลา 6 เดือน พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคชนิดยาเม็ดรวมขนานร้อยละ 58.9 และยาเม็ดแยกขนานร้อยละ 61.3 อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบผิวหนังพบมากที่สุด คือ ร้อยละ 44.4 และพบอาการไม่พึงประสงค์ต่อดับร้อยละ 1.9 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจะพบได้ภายใน 1-2 สัปดาห์หลังการได้รับยาต้านวัณโรค

อุไร พุ่มฤกษ์ และคณะ^[5] ทำการศึกษาอาการแทรกซ้อนที่เกิดจากยาเม็ดแยกขนาน จำนวน 4 ชนิด โดยวิธีการสัมภาษณ์ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่อายุ 15 ปีขึ้นไป และไม่มีประวัติโรคตับที่ชัดเจน ไม่อยู่ในระยะตั้งครภ์ และไม่มีเชื้อเอชไอวี ที่รับการรักษาด้วยระบบยาระยะสั้น 6 เดือน จำนวน 226 ราย พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคจำนวน 82 ราย คิดเป็นร้อยละ 36.3 อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบผิวหนังพบมากที่สุดคือร้อยละ 43.9 ระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ร้อยละ 22 และพบผู้ป่วยเกิดตับอักเสบ คือ มีอาการและค่าเอนไซม์ของตับเพิ่มมากกว่า 2 เท่าของปกติ และภาวะดีซ่านชัดเจน จำนวน 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.7 อาการไม่พึงประสงค์ทุกชนิดที่รายงานจะพบภายใน 2 สัปดาห์แรกของการรักษาร้อยละ 67.1 และพบภายใน 2 เดือนแรกของการรักษาร้อยละ 85.4

เบญจวรรณ สายพันธ์ และคณะ^[6] ทำการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค โดยทบทวนข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ที่ได้รับยาต้านวัณโรคมาตรฐานระยะสั้น ที่ได้รับการรักษาแบบมีผู้ควบคุมกำกับการกินยา (Directly Observed Treatment Short Course: DOT) จำนวน 92 ราย และผู้ป่วยที่รักษาแบบเดิมโดยไม่มีผู้ควบคุมการกินยา จำนวน 92 ราย ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 184 ราย พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคร้อยละ 53.6 อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบผิวหนังพบร้อยละ 17.4 ระบบทางเดินอาหารร้อยละ 14.5 ระบบกล้ามเนื้อและข้อ ร้อยละ 13.8 ระบบประสาทส่วนปลายร้อยละ 3.6 เกิดพิษต่อดับจากยา 3 ราย (ร้อยละ 2.18)

วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์ และคณะ^[7] ทำการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากยารักษาวัณโรค โดยเฝ้าสังเกตและสอบถามถึงผลข้างเคียงจากการใช้ยาในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับยาต้านวัณโรคสูตรยามาตรฐานระยะสั้นในระบบมีพีเคี๋ยงกำกับการกินยา จำนวน 200 ราย พบผลข้างเคียงจากใช้ยาต้านวัณโรคจำนวน 58 คน คิดเป็นร้อยละ 29 โดยพบผื่นคันร้อยละ 17 คลื่นไส้ อาเจียน ร้อยละ 10 ภาวะดีซ่านและตับอักเสบเกิดใน 1-2 สัปดาห์แรกของการรักษา จำนวน 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.5 พบว่าทุกรายมี total bilirubin สูง และ alanine aminotransferase: ALT สูงเกิน 3 เท่าของค่าปกติ (ค่าปกติ 35 units)

วิลาวัณย์ ทองเรือง และคณะ^[8] ทำการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค โดยวิธีการรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและ TB treatment card ในผู้ป่วยวัณโรคทุกประเภทอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป จำนวน 500 ราย พบอาการไม่พึงประสงค์จากใช้ยาต้านวัณโรคจำนวน 183 ราย คิดเป็นร้อยละ 36.6 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด คืออาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังคิดเป็นร้อยละ 15.4 การเกิดตับอักเสบเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากเป็นอันดับ 2 โดยพบเป็นร้อยละ 9.2 นอกจากนี้พบอาการคลื่นไส้ อาเจียนร้อยละ 8.4 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยที่สุด คือเบื่ออาหารร้อยละ 0.6 อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในการรักษาระยะเข้มข้น (intensive phase) คือ ภายใน 2 เดือนแรกของการรักษา โดยพบในผู้ป่วยร้อยละ 53.6

2.3.2 การศึกษาในต่างประเทศ

Steele และคณะ^[18] ทำศึกษาแบบ meta-analysis โดยการรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก (clinical trial) และการศึกษาเชิงสำรวจ (survey) จำนวน 34 การศึกษา ระหว่างปี ค.ศ. 1966-1989 เพื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดตับอักเสบจากยา isoniazid และ rifampicin โดยมีการกำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยการเกิดตับอักเสบคือมีภาวะดีซ่านหรือมีการเพิ่มขึ้นของระดับ bilirubin หรือมี aspartate aminotransferase: AST มากกว่า 100 units/dl การศึกษาที่รวบรวมได้จะแบ่งเป็น 4 กลุ่มคือ 1) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา isoniazid อย่างเดียว 2) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรค isoniazid ร่วมกับยาต้านวัณโรคตัวอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ rifampicin 3) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา isoniazid และ rifampicin ร่วมกัน 4) กลุ่มที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรค rifampicin ร่วมกับยาต้านวัณโรคตัวอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ isoniazid จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา isoniazid และ rifampicin ร่วมกัน จะเกิดตับอักเสบสูงสุดคือร้อยละ 2.7 รองลงมาคือการได้รับยา isoniazid ร่วมกับยาต้านวัณโรคตัวอื่นที่ไม่ใช่

rifampicin เกิดดับอักเสบร้อยละ 1.6 ขณะที่การได้ยา rifampicin ร่วมกับยาต้านวัณโรคตัวอื่นที่ไม่ใช่ isoniazid เกิดดับอักเสบร้อยละ 1.1 และการได้รับยา isoniazid เพียงชนิดเดียวจะเกิดดับอักเสบน้อยที่สุดร้อยละ 0.6

Ormerod และคณะ^[15] ทำการศึกษาในประเทศอังกฤษ ในผู้ป่วยวัณโรคทุกประเภท โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง ระหว่างปี ค.ศ. 1978-1980 และเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าตั้งแต่ปี ค.ศ. 1981 เป็นต้นไป ในผู้ป่วยนอกจำนวน 1317 ราย โดยระหว่างปี ค.ศ. 1978-1980 ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา R, H, E เป็นระยะเวลา 2-4 เดือน และรักษาด้วยยา H และ E ต่อเป็นระยะเวลา 15 เดือน หรือรักษาด้วยยา H และ R ต่อเป็นระยะเวลา 12 เดือน และตั้งแต่ปี ค.ศ. 1981 ยา pyrazinamide ถูกนำมารักษาในระยะเข้มข้นเป็นระยะเวลา 2 เดือนแรก เกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะดับอักเสบคือ มีค่าทางห้องปฏิบัติการแสดงถึงภาวะดีซ่าน (jaundice) และ/หรือ มีการเพิ่มขึ้นของระดับ ALT มากกว่า 5 เท่าของค่าเริ่มต้นก่อนการรักษา จากการศึกษาพบผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากใช้ยาต้านวัณโรคจำนวน 67 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.1 ผู้ป่วยเกิดดับอักเสบจากยาต้านวัณโรคจำนวน 30 ราย (ร้อยละ 2.3) อาการดับอักเสบที่เกิดขึ้นจะพบมากใน 9 สัปดาห์แรกหลังการได้รับยาต้านวัณโรค

Teleman และคณะ^[19] ทำการศึกษาในประเทศสิงคโปร์ แบบย้อนหลังในผู้ป่วย 1036 ราย ที่ได้รับยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐานระยะสั้นในปี ค.ศ. 1998 เป็นระยะเวลา 1 ปี โดยผู้ป่วยที่จัดว่าเกิดดับอักเสบคือ ผู้ป่วยที่มีลักษณะตรงตามเกณฑ์ในข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ 1) ALT และ/หรือ AST มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิกติคบน (Upper Limit of Normal: ULN) 2) ระดับ bilirubin เพิ่มขึ้นมากกว่าค่าปกติพิกติคบน ร่วมกับ ALT และ/หรือ AST มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติพิกติคบน จากการศึกษาพบผู้ป่วยเกิดดับอักเสบจำนวน 55 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.3 ค่ามัธยฐาน (median) ของระยะเวลาในการเกิดดับอักเสบเท่ากับ 38 วัน (range 7-183 วัน) และผู้ป่วยประมาณร้อยละ 80 ที่เกิดดับอักเสบจะเกิดภายใน 2 เดือนแรกของการรักษา เมื่อผู้ป่วยเกิดดับอักเสบขึ้นจะได้รับการตรวจวินิจฉัยหาสาเหตุอื่น ๆ เพิ่มเติม คือการตรวจหาไวรัสดับอักเสบ

Yee D และคณะ^[16] ทำการศึกษาในประเทศแคนาดา โดยใช้วิธีการสัมภาษณ์และติดตามผู้ป่วยวัณโรคจำนวน จำนวน 430 ราย ที่ได้รับยาต้านวัณโรคระบบยาแนวที่ 1 (first line drugs) ระหว่างปี ค.ศ. 1990-1999 เพื่อเฝ้าติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ อาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้ต้องหยุดยาต้านวัณโรคอย่างน้อย 1 ชนิด และ/หรือมีผลให้ผู้ป่วยต้องรับการรักษา

ตัวในโรงพยาบาล จากการศึกษาพบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคจำนวน 37 ราย คิดเป็นร้อยละ 9 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคือผื่นคัน (rash) ร้อยละ 4 ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal upset) ร้อยละ 2 และการเกิดตับอักเสบพบร้อยละ 3 โดยผู้ป่วยที่จัดว่าเกิดตับอักเสบคือผู้ป่วยที่มีลักษณะตรงตามเกณฑ์ในข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ คือ 1) ระดับเอนไซม์ transaminases มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิคคบน ร่วมกับ อาการทางคลินิก ได้แก่ เบื่ออาหาร (anorexia) คลื่นไส้ (nausea) อาเจียน (vomiting) ปวดท้อง (abdominal pain) 2) ระดับเอนไซม์ transaminases มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิคคบน โดยจะมีหรือไม่มีอาการทางคลินิกร่วมด้วย สำหรับยาที่เป็นสาเหตุของตับอักเสบพบว่าเกิดจากยา isoniazid จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 2) ยา pyrazinamide จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 2) และไม่พบตับอักเสบจากการใช้ยา rifampicin การเกิดตับอักเสบจะเกิดในช่วง 60 วันแรกของการรักษา

Fernandez - Villar และคณะ^[20] ทำการศึกษาในประเทศสเปน แบบ prospective observational study ระหว่างปี ค.ศ. 1998-2002 ในผู้ป่วยอายุ 14 ปี ขึ้นไป ที่ได้รับยาต้านวัณโรคอย่างน้อย 3 ชนิดคือ isoniazid, rifampicin, pyrazinamide จำนวน 471 ราย ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจหาไวรัสตับอักเสบ (viral hepatitis) และเชื้อเอชไอวีก่อนเริ่มต้นการรักษา และจะได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงการทำงานของตับก่อนเริ่มต้นการรักษา และตรวจติดตามเป็นระยะระหว่างการรักษาด้วยยาต้านวัณโรค เกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยตับอักเสบ คือ ALT และ/หรือ AST มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิคคบน (มากกว่า 120 U/L) โดยไม่มีอาการทางคลินิก หรือมีอาการทางคลินิกร่วมด้วย ได้แก่อาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง จัดแบ่งระดับความรุนแรงของการเกิดตับอักเสบเป็น 3 ระดับคือ 1) mild hepatotoxicity คือ ALT และ/หรือ AST มากกว่า 3-5 เท่าของค่าปกติพิคคบน (120-200 U/L) 2) moderate hepatotoxicity คือ ALT และ/หรือ AST มากกว่า 5-10 เท่าของค่าปกติพิคคบน (201-400 U/L) 3) severe hepatotoxicity คือ ALT และ/หรือ AST มากกว่า 10 เท่าของค่าปกติพิคคบน (มากกว่า 400 U/L) พบผู้ป่วยเกิดตับอักเสบจำนวน 56 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.9 (95 % CI 9.1-15.2) โดยพบผู้ป่วยเป็น mild hepatotoxicity 18 ราย (ร้อยละ 3.8) (95 % CI 2.3-6) moderate hepatotoxicity 21 ราย (ร้อยละ 4.5) (95% CI 2.8-6.8) และ severe hepatotoxicity 17 ราย (ร้อยละ 3.6) (95% CI 2- 5.8) การเกิดตับอักเสบจะเกิดในช่วง 2 สัปดาห์แรกของการรักษา

Gulbay และคณะ^[17] ทำการศึกษาในประเทศตุรกี โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ระหว่างปี ค.ศ. 1984-2001 และได้รับยาต้านวัณโรค

สูตร 2HRZE(S)/7HR เป็นระยะเวลา 9 เดือน จำนวน 1149 ราย พบอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรคจำนวน 95 ราย คิดเป็นร้อยละ 8 โดยผู้ป่วยที่จัดว่าเกิดตับอักเสบคือ ผู้ป่วยที่มีลักษณะตรงตามเกณฑ์ในข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ คือ 1) ALT และ/หรือ AST มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิคคบน ร่วมกับอาการทางคลินิก ได้แก่ เบื่ออาหาร (anorexia) คลื่นไส้ (nausea) อาเจียน (vomiting) หรือปวดท้อง (abdominal pain) 2) ALT และ/หรือ AST มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิคคบน โดยจะมีหรือไม่มีอาการทางคลินิกร่วมด้วย และ/หรือระดับ total bilirubin เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 mg/dl จากการศึกษาพบผู้ป่วยเกิดตับอักเสบจำนวน 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.4 โดยค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดพิษต่อดับคือ 15 ± 7.1 วัน (95 % CI 13.3-18.8 วัน) ในผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบ 28 ราย พบว่าค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ liver function tests: LFTs กลับเข้าสู่ภาวะปกติเท่ากับ 14.5 ± 7.7 วัน (range 7-38 วัน, 95% CI 11.5-17.4)

Anand และคณะ^[21] ทำการศึกษาในอินเดีย โดยการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรค และเกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคในโรงพยาบาล 2 แห่ง ระหว่างปี ค.ศ. 2000-2002 เป็นระยะเวลา 2 ปี เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดตับอักเสบ และความสัมพันธ์ของการเกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคกับการเป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบี (HBsAg carriers) ผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับการตรวจไวรัสตับอักเสบบีก่อนเริ่มต้นการรักษา ผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน (acute hepatitis) จะไม่ถูกคัดเข้าในการศึกษา โดยเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะตับอักเสบคือระดับเอนไซม์ aminotransferase มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิคคบน จากการศึกษาพบผู้ป่วยเกิดตับอักเสบจำนวน 69 คน คิดเป็นร้อยละ 10.1 โดยการเกิดตับอักเสบจะเกิดในช่วง 3 สัปดาห์แรกของการรักษา

Shakya และคณะ^[22] ทำการศึกษาในเนปาล โดยการติดตามผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ทุกประเภทที่ได้รับยาต้านวัณโรคหลายชนิดตามโปรแกรม National Tuberculosis control Programme (NTP) ได้แก่ ยา H, R, Z, E ในระบบ DOTS ระหว่างปี ค.ศ. 2001-2002 เป็นระยะเวลา 8 เดือน โดยเกณฑ์คัดเข้าคือ 1) ให้ผลลบต่อ HBsAg, anti-HCVAb, HIV 2) ค่าเริ่มต้นก่อนการรักษาของ AST, ALT, bilirubin, alkaline phosphatase: ALP, albumin, total protein เป็นปกติ 3) ไม่ได้รับยาอื่น ๆ ที่มีผลต่อดับร่วมด้วย ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีจำนวน 50 ราย โดยผู้ป่วยที่จัดว่าเกิดตับอักเสบคือ ผู้ป่วยที่มีลักษณะตรงตามเกณฑ์ในข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ 1) ALT และ/หรือ AST มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิคคบน โดยจะมีหรือไม่มีอาการทางคลินิกร่วมด้วย 2) ระดับ bilirubin เพิ่มขึ้นมากกว่า 1.5 mg/dl 3) ALT และ/หรือ AST มากกว่าค่าเริ่มต้นก่อนการรักษา ร่วมกับอาการทางคลินิก ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ภาวะดีซ่าน พบผู้ป่วยเกิดตับอักเสบจำนวน

4 ราย คิดเป็นร้อยละ 8 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการเกิดความเป็นพิษต่อตับ คือ 28 วัน (range 12-60 วัน) ของการรักษา

Mahmood และคณะ^[23] ทำการศึกษาในปากีสถาน โดยการติดตามผู้ป่วยวัณโรคทุกประเภท ที่ได้รับยาต้านวัณโรคหลายชนิด ระหว่างปี ค.ศ. 2004-2005 จำนวน 339 ราย โดยผู้ป่วยที่ไม่ถูกคัดเลือกรับเข้าในการศึกษา ได้แก่ มีโรคตับอยู่เดิม มีเอนไซม์ transaminases ก่อนเริ่มการรักษามากกว่า 2 เท่าของค่าปกติพิักคบน ไม่ได้รับยา isoniazid และ rifampicin ในการรักษา และมีภาวะ fatty liver ผู้ป่วยที่จัดว่าเกิดตับอักเสบคือ ผู้ป่วยที่มีลักษณะตรงตามเกณฑ์ในข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ คือ 1) มีอาการแสดงของดีซ่าน 2) ALT และ/หรือ AST มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิักคบน โดยจะมีหรือไม่มีอาการทางคลินิกไปด้วย 3) ระดับ bilirubin เพิ่มขึ้นมากกว่า 1.5 mg/dl พบผู้ป่วยเกิดตับอักเสบจำนวน 67 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.8 การเกิดความเป็นพิษต่อตับเกิดในระยะเวลา 2-4 สัปดาห์แรกของการรักษา

Marra และคณะ^[14] ทำการศึกษาในประเทศแคนาดา โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย จำนวน 1061 ราย ที่ได้รับยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 (first line drugs) ระหว่างปี ค.ศ. 2000-2005 เพื่อเฝ้าติดตามอาการไม่พึงประสงค์ ผลการศึกษาพบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคทุกประเภทในผู้ป่วยจำนวน 318 ราย คิดเป็นร้อยละ 30 โดยผู้ป่วยที่จัดว่าเกิดตับอักเสบคือ ผู้ป่วยที่มีลักษณะตรงตามเกณฑ์ในข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ คือ 1) AST มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิักคบน ร่วมกับอาการแสดงของระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal symptoms) 2) AST มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิักคบน โดยจะมีหรือไม่มีอาการทางคลินิกไปด้วย อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคือตับอักเสบ (ร้อยละ 13.9) รองลงมาคือความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal) ได้แก่อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง เบื่ออาหาร (ร้อยละ 10)

Marzuki และคณะ^[24] ทำการศึกษาในประเทศมาเลเซีย โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย จำนวน 473 ราย ที่ได้รับยาต้านวัณโรคหลายชนิดได้แก่ยา H, R, Z, E ระหว่างปี ค.ศ. 2003-2005 เป็นระยะเวลา 30 เดือน ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยต้องมีค่า LFTs เป็นปกติ ไม่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ หรือใช้ยาอื่น ๆ ภายใน 10 วัน ก่อนเริ่มต้นการรักษา ส่วนผู้ป่วยที่เป็นตับอักเสบจากไวรัสตับอักเสบบี (viral hepatitis B) ไวรัสตับอักเสบซี (viral hepatitis C) หรือได้รับยาอื่น ๆ ที่มีพิษต่อตับ จะไม่ถูกคัดเข้าในการศึกษา โดยผู้ป่วยที่จัดว่าเกิดตับอักเสบคือ ผู้ป่วยที่มีลักษณะตรงตามเกณฑ์ในข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ คือ 1) ALT และ/หรือ AST มากกว่าหรือเท่ากับ

3 เท่าของค่าปกติ (ไม่เกิน 40 IU/L) โดยจะมีหรือไม่มีอาการทางคลินิกร่วมด้วย 2) ระดับ total bilirubin เพิ่มสูงขึ้นมากกว่า 1.5 mg/dl ค่าเหล่านี้ต้องเพิ่มขึ้นตามเกณฑ์การวินิจฉัยอย่างน้อย 5 วัน หลังได้รับยาต้านวัณโรค พบผู้ป่วยเกิดตับอักเสบจำนวน 58 ราย แต่มีผู้ป่วยเพียง 46 ราย (ร้อยละ 9.7) ที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยตับอักเสบ และผู้ป่วย 4 ราย ที่เกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือไวรัสตับอักเสบซี ในระหว่างการรักษา

สรุป

จากการทบทวนวรรณกรรมในหัวข้อนี้ พบว่าความชุกของการเกิดความเป็นพิษต่อดับจากการใช้ยาต้านวัณโรคแตกต่างกัน โดยข้อมูลจากการศึกษาในประเทศไทย พบอุบัติการณ์การเกิดความเป็นพิษต่อดับอยู่ระหว่างร้อยละ 1-9 ส่วนการศึกษาในต่างประเทศพบอุบัติการณ์การเกิดความเป็นพิษต่อดับอยู่ระหว่างร้อยละ 2-20 ทั้งนี้มีความแตกต่างกันในวิธีการเก็บข้อมูลกล่าวคือในการศึกษาที่ใช้วิธีการติดตามผู้ป่วยโดยการสัมภาษณ์ สังเกตอาการหรือตรวจร่างกายผู้ป่วย พบอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อดับได้สูงกว่าการศึกษาที่ได้ข้อมูลการเกิดพิษต่อดับจากบันทึกประวัติผู้ป่วย ซึ่งมีข้อมูลไม่ครบถ้วน เช่น ไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นค่าพื้นฐาน หรือไม่มีการตรวจติดตามระหว่างการรักษา ไม่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ หรือประวัติการใช้ยาอื่น ๆ ร่วมด้วย ไม่มีการตรวจไวรัสตับอักเสบบีหรือประวัติการติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งข้อมูลเหล่านี้เป็นปัจจัยเสี่ยงที่อาจส่งผลต่อการเกิดความเป็นพิษต่อดับ หรือปัจจัยเสี่ยงบางอย่างในกลุ่มผู้ป่วยแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน หรือเมื่อผู้ป่วยเกิดตับอักเสบแล้วไม่ได้หาสาเหตุอื่น ๆ เพิ่มเติมนอกเหนือจากยาต้านวัณโรค เช่น การตรวจหาไวรัสตับอักเสบบี นอกจากนี้อาจมีความแตกต่างกันในการให้คำนิยามในการเกิดความเป็นพิษต่อดับ เช่น เกณฑ์ระดับเอนไซม์ aminotransferase ที่ใช้แตกต่างกัน หรืออาจใช้ค่า bilirubin ในการวินิจฉัยร่วมด้วยเป็นต้น หรือบางการศึกษาไม่มีนิยามเกี่ยวกับภาวะพิษต่อดับที่ชัดเจน นอกจากนี้การเกิดความเป็นพิษต่อดับในรายงานการศึกษาวิจัยที่เป็นผู้ป่วยชาวเอเชีย พบอัตราการเกิดความเป็นพิษต่อดับค่อนข้างสูงคือ ร้อยละ 8-19.8 ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากภาวะทางพันธุกรรม เช่น genetic slow acetylator ในชาวเอเชียที่มีผลทำให้เกิดพิษต่อดับจากยาสูงกว่า

2.4 กลไกการเกิดพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรค

ในหัวข้อกลไกการเกิดพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรคนี้จะขอทบทวนเนื้อหาใน 2 ประเด็น คือ รูปแบบการเกิดพิษต่อดับจากยา และกลไกการเกิดพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรคของยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 ดังนี้

2.4.1 การเกิดพิษต่อตับจากยา

การเกิดพิษต่อตับจากยา มักจะแสดงด้วยอาการทางคลินิกโดยทั่วไป เช่น อ่อนเพลีย (fatigue) เบื่ออาหาร (anorexia) คลื่นไส้ (nausea) ปวดท้อง (abdominal pain) และมีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase ที่บ่งชี้การเกิดการทำลายของเนื้อตับ (liver injury) เกิดขึ้น หรือมีการเพิ่มขึ้นของ total bilirubin, conjugated bilirubin ซึ่งบ่งชี้การทำงานของตับ (liver function) ที่ผิดปกติ

จากการประชุมองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา CDER-PHRMA-AASLD CONFERENCE^[29] ปี ค.ศ. 2000 ได้อ้างอิงข้อมูลการเกิด hepatotoxicity จากหนังสือของ Zimmerman ในปี ค.ศ. 1978 ซึ่งได้กล่าวว่าการเกิด hepatocellular injury และ jaundice ในผู้ป่วยที่เกิดความเป็นพิษต่อตับ ทำให้เพิ่มอัตราการตายในผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10-15 เนื่องจากการเกิด hepatocellular injury ที่รุนแรงมาก จะขัดขวางการขับออกของ bilirubin ใน liver cell mass มีผลทำให้การทำงานของตับผิดปกติไป ดังนั้นจึงได้มีการนำค่าระดับเอนไซม์ aminotransferase ร่วมกับระดับของ bilirubin มาใช้ทำนายความรุนแรงของการเกิด liver injury และแนะนำให้ติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด หากมีการเพิ่มขึ้นของระดับ ALT มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิถีคบน ร่วมกับระดับ total bilirubin มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติพิถีคบน

การเกิดความเป็นพิษต่อตับ เมื่อพิจารณาจากความผิดปกติของเอนไซม์ตับ (liver chemistry test) แบ่งได้เป็น 3 รูปแบบ^[30-32] คือ hepatocellular injury, cholestatic injury, mixed hepatic injury

Hepatocellular injury

เป็นรูปแบบความเป็นพิษต่อตับที่เกิดจากมีการทำลายของเนื้อตับ ซึ่งมักจะสัมพันธ์กับอาการทางคลินิก ได้แก่อาการอ่อนเพลีย (malaise) ปวดท้อง (abdominal pain) และดีซ่าน (jaundice) โดยมีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase นำมาก่อน และมีการเพิ่มขึ้นเล็กน้อยของเอนไซม์ alkaline phosphatase: ALP^[30, 33] เกณฑ์การวินิจฉัย hepatocellular injury คือ ALT มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติพิถีคบน หรืออัตราส่วนระหว่าง ALT/ALP ตั้งแต่ 5 ขึ้นไป^[30, 33, 34] หากมีการทำลายของเนื้อตับที่ไม่รุนแรงมากอาจไม่ส่งผลให้ผู้ป่วยแสดงอาการทางคลินิก หากมีการทำลายเนื้อตับที่มากพอจะมีผลทำให้เกิดการตายของเนื้อตับ (liver necrosis) เป็นผลให้การทำงานของตับผิดปกติ ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ bilirubin ร่วมด้วยหรือมีการ

เปลี่ยนแปลงของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่แสดงการทำงานของตับที่ผิดปกติ เช่น serum albumin, prothrombin time

ยาที่มีรายงานทำให้เกิด hepatocellular injury^[30] เช่น acarbose, acetaminophen, allopurinol, amiodarone, baclofen, bupropion, fluoxetine, Highly Active AntiRetroviral Treatment (HAART) drugs, ketoconazole, lisinopril, losartan, methotrexate, NSAIDs, omeprazole, paroxetine, risperidone, sertraline, statins, tetracyclines, trazodone, trovafloxacin, valproic acid รวมถึงยาด้านวัณโรคได้แก่ ยาisoniazid^[30-33, 35], rifampicin^[30, 32], pyrazinamide^[30, 32, 33, 35]

Cholestatic injury

เป็นรูปแบบความเป็นพิษที่มีความผิดปกติของท่อทางเดินน้ำดี เป็นผลให้การไหลของน้ำดีผิดปกติ โดยแบ่งได้เป็น 2 ลักษณะคือ canalicular cholestasis และ hepatocanicular hepatitis ลักษณะอาการทางคลินิกที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยได้แก่ อาการดีซ่าน (jaundice) และอาการคัน (pruritus) มีการเพิ่มขึ้นของระดับของเอนไซม์ ALP แต่ระดับของเอนไซม์ ALT ที่เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยหรือไม่เพิ่มขึ้นเลย^[33, 36] โดยเกณฑ์การวินิจฉัย cholestatic injury คือ ALP มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติพิคตบน หรืออัตราส่วนระหว่าง ALT/ALP ไม่เกิน 2^[30, 33, 34]

ยาที่มีรายงานทำให้เกิด cholestatic^[30] ได้แก่ ยา amoxicillin-clavulanic acid, anabolic steroids, chlorpromazine, clopidogrel, oral contraceptives, erythromycins, estrogens, irbesartan, mitazapine, phenothiazines, terbinafine, tricyclics ยาด้านวัณโรคที่มีรูปแบบความเป็นพิษต่อตับเป็นแบบ cholestatic injury ได้แก่ยา rifampicin^[36]

Mixed hepatic injury

ความเป็นพิษต่อตับที่เกิดขึ้นเป็นแบบ hepatocellular injury ร่วมกับ cholestatic injury การเพิ่มขึ้นของระดับ ALT และ ALP โดยเกณฑ์การวินิจฉัย mixed hepatic injury คือ อัตราส่วนระหว่าง ALT/ALP มีค่าระหว่าง 2-5^[30, 33, 34]

ยาที่มีรายงานทำให้เกิด mixed hepatic injury^[30] ได้แก่ ยา amitriptyline, azathiopine, captopril, carbamazepine, clindamycin, cyproheptadine, enalapril, flutamide, nitrofurantoin, phenobarbital, phenytoin, sulfonamides, trazodone, trimethoprim-sulfamethoxazole, verapamil

2.4.2 กลไกการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

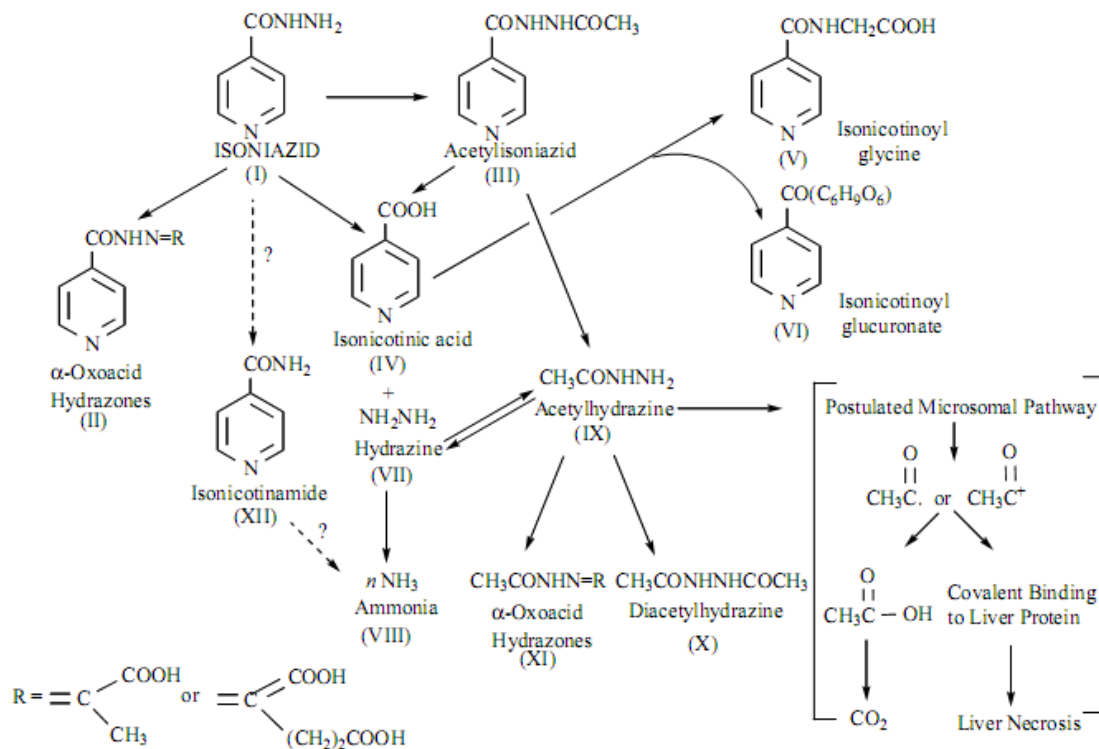
ยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 (first line drugs) ที่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับ คือ isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และมีกลไกการเกิดพิษต่อตับที่แตกต่างกันดังนี้

Isoniazid

ความเป็นพิษต่อตับของยา isoniazid (ดังแสดงในรูปที่ 5) ทำให้เกิดความเป็นพิษแบบ hepatocellular^[30-33, 35] เมื่อยา isoniazid เข้าสู่ร่างกายจะผ่านปฏิกิริยา hydrolysis ผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) ได้เป็น isonicotinic acid (INA) และ hydrazine (HZ) (แสดงดังรูปที่ 2) isoniazid บางส่วนจะถูก metabolite ที่ตับโดยปฏิกิริยา acetylation ผ่านเอนไซม์ N-acetyltransferase 2 (NAT2) ได้เป็น acetysoniazid (AcINH) และ acetylisoniazid จะถูก hydrolyzed ผ่านเอนไซม์ CYP2E1 ได้เป็น isonicotinic acid และ acetylhydrazine (AcHZ) โดย acetylhydrazine ซึ่งจะถูกลด acetylation ผ่านเอนไซม์ NAT2 ได้เป็น hydrazine และ diacetylhydrazine (DiAcHZ) เป็น non-toxic metabolite

จากการศึกษาพบว่า metabolite ของยา isoniazid คือ hydrazine และ acetylhydrazine ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับได้^[37-39] การเกิดความเป็นพิษต่อตับของยา isoniazid มีผลทำให้เกิด hepatocellular damage เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ hydrazine radicals คือ nitrogen และ diimide^[40]

กระบวนการเมตาบอลิซึมของยา isoniazid มีเอนไซม์เข้ามาเกี่ยวข้อง คือ เอนไซม์ NAT2 ผ่านกระบวนการ acetylation และ เอนไซม์ CYP2E1 ผ่านกระบวนการ oxidation จากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น ทำการศึกษาผลของ slow NAT2 genotype ต่อการเกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยจำนวน 77 คน พบว่าผู้ป่วย slow acetylator genotype มีความเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรค มากกว่าผู้ป่วย fast acetylator ($P < 0.01$) (RR 28.0, 95% CI 26-30)^[41] ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในประเทศไต้หวัน ทำการศึกษา polymorphic NAT2 acetylator กับความเสี่ยงการเกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรคในผู้ป่วย 224 คน พบว่าผู้ป่วย slow acetylator genotype มีความเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรคมากกว่าผู้ป่วย fast acetylator ประมาณ 2 เท่า (26.4% vs. 11.1%, $P = .013$)^[42]



รูปที่ 2.1 กลไกการเมตาบอลิซึมของยา isoniazid

ที่มา: Tostmann และคณะ^[47]

Rifampicin

ความเป็นพิษต่อดับของยา rifampicin ทำให้เกิดความเป็นพิษแบบ hepatocellular^[30, 32] และมีรายงานทำให้เกิดพิษแบบ cholestatic jaundice^[36] rifampicin เป็น enzyme inducer ที่แรงของเอนไซม์ CYP450 ในตับ และลำไส้ เมื่อให้ยา rifampicin ร่วมกับยา isoniazid ยา rifampicin จะไปเหนี่ยวนำกระบวนการ hydrolysis ของยา isoniazid ทำให้เพิ่มการผลิตสาร hydrazine มากขึ้น เมื่อใช้ยาทั้งสองชนิดนี้ร่วมกันจึงส่งเสริมให้เกิดความเป็นพิษต่อดับมากขึ้น^[43] นอกจากนี้พบว่า จากการศึกษา rifampicin ทำให้ระดับ bilirubin ในเลือดสูงขึ้น (hyperbilirubinaemia) ชั่วคราว หลังรับประทานยา 3 ชั่วโมง โดยเฉพาะในอาสาสมัครที่มีประวัติเป็นโรคตับ 6 ราย พบว่าระดับ total bilirubin เพิ่มขึ้นร้อยละ 75 หลังรับประทานยา 3 ชั่วโมง^[44] ($p < 0.001$) ทั้งนี้เป็นผลเนื่องจาก rifampicin ไปมีผล competitive inhibition ต่อการจับ bilirubin^[44, 45]

Pyrazinamide

ความเป็นพิษต่อตับของยา pyrazinamide ทำให้เกิดความเป็นพิษแบบ hepatocellular^[29, 31, 32, 34] โดยความเป็นพิษต่อตับของยา pyrazinamide ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดว่าเกิดจากยา pyrazinamide หรือเกิดจาก toxic metabolite แต่จากการศึกษาพบว่ายา pyrazinamide ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP ในหนูทดลอง แต่การศึกษาในคนพบว่ายา pyrazinamide ไม่มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, และ CYP3A^[46, 47] แต่พบว่ายา isoniazid และ metabolite hydrazine เพิ่มความเป็นพิษของยา pyrazinamide ในหลอดทดลอง^[40]

สรุป

จากข้อมูลที่ได้รวบรวมมา จะเห็นได้ว่าการเกิดความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคของยา isoniazid, rifampicin, pyrazinamide ซึ่งเป็นสูตรยามาตรฐานระยะสั้นที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค มีรูปแบบความเป็นพิษต่อตับเป็นแบบ hepatocellular injury โดยอาการทางคลินิกที่แสดงการเกิดพิษต่อตับ เช่น อ่อนเพลีย (fatigue) เบื่ออาหาร (anorexia) คลื่นไส้ (nausea) ปวดท้อง (abdominal pain) ร่วมกับภาวะ jaundice ได้ เมื่อพิจารณาจากความผิดปกติของเอนไซม์ตับที่เกี่ยวข้อง คือ จะมีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ aminotransferase ได้แก่ alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase และอาจมีการเพิ่มขึ้นเล็กน้อยของเอนไซม์ alkaline phosphatase นอกจากนี้หากมีการทำลายของเนื้อตับมาก และทำให้เกิดการตายของเนื้อตับ เป็นผลให้การทำงานของตับผิดปกติ ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ bilirubin ร่วมกับ และยา rifampicin ทำให้เพิ่มระดับ bilirubin ได้โดยเฉพาะใน 1 สัปดาห์แรกของการรักษา^[45]

กลไกการเกิดความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค โดยเฉพาะยา rifampicin และยา pyrazinamide ยังไม่ทราบแน่ชัดยังคงต้องการการศึกษาต่อไป

2.5 แนวทางการจัดการพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ในปัจจุบันมีผู้เสนอแนวทางการจัดการภาวะพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรคไว้หลายแนวทางด้วยกัน จากแนวทาง (guideline) ของสถาบันหรือองค์กรต่าง ๆ และงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพของวิธีการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในรูปแบบต่าง ๆ อีกหลายการศึกษา ในการทบทวนวรรณกรรมครั้งนี้จึงได้รวบรวมวิธีการจัดการภาวะพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค โดยแบ่งตามแหล่งที่มาของข้อมูล ดังนี้ คือ 1) แนวทาง (guideline) จากองค์กรหรือ

สถาบันต่าง ๆ ซึ่งรวบรวมได้ทั้งหมด 7 แนวทาง 2) จากการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ซึ่งรวบรวมได้ทั้งหมด 7 การศึกษา โดยแบ่งการทบทวนเป็น 2 ส่วน คือ 1) จากแนวทางของสถาบันต่าง ๆ 2) จากรายงานการศึกษาวิจัย โดยข้อมูลจากแนวทาง (guideline) ของสถาบันหรือองค์กรต่าง ๆ จะมีเนื้อหาครบทั้ง 3 ส่วน แต่ข้อมูลจากรายงานการศึกษาวิจัยนั้นจะศึกษาเปรียบเทียบเฉพาะการจัดการเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคแล้วเท่านั้น

2.5.1 แนวทาง (guideline) ของสถาบันต่าง ๆ

แนวทาง (guideline) ต่าง ๆ ที่รวบรวมได้มี 7 แนวทาง ดังต่อไปนี้

1. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society 1998 (BTS 1998)^[48]
2. Task Force of ERS, WHO and the Europe Region of IUATLD 1999 (ERS 1999)^[49]
3. The Tuberculosis Control Coordinating Committee of the Hong Kong Department of Health 2002 (Hong Kong 2002)^[50]
4. World Health Organization 2003 (WHO 2003)^[27]
5. The US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2003 (CDC 2003)^[28]
6. American Thoracic Society/Centers of Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America 2006 (ATS 2006)^[51]
7. แนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค 2552^[1]

จากการทบทวนเนื้อหารายละเอียดของแนวทางดังกล่าว สามารถแบ่งเนื้อหาออกเป็น 3 หัวข้อ ดังนี้

- 2.5.1.1 การป้องกันการเกิดพิษต่อตับก่อนการให้ยาต้านวัณโรค (ภาคผนวก ก)
- 2.5.1.2 การติดตามเฝ้าระวังผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค (ภาคผนวก ข)
- 2.5.1.3 การวินิจฉัยและการจัดการเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (ภาคผนวก ค)

2.5.1.1 การป้องกันการเกิดพิษต่อตับก่อนการให้ยาต้านไวรัส

แนวทางการป้องกันการเกิดพิษต่อตับก่อนการให้ยาต้านไวรัส ได้รวบรวมแนวทางจากสถาบันต่างประเทศ เช่น ประเทศแถบยุโรป อเมริกา และเอเชีย ในระหว่างปี ค.ศ. 1998-2009 จาก 7 สถาบัน จะเห็นได้ว่าแนวทางที่ได้จัดทำในปีหลัง ๆ จะมีรายละเอียดในการวางแนวทางป้องกันการเกิดพิษต่อตับก่อนการเริ่มยาต้านไวรัสโรคมามากยิ่งขึ้น

จากการรวบรวมข้อมูล พบว่าเนื้อหาในหัวข้อนี้มี 4 ประเด็นที่ต้องพิจารณา คือ 1) การค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสในผู้ป่วยก่อนเริ่มต้นการรักษา 2) การอธิบายอาการของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส 3) การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงความผิดปกติของตับเพื่อเป็นค่าเริ่มต้นก่อนการรักษา 4) การตรวจหาไวรัสตับอักเสบ

จากการทบทวนพบว่า มี 2 แนวทาง คือ ATS 2006 และ Hong Kong 2002 ได้แนะนำให้ค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสในผู้ป่วยก่อนเริ่มต้นการรักษาไวรัส Hong Kong 2002 แนะนำให้ค้นหาผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส ได้แก่ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับอยู่เดิม ผู้ป่วยดื่มแอลกอฮอล์ ผู้ป่วยสูงอายุ และผู้ป่วยทุพโภชนาการ

ส่วนแนวทางที่แนะนำให้อธิบายอาการของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส มี 4 แนวทาง คือ ATS 2006, Hong Kong 2002, ERS 1999 และ BTS 1998 ได้แนะนำให้ผู้ป่วยทราบถึงอาการของการเกิดพิษต่อตับ ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน มีไข้ ปวดท้อง อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร ตัวเหลือง ตาเหลือง เพื่อให้ผู้ป่วยได้เฝ้าระวังการเกิดพิษต่อตับ ให้หยุดยาต้านไวรัสและกลับมาโรงพยาบาล

ในส่วนของการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงความผิดปกติของตับเพื่อเป็นค่าเริ่มต้นก่อนการรักษาในผู้ป่วย เกือบทุกสถาบันแนะนำให้ตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงความผิดปกติของตับเป็นค่าเริ่มต้นก่อนการรักษาในผู้ป่วย กล่าวคือ ATS 2006 แนะนำให้ตรวจระดับ transaminases, bilirubin, alkaline phosphatase, creatinine และ blood platelet count ให้ตรวจในผู้ป่วยทุกราย ส่วนแนวทางจาก CDC 2003, ERS 1999 และ BTS 1998 แนะนำให้ตรวจ LFTs มีเพียงแนวทางจาก Hong Kong 2002 เท่านั้น ที่แนะนำให้ตรวจเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับอยู่เดิม ผู้ป่วยติดสุรา ผู้ป่วยสูงอายุ และผู้ป่วยทุพโภชนาการ โดยแนะนำให้ตรวจ LFTs เป็นค่าเริ่มต้นก่อนการรักษา

การตรวจหาไวรัสตับอักเสบบี มี 3 แนวทาง คือ ATS 2006, Hong Kong 2002 และ BTS 1998 แนะนำให้ตรวจหาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง ได้แก่ ผู้ป่วยใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้น อยู่ใน

พื้นที่ที่มีการระบาดสูง (endemic area) มีเพศสัมพันธ์กับผู้ป่วยติดเชื้อเรื้อรัง ติดเชื้อเอชไอวี มีอาชีพต้องสัมผัสกับเลือด chronic hemodialysis ได้รับเลือดหรือปลูกถ่ายอวัยวะ

2.5.1.2 การติดตามเฝ้าระวังผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค

จากการทบทวนแนวการติดตามเฝ้าระวังผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค พบว่าเนื้อหาในส่วนนี้มี 2 ประเด็นที่ต้องพิจารณา คือ 1) การสอบถามอาการผิดปกติที่อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อตับ และ 2) การตรวจทางห้องปฏิบัติการซึ่งคำแนะนำจากแนวทางต่าง ๆ สรุปได้ ดังนี้

เกี่ยวกับการสอบถามอาการผิดปกติที่อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อตับ พบว่ามี 2 แนวทาง คือ ATS 2006 และ Hong Kong 2002 แนะนำให้ซักถามอาการและประเมินลักษณะอาการทางคลินิกของตับอักเสบในผู้ป่วยตามนัดทุกครั้ง เพื่อประเมินอาการของภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อเฝ้าระวังความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค จะมีคำแนะนำที่หลากหลาย โดยสรุปประเด็นที่ต้องพิจารณาคือ 1) ต้องส่งตรวจติดตามทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยทุกรายหรือไม่หรือส่งตรวจในผู้ป่วยประเภทใด 2) จะส่งตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการตัวใด 3) ความถี่ในการส่งตรวจเพื่อติดตาม โดยส่วนใหญ่แล้วพบว่าทุกแนวทางไม่ได้ระบุให้ตรวจติดตามทางห้องปฏิบัติการที่มีผลต่อตับในผู้ป่วยทุกราย โดยมี 3 แนวทาง คือ ATS 2006, Hong Kong 2002 และ BTS 1998 แนะนำให้ตรวจติดตามในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ระดับเอนไซม์ตับก่อนเริ่มต้นรักษาผิดปกติ มีโรคตับอยู่เดิม เป็นโรคตับเรื้อรัง (chronic liver disease) ดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำ ใช้จ่ายที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับ เป็นไวรัสตับอักเสบ ติดเชื้อเอชไอวี มีประวัติเกิดความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค สูงอายุ ตั้งครรภ์ และทุพโภชนาการ ส่วนแนวทางจาก ERS 1999 แนะนำให้ตรวจติดตามเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกเท่านั้น ได้แก่ อาการอ่อนเพลียของร่างกาย (malaise) คลื่นไส้ (nausea) และภาวะดีซ่าน (jaundice) ส่วนการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการตัวใดนั้นแต่ละแนวทางไม่ได้ชี้ชัดว่าควรตรวจทางห้องปฏิบัติการตัวใด มี 3 แนวทาง คือ Hong Kong 2002, ERS 1999 BTS 1998 แนะนำให้ตรวจ liver function tests

เรื่องของความถี่ในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการแนวทางส่วนใหญ่ไม่ได้ระบุระยะเวลาในการตรวจติดตาม โดยมี 2 แนวทาง คือแนวทางของ Hong Kong 2002 แนะนำให้ตรวจทุก 2 สัปดาห์ใน 2 เดือนแรก หรือบ่อยกว่านั้นขึ้นกับอาการทางคลินิกของผู้ป่วย และแนวทางของ

BTS 1998 แนะนำให้ตรวจทุก 1 สัปดาห์ เป็นเวลา 2 สัปดาห์ และถัดมาตรวจทุก 2 สัปดาห์ ใน 2 เดือนแรก

2.5.1.3 การวินิจฉัยและการจัดการเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

จากการทบทวนแนวทางการวินิจฉัยและการจัดการเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค พบว่าเนื้อหาในส่วนนี้มี 5 ประเด็นที่ต้องพิจารณาคือ 1) เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ 2) การค้นหาสาเหตุของการเกิดพิษต่อตับ 3) แนวปฏิบัติเมื่อวินิจฉัยผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ 4) เกณฑ์ในการให้ยากลับเข้าไปใหม่ 5) วิธีให้ยากลับเข้าไปใหม่

เกณฑ์การวินิจฉัยการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค มีความแตกต่างกันในแต่ละสถาบัน แต่หลักเกณฑ์การวินิจฉัย คือพิจารณาจากอาการทางคลินิกของผู้ป่วยและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ การวินิจฉัยโดยใช้อาการทางคลินิกของผู้ป่วยเพียงอย่างเดียว มี 2 แนวทาง คือ แนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ 2552 และ Hong Kong 2002 ส่วนการใช้ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ มีประเด็นที่ต้องพิจารณา คือ การใช้ผลการตรวจห้องปฏิบัติการใช้ตัวใดเป็นเกณฑ์ และเกณฑ์ที่ใช้มีความแตกต่างกัน โดยพบว่ามี 2 แนวทาง คือ แนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ 2552 และ CDC 2003 ใช้ระดับของ AST ส่วนแนวทางของ ATS 2006 และ Hong Kong 2002 ใช้ระดับของ ALT มี 1 แนวทาง คือ BTS 1998 ใช้ระดับของ serum aminotransferase (AST/ALT) และแนวทางของ ERS 1999 ใช้ LFTs ในการวินิจฉัย นอกจากนี้แนวทางของ Hong Kong 2002 ใช้ระดับของ bilirubin ร่วมด้วยในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ เกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยว่าเป็นเท่าไรนั้นมีความใกล้เคียงกัน คือ ไม่ว่าจะใช้ AST หรือ ALT ในการวินิจฉัยหากมีค่ามากกว่า 3 เท่าของค่าปกติปกติจะต้องมีอาการทางคลินิกที่แสดงการเกิดตับอักเสบร่วมด้วย หรือหากมีค่ามากกว่า 5 เท่าของค่าปกติปกติ จะมีอาการหรือไม่มีอาการทางคลินิกร่วมด้วยก็ได้

การค้นหาสาเหตุอื่น ๆ ของการเกิดตับอักเสบร่วมด้วย มี 3 แนวทาง คือ ATS 2006, WHO 2003 และ CDC 2003 แนะนำให้ค้นหาสาเหตุอื่น ๆ ของการเกิดตับอักเสบด้วย โดย ATS 2006 และ CDC 2003 แนะนำให้ตรวจหาไวรัสตับอักเสบบี, ซี และซี และสอบถามผู้ป่วยเกี่ยวกับการดื่มแอลกอฮอล์ และประวัติการได้รับยาที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับร่วมด้วย

เมื่อวินิจฉัยแล้วว่าผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค มีแนวปฏิบัติที่แตกต่างกันคือ ควรหยุดยาต้านวัณโรคเดิมทันที หรือใช้ยาต้านวัณโรคเดิมต่อไป จากการทบทวนแนวทางพบว่าทุกแนวทางแนะนำให้หยุดยาต้านวัณโรคเดิม โดยมี 3 แนวทาง คือ ATS 2006, WHO 2003 และ CDC 2003 แนะนำให้หยุดยาต้านวัณโรคที่คาดว่าจะเป็นสาเหตุทำให้เกิดความเป็นพิษต่อ

ดับ และมี 2 แนวทาง คือ ERS 1999 และ BTS 1998 ระบุชนิดยาที่ให้หยุด คือยา isoniazid, rifampicin, pyrazinamide หลังจากหยุดยาต้านวัณโรคเดิมแล้วระหว่างการหยุดยาจะให้ยาต้านวัณโรคตัวอื่นหรือไม่ พบว่าทุกแนวทางแนะนำยังคงให้ยาต้านวัณโรคตลอดการรักษา โดยมี 2 แนวทาง คือ ATS 2006 และ CDC 2003 แนะนำให้ยาต้านวัณโรคที่มีรายงานการเกิดพิษต่อดับน้อยอย่างน้อย 3 ชนิด และมี 3 แนวทาง คือ WHO 2003, ERS 1999 และ BTS 1998 แนะนำให้ streptomycin และ ethambutol แต่ BTS 1998 แนะนำให้ในผู้ป่วยที่มีอาการไม่สบาย หรือผลเสมหะยังเป็นบวกใน 2 สัปดาห์แรกของการรักษาวัณโรค ส่วนแนวทางอื่น ๆ ไม่ได้กล่าวถึง

เกณฑ์ในการให้ยากลับเข้าไปใหม่พิจารณาจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเท่านั้น มีแนวปฏิบัติที่แตกต่างกัน คือมี 3 แนวทาง คือ WHO 2003, ERS 1999 และ BTS 1998 แนะนำให้รอจนกว่า liver function tests กลับสู่ค่าปกติ แนวทางของ ATS 2006 แนะนำเมื่อ ALT น้อยกว่า 2 เท่าของค่าปกติปกติ และ CDC 2003 แนะนำเมื่อ AST น้อยกว่า 2 เท่าของค่าปกติปกติ เป็นเกณฑ์ในการเริ่มให้ยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่

การให้ยากลับเข้าไปใหม่ควรให้อย่างไรนั้น ทั้งในแง่ให้ยาตัวใดกลับเข้าไปก่อน ให้ทีละตัว หรือให้พร้อมกัน แล้วควรค่อย ๆ เริ่มให้ยาจากขนาดต่ำกว่าก่อนและค่อย ๆ เพิ่มขนาดสูงขึ้น หรือให้ในขนาดยาเดิมได้เลย ยังไม่มีแนวทางที่ชี้ชัดถึงวิธีการที่ดีที่สุดควรเป็นอย่างไร จากการทบทวนแนวทางต่าง ๆ พบว่าทุกแนวทางแนะนำให้ยากลับเข้าไปใหม่ที่ละตัว มีเพียงแนวทางเดียวคือ ERS 1999 ที่แนะนำให้ยากลับเข้าไปใหม่ในขนาดเดิมพร้อมกันทั้ง 3 ชนิด คือ H, R, Z มี 2 แนวทาง คือ แนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ 2552 และ BTS 1998 แนะนำให้ยากลับเข้าไปใหม่ที่ละตัวโดยเริ่มยาในขนาดต่ำกว่าก่อนแล้วจึงค่อย ๆ เพิ่มขนาดสูงขึ้น โดยเริ่มจากยา isoniazid กลับเข้าไปก่อนเป็นตัวแรก ถัดมาเป็น rifampicin และ pyrazinamide ตามลำดับ และอีก 2 แนวทางคือ ATS 2006 และ CDC 2003 แนะนำให้ยากลับเข้าไปใหม่ที่ละตัวโดยให้ยาในขนาดเดิม โดยเริ่มจากยา rifampicin กลับเข้าไปก่อนเป็นตัวแรก ถัดมาเป็น isoniazid และ pyrazinamide ตามลำดับ และแนวทางจาก CDC 2003 ให้ข้อคิดเห็นเพิ่มเติมคือ หากมีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ AST ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของระดับ bilirubin และ alkaline phosphatase ให้นึกถึงความเป็นพิษต่อดับจากยา rifampicin

2.5.2 รายงานการศึกษาวิจัย

รายงานการศึกษาวิจัยส่วนใหญ่ มุ่งเน้นการศึกษาผลลัพธ์ของวิธีการจัดการภาวะพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรค โดยเฉพาะวิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ การทบทวนวรรณกรรมครั้งนี้

จะแบ่งการทบทวนออกตามลักษณะของรูปแบบการศึกษา (study design) ในรูปแบบการศึกษาที่แตกต่างกัน ทั้งหมด 7 การศึกษา โดยทบทวนในประเด็นดังนี้ คือ 1) เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ 2) แนวปฏิบัติเมื่อวินิจฉัยผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ 3) เมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคแล้วให้หยุดยาต้านวัณโรคทุกตัวหรือให้หยุดบางตัวและระหว่างหยุดยาได้ให้ยาต้านวัณโรคชนิดอื่น ๆ หรือไม่ 4) เกณฑ์ในการให้ยากลับเข้าไปใหม่ 5) วิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ ดังนี้

EXPERIMENTAL STUDY

Randomized study

Sharma และคณะ^[52] ทำการศึกษาในประเทศอินเดีย ระหว่างปี ค.ศ. 2004-2009 ในผู้ป่วยทั้งหมด 175 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคเพื่อศึกษาผลของการเกิดตับอักเสบซ้ำ ของการให้ยากลับเข้าไปใหม่ใน 3 รูปแบบ โดยผู้ป่วยจะได้รับการตรวจห้องปฏิบัติการที่แสดงความผิดปกติของตับก่อนเริ่มต้นการรักษา และตรวจระดับเอนไซม์ aminotransferase และ bilirubin ซ้ำเมื่อผู้ป่วยมีอาการตับอักเสบ ผู้ป่วยที่ถูกคัดเข้าเป็นผู้ป่วยไม่มีไวรัสตับอักเสบ A, B, C, E ไม่เป็นโรคตับเรื้อรัง, ดิซเซื่อเฮปโตไวรัส, คีโมสตราเป็นประจำ, ไซยาอื่นที่มีพิษต่อตับร่วมด้วย, ตั้งครรภ์ โดยผู้ป่วยที่จัดว่าเกิดตับอักเสบคือผู้ป่วยที่มีลักษณะตรงตามในข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ คือ 1) มีการเพิ่มขึ้นของระดับ AST และ/หรือ ALT มากกว่า 5 เท่าค่าปกติพิกักบน (50 U/L) ใน 1 ครั้ง หรือมีการเพิ่มขึ้นของระดับ AST และ/หรือ ALT มากกว่า 3 เท่าค่าปกติพิกักบน (150 U/L) ใน 3 ครั้ง 2) มีการเพิ่มขึ้นของระดับ bilirubin มากกว่า 1.5 mg/dl 3) มีการเพิ่มขึ้นของระดับ AST และ/หรือ ALT มากกว่าค่าเริ่มต้นก่อนการรักษา ร่วมกับมีอาการทางคลินิก ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน และดีซ่าน ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค จะทำการหยุดยาต้านวัณโรคทุกตัว และได้รับยา E, S และ fluoroquinolone 1 ชนิด ในระหว่างหยุดยาต้านวัณโรคเดิม เมื่อผู้ป่วยไม่มีอาการทางคลินิกของตับอักเสบและระดับ AST และ/หรือ ALT น้อยกว่า 100 IU/L ร่วมกับระดับ bilirubin น้อยกว่า 1.0 mg/dl ได้ให้ยากลับเข้าไปใหม่ โดยผู้ป่วยจะถูก randomized เป็น 3 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยกลุ่มแรก จำนวน 58 คน ได้รับยา H, R, Z ในขนาดการรักษาเดิมกลับเข้าไปใหม่พร้อมกันทั้ง 3 ชนิด กลุ่มที่สอง จำนวน 59 คน ได้รับยาในขนาดเดิมกลับเข้าไปใหม่ที่ละตัว โดยได้รับยา rifampicin ในวันแรก หลังจากนั้น isoniazid ในวันที่ 8 และได้รับ pyrazinamide ในวันที่ 15 กลุ่มที่สาม จำนวน 58 คน ได้รับยาโดยวิธีค่อย ๆ เพิ่ม ขนาดยากลับเข้าไปใหม่ที่ละตัว โดยได้รับยา isoniazid 100 mg/วัน ในวันแรกและค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาจนได้ขนาดยา

สูงสุดในวันที่ 4 หลังจากนั้นในวันที่ 8 เพิ่มยา rifampicin 150 mg /วัน และค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาจนได้ขนาดยาสูงสุดในวันที่ 11 หลังจากนั้นในวันที่ 15 เพิ่มยา pyrazinamide 500 mg /วัน และค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาจนได้ขนาดยาสูงสุดในวันที่ 18 และติดตามผลเป็นระยะเวลา 3 เดือน จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีการกลับเป็นซ้ำของตับอักเสบ 19 คน (ร้อยละ 10.9) โดยในแต่ละกลุ่มพบผู้ป่วยเกิดตับอักเสบซ้ำ 8 คน (ร้อยละ 13.8), 6 คน (ร้อยละ 10.2), 5 คน (ร้อยละ 8.6) ตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.69$)

Tahaoglu และคณะ^[53] ทำการศึกษาในประเทศตุรกี ในผู้ป่วยจำนวน 45 คน ที่เกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค ระหว่างปี ค.ศ. 1992-1998 เพื่อศึกษาผลของการเกิดตับอักเสบซ้ำ และการหายจากวัณโรคของการให้ยากลับเข้าไปใหม่ใน 2 รูปแบบ โดยผู้ป่วยจะได้รับการตรวจห้องปฏิบัติการที่แสดงความผิดปกติของตับก่อนเริ่มต้นการรักษา และตรวจเอนไซม์ตับและ bilirubin ซ้ำเมื่อผู้ป่วยมีอาการตับอักเสบหรือดีซ่าน ผู้ป่วยที่ถูกคัดเข้าเป็นผู้ป่วยไม่เป็นไวรัสตับอักเสบเฉียบพลัน โดยผู้ป่วยที่จัดว่าเกิดตับอักเสบคือผู้ป่วยที่มีลักษณะตรงตามในข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ คือ 1) มีการเพิ่มขึ้นของระดับ AST และ/หรือ ALT มากกว่า 5 เท่าค่าปกติพิคตบน (40 U/L) 2) มีการเพิ่มขึ้นของระดับ bilirubin มากกว่า 1.5 mg/dl 3) มีการเพิ่มขึ้นของระดับ AST และ/หรือ ALT มากกว่าค่าเริ่มต้นก่อนการรักษาพร้อมกับมีอาการทางคลินิก ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน และดีซ่าน ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค จะทำการหยุดยาต้านวัณโรคทุกตัว เมื่อผู้ป่วยไม่มีอาการทางคลินิกของตับอักเสบและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงความผิดปกติของตับกลับสู่ค่าปกติโดยตรวจสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ได้ให้ยากลับเข้าไปใหม่ โดยผู้ป่วยจะถูก randomized เป็น 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยกลุ่มแรก จำนวน 20 คน ได้รับยา streptomycin 1000 mg/วัน ร่วมกับ ethambutol 1500 mg /วัน เป็นระยะเวลา 2 วัน หลังจากนั้นในวันที่ 3 เพิ่มยา isoniazid เป็น 100 mg/วัน เป็นระยะเวลา 3 วัน ในวันที่ 6 เพิ่มยา isoniazid เป็น 200 mg /วัน เป็นระยะเวลา 3 วัน หลังจากนั้นในวันที่ 9 เพิ่มยา isoniazid เป็น 300 mg /วัน เป็นระยะเวลา 3 วัน ในวันที่ 12 เพิ่มยา rifampicin 150 mg /วัน เป็นระยะเวลา 3 วัน หลังจากนั้นในวันที่ 15 เพิ่มยา rifampicin เป็น 300 mg /วัน เป็นระยะเวลา 3 วัน ในวันที่ 18 เพิ่มยา rifampicin เป็น 450 mg /วัน ผู้ป่วยกลุ่มที่สอง จำนวน 25 คน ได้รับยา isoniazid 300 mg และ rifampicin 600 mg และ pyrazinamide 1500 mg และ ethambutol 1500 mg พร้อมกันทั้ง 4 ชนิด กลับเข้าไปใหม่ จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มแรกไม่มีการกลับเป็นซ้ำของตับอักเสบ ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เกิดตับอักเสบซ้ำในผู้ป่วย 6 ราย (ร้อยละ 24) ($p = 0.021$) และผู้ป่วยทั้งหมดหายจากวัณโรค หลังจากรักษาครบ 9 เดือน

OBSERVATIONAL STUDY

Analytical Study

Cohort study

Shakya และคณะ^[54] ทำการศึกษาในประเทศเนปาล โดยการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคตามโปรแกรม National Tuberculosis Control Programme (NTEP) เป็นระยะเวลา 8 เดือน จำนวน 50 ราย จาก 128 ราย ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษาด้วยวิธีการสุ่ม (randomization) ผู้ป่วยที่เข้ามาในการศึกษาเป็นผู้ป่วยที่ไม่เป็นไวรัสตับอักเสบ ไม่ติดเชื้อเอชไอวี มีค่า LFTs เป็นปกติก่อนเริ่มต้นการรักษา ผู้ป่วยที่ใช้ยาที่มีผลต่อดับจะถูกคัดออก และทำการติดตาม LFTs ในสัปดาห์แรก และติดตามทุก 2 สัปดาห์อย่างน้อย 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นติดตามเมื่อผู้ป่วยมีอาการของตับอักเสบ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดเมื่อย หรือคิซ่าน พบผู้ป่วยเกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรคจำนวน 4 ราย โดยผู้ป่วยที่จัดว่าเกิดตับอักเสบ ที่มีลักษณะตรงตามในข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ คือ 1) ระดับ AST (ค่าปกติ = 40 U/L) และ/หรือ ALT (ค่าปกติ = 35 U/L) เพิ่มมากกว่า 5 เท่าของค่าปกติปกติ 2) bilirubin เพิ่มมากกว่า 1.5 mg/dl 3) ระดับ AST และ/หรือ ALT เพิ่มขึ้นมากกว่าค่าเริ่มต้นก่อนการรักษา ร่วมกับอาการทางคลินิก ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน และคิซ่าน เมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเกิดความเป็นพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรคจะหยุดยาต้านวัณโรคทุกตัว เมื่อผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงความผิดปกติของตับของผู้ป่วยกลับสู่ค่าปกติได้ให้ยา กลับเข้าไปใหม่ ในผู้ป่วย 1 ราย ที่เป็นตับอักเสบชนิดรุนแรง ให้ยา isoniazid 100 mg ร่วมกับ ethambutol 400 mg เป็นระยะเวลา 7 วัน หากผู้ป่วยไม่มีอาการตับอักเสบและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการปกติ เพิ่มยา rifampicin 150 mg ร่วมกับ pyrazinamide 250 mg เป็นระยะเวลา 2-3 วัน หากไม่มีอาการผิดปกติ เพิ่มขนาดยาเท่ากับสูตรยามาตรฐานที่ใช้ในการรักษา isoniazid 100 mg และ ethambutol 400 mg (7 วัน) หลังจากนั้นเพิ่มยา rifampicin 150 mg และ pyrazinamide 250 mg (2-3 วัน) หลังจากนั้นเพิ่มขนาดยาเท่ากับสูตรยามาตรฐานที่ใช้ในการรักษา ในผู้ป่วยจำนวน 3 ราย ที่เป็นตับอักเสบชนิดไม่รุนแรง ให้ยา isoniazid 100 mg ร่วมกับ rifampicin 150 mg ร่วมกับ pyrazinamide 500 mg พร้อมกัน 3 ชนิด ค่อยเพิ่มขนาดยา และติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ถ้าไม่มีอาการผิดปกติ ก็ให้เพิ่มขนาดยาเท่ากับสูตรยามาตรฐานที่ใช้ในการรักษา ผลการศึกษาพบว่าเมื่อติดตามการรักษาไป 8 เดือน ผู้ป่วยทั้ง 4 ราย หายจากวัณโรคและไม่มีการกลับเป็นซ้ำของตับอักเสบ

Retrospective study

Gulbay และคณะ^[17] ทำการศึกษาในประเทศตุรกี โดยการทบทวนเวชระเบียน ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลระหว่างปี ค.ศ.1984-2001 และได้รับยาต้านวัณโรคสูตร 2HRZE(S)/7HR เป็นระยะเวลา 9 เดือน จำนวน 1149 ราย โดยผู้ป่วยวัณโรคทุกรายจะได้รับการตรวจเอนไซม์ transaminases และ bilirubin ก่อนเริ่มต้นการรักษา ระหว่างการรักษาตัวในโรงพยาบาลจะตรวจติดตามเอนไซม์ transaminases และ bilirubin 2 ครั้งใน 2 สัปดาห์แรก ต่อมาตรวจทุกสัปดาห์เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ และตรวจอีก 2 ครั้งใน 2 เดือนแรกของการรักษาหรือจนกระทั่งไปพบอาการด้อยลงระหว่างรักษาตัวในโรงพยาบาล พบผู้ป่วยเกิดด้อยลงจำนวน 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.4 โดยผู้ป่วยที่จัดว่าเกิดด้อยลงคือ ผู้ป่วยที่มีลักษณะตรงตามเกณฑ์ในข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ คือ 1) ALT และ/หรือ AST มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิถีพิถันร่วมกับอาการทางคลินิก ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน หรือ ปวดท้อง 2) ALT และ/หรือ AST มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิถีพิถันโดยจะมีหรือไม่มีอาการทางคลินิกร่วมด้วย และ/หรือระดับ total bilirubin เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 mg/dl เมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเกิดความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคจะหยุดยาต้านวัณโรคทุกตัว หลังจาก LFTs เข้าสู่ภาวะปกติ ได้ให้ยากลับเข้าไปใหม่ใน ผู้ป่วย 18 ราย ได้ให้ยาต้านวัณโรคชนิดเดิมในขนาดเดิมกลับเข้าไปใหม่ และผู้ป่วย 10 ราย ให้ยากลับเข้าไปใหม่ทีละตัวโดยค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาโดยเริ่มจากยา H, R, Z ตามลำดับ พบผู้ป่วยเกิดด้อยลงซ้ำทั้งหมด 11 ราย มีผู้ป่วย 9 รายต้องเปลี่ยนยาต้านวัณโรคอย่างน้อย 1 ชนิดในการรักษา โดยในกลุ่มผู้ป่วย 9 รายนี้ พบผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 27.8) จากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาต้านวัณโรคชนิดเดิมในขนาดเดิมกลับเข้าไปใหม่ และผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 40) จากกลุ่มผู้ป่วยที่ให้ยากลับเข้าไปใหม่ที่ทีละตัวโดยค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา จากการศึกษาพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาต้านวัณโรคชนิดเดิมในขนาดเดิมกลับเข้าไปใหม่ เกิดด้อยลงซ้ำมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ให้ยากลับเข้าไปใหม่ที่ทีละตัวโดยค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา (OR 1.73, 95 % CI 0.339-8.867) โดยพบผู้ป่วยที่เกิดด้อยลงซ้ำจากยา pyrazinamide 7 ราย และจากยา rifampicin 2 ราย

Descriptive study

การศึกษาในประเทศไทย

วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์ และคณะ^[7] ได้ติดตามผู้ป่วยวัณโรคจำนวน 200 คนโดยวิธีการ

สอบถามถึงผลข้างเคียงจากยารักษาวัณโรคทุกครั้งที่มีผู้ป่วยมารับยาต้านวัณโรค เพื่อดูผลข้างเคียงจากยารักษาวัณโรคสูตรยามาตรฐานระยะสั้น และประเมินการแก้ไขผลข้างเคียงจากยารักษาวัณโรค โดยพบว่าผู้ป่วย 9 รายเกิดตับอักเสบ โดยผู้ป่วยทั้ง 9 รายนี้ มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน 1-2 สัปดาห์ หลังเริ่มให้ยาต้านวัณโรค ร่วมกับตรวจพบภาวะดีซ่านร่วมด้วย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบระดับ bilirubin สูง (total bilirubin 6.7-14.2 mg %) และระดับเอนไซม์ ALT มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิคคบน (ค่าปกติ 35 units) โดย ALT ของผู้ป่วยมีค่าระหว่าง 178-1076 unit หลังจากวินิจฉัยผู้ป่วยเกิดตับอักเสบแล้วได้หยุดยาต้านวัณโรคทุกชนิด และเมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น และระดับ ALT ต่ำกว่า 100 unit ได้ให้ยากลับเข้าไปใหม่ โดยเริ่มจากยา isoniazid 100 mg เป็นระยะเวลา 3 วัน และเพิ่ม isoniazid เป็น 200 mg เป็นระยะเวลา 3 วัน และเพิ่ม isoniazid เป็น 300 mg หากไม่มีอาการปกติ เพิ่ม rifampicin 300 mg เป็นระยะเวลา 3 วัน และเพิ่ม rifampicin เป็น 600 mg หากไม่มีอาการผิดปกติ เพิ่ม pyrazinamide 500 mg เป็นระยะเวลา 2 วัน และเพิ่ม pyrazinamide เป็น 1000 mg เป็นระยะเวลา 2 วัน และเพิ่ม pyrazinamide เป็น 1500 mg เป็นระยะเวลา 2 วัน หากไม่มีอาการผิดปกติ เพิ่ม ethambutol 800 mg และให้กินยาต่อเนื่องตามสูตรยามาตรฐานจนครบกำหนด โดยนับวันที่ได้รับยาครบ ทั้ง 4 ชนิด เป็นวันแรกของการรักษา จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 5 ราย ใน 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 55.6 ไม่เกิดตับอักเสบอีก

การศึกษาในต่างประเทศ

Singh และคณะ^[55] ทำการศึกษาในประเทศอินเดีย แบบ prospective study ในผู้ป่วย 72 ราย โดยติดตามตั้งแต่เริ่มต้นการรักษาจะกระทั่งผู้ป่วยเกิดตับอักเสบจากการให้ยาต้านวัณโรค เพื่อศึกษาการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค และการให้ยากลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยจำนวน 44 ราย โดยผู้ป่วยที่มีตับอักเสบเฉียบพลันและตรวจพบไวรัสตับอักเสบ หรือผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีพิษต่อตับจะถูกคัดออกจากการศึกษา ผู้ป่วยที่จัดว่าเกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค คือ มีอาการดีซ่าน (jaundice) หรือมีอาการแสดงของตับอักเสบ ได้แก่อาการปวดเมื่อย คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร มีไข้ และปวดท้อง ร่วมกับมีระดับเอนไซม์ aminotransferase มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติพิคคบน เมื่อผู้ป่วยเกิดตับอักเสบได้หยุดยา isoniazid, rifampicin, pyrazinamide ระหว่างหยุดยาต้านวัณโรคดังกล่าว ให้ยาต้านวัณโรคที่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับน้อย 2 ชนิด ได้แก่ยา streptomycin และ ethambutol และให้ยาดังกล่าวไปจนกว่าผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงของตับอักเสบและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงการทำงานของตับเข้าสู่ภาวะปกติโดยการติดตามทุกสัปดาห์ การเริ่มให้ยากลับเข้าไปใหม่ โดยให้ยา isoniazid 50 mg เป็นระยะเวลา 3 วัน หากไม่มีการเพิ่มขึ้นของระดับ

bilirubin และ aminotransferase หลังจากนั้นให้ยา isoniazid 100 mg เป็นระยะเวลา 3 วัน หลังจากนั้นวันต่อมาให้ยา isoniazid 200 mg เป็นระยะเวลา 7 วัน และเพิ่มขนาดยา isoniazid เป็น 300 mg หากผู้ป่วยไม่มีความผิดปกติเกิดขึ้นหลังได้รับยา isoniazid 300 mg ในระยะเวลา 7 วันให้เพิ่มยา rifampicin หลังจากนั้นหากไม่มีความผิดปกติในระยะเวลา 7 วัน ให้เพิ่มยา pyrazinamide หากผู้ป่วยอยู่ในระยะ 2 เดือนแรกของการรักษาวัณโรค โดยขนาดยา rifampicin และ pyrazinamide คำนวณตามน้ำหนักตัวผู้ป่วย การตรวจติดตามผู้ป่วยตรวจทุก 2 สัปดาห์ 2 ครั้ง และติดตามทุกเดือนจนกระทั่งสิ้นสุดการรักษา จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 41 ราย คิดเป็นร้อยละ 93.2 ประสบความสำเร็จในการให้ยากลับเข้าไปใหม่ และผู้ป่วย 6 ราย (ร้อยละ 6.8) เกิดตับอักเสบซ้ำ ในผู้ป่วย 6 รายนี้ มีผู้ป่วย 3 ราย ลองให้ยากลับเข้าไปใหม่อีกครั้ง โดยไม่เกิดตับอักเสบซ้ำ

Anand และคณะ^[21] ทำการศึกษาในประเทศอินเดียแบบ prospective study โดยการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคที่แผนกผู้ป่วยนอกในโรงพยาบาล 2 แห่ง ระหว่างปี ค.ศ. 2000-2002 โดยการติดตาม LFTs และ viral markers ในผู้ป่วยทุกเดือน เพื่อศึกษารูปแบบของวิธีจัดการตับอักเสบในผู้ป่วย 69 ราย ผู้ป่วยที่มีไวรัสตับอักเสบจะไม่ถูกคัดเข้าในการศึกษา โดยเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะตับอักเสบคือ ระดับเอนไซม์ aminotransferase มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิักัดบน เมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคแล้ว จะหยุดยา H, R, Z และให้ยาที่ไม่มีพิษต่อตับ 2 ชนิดคือ streptomycin และ ethambutol และให้ยาดังกล่าวไปจนกว่าผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงของตับอักเสบและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงการทำงานของตับเข้าสู่ภาวะปกติโดยการติดตามทุกสัปดาห์ แล้วจึงให้ยากลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วย 49 คน โดยเริ่มให้ยา isoniazid 50 mg เป็นระยะเวลา 3 วัน หากไม่มีการเพิ่มขึ้นของระดับ bilirubin และ aminotransferase หลังจากนั้นให้ยา isoniazid 100 mg เป็นระยะเวลา 3 วัน หลังจากนั้นให้ยา isoniazid 200 mg เป็นระยะเวลา 7 วัน และเพิ่มขนาดยา isoniazid เป็น 300 mg หากผู้ป่วยไม่มีความผิดปกติเกิดขึ้นหลังได้รับยา isoniazid 300 mg ในระยะเวลา 7 วันให้เพิ่มยา rifampicin หลังจากนั้นหากไม่มีความผิดปกติในระยะเวลา 7 วัน ให้เพิ่มยา pyrazinamide หากผู้ป่วยอยู่ในระยะ 2 เดือนแรกของการรักษาวัณโรค จากการศึกษาพบว่าประสบความสำเร็จในการให้ยา isoniazid กลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วย 47 ราย (ร้อยละ 96) และประสบความสำเร็จในการให้ยา rifampicin กลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วย 43 ราย (ร้อยละ 80) ส่วนยา pyrazinamide ลองให้กลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วย 12 ราย ประสบความสำเร็จในการให้ยากลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วย 8 ราย (ร้อยละ 67)

สรุป

จากการรวบรวมรายงานการศึกษาวิจัย 7 การศึกษา เป็นการศึกษาแบบ randomized study 2 การศึกษา analytical study 2 การศึกษา และ descriptive study 3 การศึกษา โดยแนวทางจากการศึกษาวิจัย มุ่งเน้นการศึกษาผลลัพธ์ของการให้ยากลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านไวรัส โรค เพื่อหารูปแบบการให้ยากลับเข้าไปใหม่และผลลัพธ์ของการเกิดตับอักเสบซ้ำ โดยรูปแบบการวิจัยที่ดีที่สุดคือ randomized study เนื่องจากการศึกษารูปแบบนี้มีกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม มีการสุ่มกลุ่มตัวอย่างโดยผู้ป่วยมีโอกาสในการรับ intervention เท่า ๆ กัน แต่จากการรายงานการศึกษาวิจัยแบบ randomized study ในการทบทวนวรรณกรรมนี้ รูปแบบการให้ยากลับเข้าไปใหม่แตกต่างกัน รูปแบบการวิจัยที่ตรงลงมาคือ cohort study เนื่องจากเป็นการศึกษาที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ แต่จากการศึกษาในการทบทวนวรรณกรรมนี้มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อย ส่วนรูปแบบการวิจัยแบบ descriptive study มีข้อด้อยคือ ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ ทำให้ไม่สามารถเปรียบเทียบรูปแบบยาที่ให้กลับเข้าไปใหม่ได้ และผลของการเกิดหรือไม่เกิดตับอักเสบซ้ำอาจจะมีผลจากกลุ่มตัวอย่างเองได้ จะเห็นได้ว่าข้อมูลการศึกษายังไม่มีการศึกษาวิจัยใดที่ดีที่สุด จึงยังไม่มีคำตอบที่ชัดเจนถึงแนวทางการให้ยากลับเข้าไปใหม่ที่ดีที่สุดที่จะทำให้ผู้ป่วยไม่เกิดตับอักเสบซ้ำ แต่แพทย์สามารถนำไปใช้เป็นแนวทางในการเลือกวิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยได้

2.6 ความรู้และการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส ในประเทศไทย

มีเพียง 1 การศึกษา (ในประเทศไทย) ที่รายงานเกี่ยวกับการปฏิบัติของแพทย์ในการจัดการผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส^[26] โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยไวรัสโรคทุกประเภทอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป จำนวน 625 ราย ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ระหว่างปี ค.ศ. 2004-2007 เกณฑ์คัดออกคือ ผู้ป่วยที่มีค่าทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มรักษาผิดปกติ ผู้ป่วยที่จัดว่าเกิดพิษต่อตับ คือ ผู้ป่วยที่มีลักษณะตรงตามเกณฑ์ในข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ 1) มีระดับเอนไซม์ AST และ/หรือ ALT มากกว่า 3 เท่าของ ULN 2) มีการเพิ่มขึ้นของ bilirubin มากกว่า 2 x ULN หรือ 3) ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นตับอักเสบ (hepatitis) หรือดีซ่าน (jaundice) หรือ transaminitis หรือ hepatotoxicity ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วย 42 ราย (ร้อยละ 6.7) เกิดภาวะพิษต่อตับ โดยมีผู้ป่วย 40 ราย ที่มีข้อมูลการจัดการภาวะพิษต่อตับ เมื่อพิจารณารูปแบบการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสในผู้ป่วย 42 รายนี้ พบว่าผู้ป่วย 17 ราย (ร้อยละ 42.5) หยุดยาต้านไวรัสโรคทุกตัว และผู้ป่วยอีก 23 ราย (ร้อยละ 57.5) หยุดยาต้านไวรัสโรคบางตัว ใน

ระหว่างหยุดยาด้านวัณโรค และรอให้การทำงานของตับเป็นปกติ ผู้ป่วย 12 ราย (ร้อยละ 30.0) ไม่ได้รับยาด้านวัณโรคใด ๆ เลย และผู้ป่วย 28 ราย (ร้อยละ 70.0) ได้รับยาด้านวัณโรคที่มีพิษต่อดับ น้อย ยาที่ได้รับ คือ EOS (ร้อยละ 67.9), EO (ร้อยละ 18.0), OS (ร้อยละ 7.1) เป็นต้น เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว แพทย์ได้ให้ยากลับเข้าไปใหม่ (re-challenge) ในผู้ป่วย 34 ราย (ร้อยละ 85.0) ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 4 ราย ได้รับยาพร้อมกันทุกตัว และผู้ป่วย 30 ราย ได้รับยากลับเข้าไปใหม่ทีละตัว โดยผู้ป่วยเกือบทั้งหมด (ร้อยละ 93.3) ได้รับยาในขนาดเดิม และยาที่ผู้ป่วยได้รับกลับเข้าไปเป็นตัวแรก คือ isoniazid รองลงมา คือ rifampicin

2.7 ปัจจัยที่มีผลต่อความรู้หรือการปฏิบัติของแพทย์

การทบทวนวรรณกรรมในหัวข้อนี้ จะทบทวนปัจจัยที่มีผลต่อความรู้หรือการปฏิบัติของแพทย์ที่ดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคเท่านั้น ปัจจัยที่พบว่ามีความรู้และการปฏิบัติของแพทย์ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคมีด้วยกันหลายปัจจัย ได้แก่ อายุ (age), ความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน (medical specialty), ประสบการณ์การทำงาน (experience), ประสบการณ์การสัมมนาฝึกอบรม (attendance at training courses), ชนิดของโรงพยาบาล (practice setting)

อายุ (age)

Nshuti และคณะ^[56] ทำการศึกษาในประเทศยูกันดา มีรูปแบบการศึกษา คือ cross-sectional study ในปี ค.ศ. 1999 เป็นระยะเวลา 3 เดือน โดยวิธีการสัมภาษณ์บุคลากรทางการแพทย์ จากโรงพยาบาลของรัฐ (public provider) และโรงพยาบาลเอกชน (private provider) จำนวน 114 โรงพยาบาล เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพการดูแลผู้ป่วยวัณโรคของบุคลากรทางการแพทย์ โดยคุณภาพการดูแลผู้ป่วยวัณโรค หมายถึง การวินิจฉัย (diagnosis), การรักษา (treatment), การติดตามผลการรักษา (follow-up) และการรายงานผลการรักษา (reporting) ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพการดูแลผู้ป่วยวัณโรคคือ อายุ โดยบุคลากรทางการแพทย์ที่มีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป (adjusted OR 0.92; 95% CI 0.86-0.98) มีคุณภาพการดูแลผู้ป่วยต่ำกว่าคนที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Shirzadi และคณะ^[57] ทำการศึกษาระหว่างปี ค.ศ. 2001-2002 ในโรงพยาบาลเอกชนของประเทศอิหร่าน เพื่อศึกษาเกี่ยวกับความรู้และประสบการณ์ในการจัดการผู้ป่วยวัณโรค

ปอดตามแนวทางการรักษาของ National Tuberculosis Control Programme (NTP) โดยวิธีการส่งแบบสอบถามให้แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป (general physicians) และแพทย์เฉพาะทาง (specialists) จำนวน 732 ราย ผลการศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อความรู้ในการจัดการผู้ป่วยวัณโรคปอด คืออายุ โดยพบว่าแพทย์อายุน้อยกว่า 35 ปี (ร้อยละ 52.6) มีความรู้ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค มากกว่าแพทย์ที่อายุตั้งแต่ 36 ปีขึ้นไป (ร้อยละ 38.4) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR 1.74; 95% CI 1.21-2.49)

จากการศึกษาดังกล่าวข้างต้น พบว่าแพทย์ที่มีอายุน้อย มีความรู้และการปฏิบัติในการจัดการผู้ป่วยวัณโรค และมีคุณภาพการรักษาผู้ป่วยวัณโรค มากกว่าแพทย์ที่มีอายุมาก

ความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน (medical specialty)

Sumartojo และคณะ^[58] ทำการศึกษาระหว่างปี ค.ศ. 2001-2002 ในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยวิธีการส่งแบบสอบถามแพทย์จำนวน 1772 คน เพื่อศึกษาการรักษาผู้ป่วยวัณโรคตามแนวทางการรักษาของ Centers for Disease Control and Prevention/American Thoracic Society (CDC/ATS) ผลการศึกษาพบว่าความเชี่ยวชาญเฉพาะด้านเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการใช้แนวทางการรักษาวัณโรค โดยแพทย์อายุรกรรมโรคปอดและแพทย์อายุรกรรมโรคติดเชื้อ ใช้แนวทางของ CDC/ATS ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคมากกว่าแพทย์สาขาอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR 2.62; 95% CI 2.02-3.39)

Prasad และคณะ^[59] ทำการศึกษาระหว่างปี ค.ศ. 1998-1999 ในประเทศอินเดีย โดยการทบทวนเวชระเบียนและการสัมภาษณ์ผู้ป่วย เพื่อประเมินวิธีการรักษาผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ โดยแพทย์อายุรกรรมโรคปอดและแพทย์สาขาอื่น ๆ จำนวน 440 คน ที่ให้การรักษาด้วยยาต้านวัณโรค category 1 หรือ category 3 ผลการศึกษาพบว่าแพทย์สาขาอื่น ๆ สั่งขนาดยารักษาวัณโรคผิดพลาด 93 คน (ร้อยละ 41) และแพทย์อายุรกรรมโรคปอดสั่งขนาดยารักษาวัณโรคผิดพลาด 39 คน (ร้อยละ 18.3) จำนวนแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P= 0.000$)

Prasad และคณะ^[60] ทำการศึกษาระหว่างปี ค.ศ. 1998-1999 ในประเทศอินเดีย โดยวิธีการทบทวน TB treatment record และการสัมภาษณ์ผู้ป่วย เพื่อประเมินวิธีการวินิจฉัยผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ โดยเปรียบเทียบระหว่างแพทย์อายุรกรรมโรคปอด และแพทย์สาขาอื่น ๆ

จำนวน 518 คน ผลการศึกษาพบว่าแพทย์สาขาอื่น ๆ วินิจฉัยผู้ป่วยวัณโรคโดยใช้ผล chest X-ray อย่างเดียว (ร้อยละ 73.5) และแพทย์อายุรกรรมโรคปอดใช้ผล chest X-ray อย่างเดียวเพียง (ร้อยละ 18.1) จำนวนแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P= 0.0000$)

Shirzadi และคณะ^[57] ทำการศึกษาระหว่างปี ค.ศ. 2001-2002 ในประเทศอิหร่าน เพื่อศึกษาเกี่ยวกับความรู้และประสบการณ์ในการจัดการผู้ป่วยวัณโรคปอดตามแนวทางการรักษาของ National Tuberculosis Control Programme (NTP) โดยวิธีการส่งแบบสอบถามให้แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป (general physicians) และแพทย์เฉพาะทาง (specialists) ของโรงพยาบาลของเอกชน (private sector) จำนวน 732 ราย ผลการศึกษาพบว่าความเชี่ยวชาญเฉพาะด้านมีผลต่อความรู้และประสบการณ์การจัดการผู้ป่วยวัณโรคปอด โดยแพทย์อายุรกรรม ได้แก่ แพทย์อายุรกรรมทั่วไป แพทย์อายุรกรรมโรคปอดและแพทย์อายุรกรรมโรคติดเชื้อ มีความรู้ในการจัดการผู้ป่วยวัณโรค (ร้อยละ 61.1) มากกว่าแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป (ร้อยละ 43.8) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR 2.44; 95% CI 1.32-4.52)

จากการศึกษาเกี่ยวกับความเชี่ยวชาญเฉพาะด้านของแพทย์ต่อความรู้หรือการปฏิบัติ พบว่าแพทย์เชี่ยวชาญเฉพาะด้าน เช่น แพทย์อายุรกรรมทั่วไป แพทย์อายุรกรรมโรคปอด แพทย์อายุรกรรมโรคติดเชื้อ มีความรู้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค และใช้แนวทางที่กำหนดในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคมากกว่าแพทย์สาขาอื่น

ประสบการณ์การทำงาน (experience)

ประสบการณ์การทำงานพิจารณาได้จาก 2 ลักษณะ คือ จำนวนปีที่แพทย์มีประสบการณ์รักษาผู้ป่วยหรือจำนวนผู้ป่วยที่แพทย์ดูแลรักษา มีรายงานการวิจัยพบว่าประสบการณ์การทำงานของแพทย์มีผลต่อความรู้และการปฏิบัติ

Sumartojo และคณะ^[58] ทำการศึกษาระหว่างปี ค.ศ. 2001-2002 ในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยการส่งแบบสอบถามแพทย์จำนวน 1772 คน เพื่อศึกษาการรักษาผู้ป่วยวัณโรคตามแนวทางการรักษาของ CDC/ATS ผลการศึกษาพบว่าแพทย์ที่มีประสบการณ์การรักษาผู้ป่วยวัณโรค 1 – 7 ปี ใช้ CDC/ATS guideline เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค (adjusted OR 0.61, 95% CI 0.45-0.84) น้อยกว่าแพทย์ที่มีประสบการณ์การรักษาผู้ป่วยวัณโรค 14-25 ปี และน้อยกว่า

แพทย์ที่มีประสบการณ์การรักษาผู้ป่วยวัณโรคนอกกว่า 25 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 0.48; 95% CI 0.34-0.67)

LoBue และคณะ^[61] ทำการศึกษาระหว่างปี ค.ศ. 1995-1997 ในประเทศแซนดีเอโก เพื่อสำรวจความรู้ (knowledge), ทักษะ (attitudes) และการปฏิบัติ (practices): KAP ในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคของแพทย์ โดยการส่งแบบสอบถามให้แพทย์จำนวน 384 คน โดย KAP จะใช้เกณฑ์ของ San Diego County TB Control (SDCTBC) จากการศึกษพบว่าแพทย์อายุรกรรมโรคปอด แพทย์อายุรกรรมโรคติดเชื้อ และแพทย์ดูแลผู้ป่วยวัณโรคที่ดูแลรักษาผู้ป่วยตั้งแต่ 6 คนขึ้นไป ในระยะเวลา 2 ปีที่ผ่านมา มี KAP ในเรื่องการปฏิบัติตาม SDCTBC guideline มากกว่าแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยน้อยกว่า 6 คน

จากข้อมูลเรื่องประสบการณ์การทำงาน พบว่าแพทย์ที่มีประสบการณ์มาก (พิจารณาจากจำนวนผู้ป่วยที่ดูแลหรือจำนวนปีที่ดูแลผู้ป่วย) จะมีความรู้ ทักษะ และการปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค และการใช้แนวทางการดูแลผู้ป่วยวัณโรคนอกกว่าแพทย์ที่มีประสบการณ์น้อย

ประสบการณ์การสัมมนาฝึกอบรม (attendance at training courses)

Shirzadi และคณะ^[57] ทำการศึกษาระหว่างปี ค.ศ. 2001-2002 ในโรงพยาบาลเอกชนของประเทศอิหร่าน เพื่อศึกษาเกี่ยวกับความรู้และประสบการณ์ในการจัดการผู้ป่วยวัณโรคปอดตามแนวทางการรักษาของ National Tuberculosis Control Programme (NTP) โดยวิธีการส่งแบบสอบถามแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป (general physicians) และแพทย์เฉพาะทาง (specialists) จำนวน 732 ราย ผลการศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อความรู้และประสบการณ์การจัดการผู้ป่วยวัณโรคปอด คือประสบการณ์การสัมมนาฝึกอบรม โดยแพทย์ที่ได้เข้าร่วมการสัมมนาฝึกอบรมเกี่ยวกับการดูแลผู้ป่วยวัณโรคร้อยละ 53.4 มีความรู้ในการจัดการผู้ป่วยวัณโรคนอกกว่าแพทย์ที่ไม่ได้เข้าร่วมการสัมมนาร้อยละ 42.9 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR 1.53; 95% CI 1.04-2.26)

Aguilar และคณะ^[62] ทำการศึกษาระหว่างปี ค.ศ. 1998-1999 ในประเทศเอลซัลวาดอร์ เพื่อประเมินความรู้ในการดูแลผู้ป่วยวัณโรค ของแพทย์จำนวน 55 คน หลังจากเข้ารับการอบรมตามโปรแกรม National Tuberculosis Control Programme (NTP) เป็นเวลา 25 ชั่วโมง

ในระยะเวลาการอบรม 3 วัน โดยโปรแกรมนี้ใช้อบรม 2 ปี คือ ค.ศ. 1998 และ 1999 หลังจากนั้นในปี ค.ศ. 2001 ได้ทำการออกแบบสอบถามการใช้แนวทางในการดูแลผู้ป่วยวัณโรคของแพทย์ที่เคยเข้ารับการอบรม พบว่าแพทย์อายุรกรรมโรคปอดใช้แนวทางตาม NTP guideline ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคร้อยละ 90.9 และแพทย์สาขาอื่น ๆ ใช้แนวทางร้อยละ 100 ซึ่งเพิ่มขึ้นจากก่อนให้การอบรมซึ่งมีการใช้ความรู้ตามแนวทาง NTP guideline เพียงร้อยละ 3.6

Al-Maniri และคณะ^[63] ทำการศึกษาระหว่าง ในประเทศโอมาน โดยการสำรวจความรู้และประสบการณ์ในดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค ได้แก่ การวินิจฉัย (diagnosis) การรักษา (treatment) การติดตามผลการรักษา (follow-up) และ contract screening ของแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป (general physicians) ของโรงพยาบาลรัฐบาล (public sector) และโรงพยาบาลเอกชน (private sector) จำนวน 257 คน โดยการใช้แบบสอบถามความรู้ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคโดยใช้ written vignettes และ multiple choice questions (MCQs) จำนวน 20 ข้อ จากการศึกษาพบว่าแพทย์ที่ได้เข้าร่วมการสัมมนาฝึกอบรมเกี่ยวกับการดูแลผู้ป่วยวัณโรคใน 5 ปีที่ผ่านมา มีความรู้ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคมากกว่าแพทย์ที่ไม่ได้เข้าร่วมการสัมมนาฝึกอบรม (adjusted OR 1.97; 95% CI 0.71-3.24)

จากข้อมูลเรื่องประสบการณ์ในการสัมมนาฝึกอบรม พบว่าแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการสัมมนาฝึกอบรม จะมีความรู้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค และปฏิบัติตามแนวทางการรักษาวัณโรค มากกว่าแพทย์ที่ไม่มีประสบการณ์ในการสัมมนาฝึกอบรม

ชนิดของโรงพยาบาล (practice setting)

Huebner และคณะ^[64] ทำการศึกษาในประเทศบอตสวานา เพื่อสำรวจความรู้ในการวินิจฉัยและติดตามผู้ป่วยวัณโรคของแพทย์ 4 ประเภท ได้แก่ ประเภทที่ 1 คือ senior district medical officer: SDMOs ประเภทที่ 2 คือ government hospital-based physicians: GHPs ประเภทที่ 3 คือ private hospital-based physicians: PHPs และประเภทที่ 4 คือ private practitioners: PPs จำนวน 320 คน โดยการใช้แบบสอบถามตามแนวทาง Botswana National Tuberculosis Programme (BNTP) จากการศึกษาพบว่าแพทย์ประเภทที่ 1 คือ SDMOs ใช้ผล chest X-ray ในการประกอบการวินิจฉัยผู้ป่วยวัณโรค (ร้อยละ 26.7) ซึ่งน้อยกว่าแพทย์ประเภทที่ 2 คือ GHPs (ร้อยละ 86.3) ประมาณ 3.2 เท่า น้อยกว่าแพทย์ประเภทที่ 3 คือ PHPs (ร้อยละ 70.4) ประมาณ 2.6 เท่า และน้อยกว่าแพทย์ประเภทที่ 4 คือ PPs (ร้อยละ 66.7) ประมาณ 2.5 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P \leq 0.01$)

Al-Maniri และคณะ^[63] ทำการศึกษาในประเทศโอมาน โดยใช้แบบสอบถาม สํารวจความรู้และประสบการณ์ในดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค ของแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป (โรงพยาบาลรัฐและโรงพยาบาลเอกชน) จำนวน 257 คน โดยสอบถามความรู้เกี่ยวกับ ได้แก่ การวินิจฉัย การรักษา การติดตามผลการรักษา โดยแบบสอบถามประกอบด้วย written vignettes และ multiple choice questions (MCQs) จำนวน 20 ข้อ จากการศึกษาพบว่าแพทย์โรงพยาบาลเอกชน (private sector) มีความรู้ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคน้อยกว่าแพทย์โรงพยาบาลรัฐบาล (public sector) (adjusted OR -1.51; 95% CI -2.74-0.28)

2.8 วิธีการวัดการปฏิบัติจริง

การประเมินคุณภาพทางการแพทย์ (Quality of health care) สามารถประเมินได้ เป็น 4 ทาง คือ การประเมินทัศนคติ (attitude) การประเมินความรู้ (competence) การประเมินการปฏิบัติ (performance) และการประเมินผลลัพธ์^[65] (outcome)

การประเมินความรู้และการปฏิบัติสามารถทำได้หลายวิธี แต่ควรประเมินโดยแยก จากกัน เนื่องจากมีรายงานว่าคะแนนรวมจากการประเมินการปฏิบัติจะต่ำกว่าคะแนนที่ได้จากการ ประเมินความรู้^[66]

วิธีการประเมินความรู้ สามารถประเมินได้โดยวิธีการเขียน written examination (multiple-choice, modified essay questions: MCQ) หรือ mini-clinical evaluation exercise^[67] (mini-CEX) ส่วนการประเมินการปฏิบัติสามารถประเมินได้หลายวิธี ได้แก่ provider self-reports, patients' reports, community-based patient surveys, review of records และ standardized patients การทบทวนวรรณกรรมครั้งนี้จะขอทบทวนวิธีการประเมินการปฏิบัติ 5 วิธีดังกล่าวข้างต้น ดังนี้

Providers' self-reports

เป็นการวัดโดยให้แพทย์ระบุสิ่งที่แพทย์ปฏิบัติเนื่องจากวิธีการนี้ทำได้ง่าย และเสีย ค่าใช้จ่ายน้อย แต่มีข้อเสีย คือแพทย์อาจจะลืมข้อมูลบางอย่างหากไม่ได้ปฏิบัติเป็นประจำ อาจจะ ตอบไม่ได้หากไม่มีประสบการณ์ หรือหากแพทย์ไม่เข้าใจคำถาม หรือตีความหมายผิดจะทำให้ ข้อมูลที่ได้ไม่น่าเชื่อถือ ซึ่งจากการศึกษาพบว่า การวัดโดยวิธีการนี้แพทย์อาจให้ข้อมูลไม่ตรงกับ การปฏิบัติจริง^[68]

Patients' reports

เป็นการวัดการปฏิบัติของแพทย์โดย ได้ข้อมูลจากผู้ป่วย ทำให้หลายวิธี คือ ใช้แบบสอบถามชนิดให้ผู้ป่วยตอบด้วยตนเอง (patient self-report questionnaires) การสัมภาษณ์ผู้ป่วยโทรศัพท์ หรือการสัมภาษณ์ผู้ป่วยหลังจากพบแพทย์แล้ว โดยผู้วิจัยจะรอสัมภาษณ์ผู้ป่วยทันทีหลังจากผู้ป่วยพบแพทย์ (exit interview) วิธีการนี้จะได้การปฏิบัติของแพทย์จากผู้ป่วยจริง แต่ผู้ป่วยมักจะ ไม่ยินยอมให้สัมภาษณ์ เนื่องจากความเร่งรีบและการต้องการเป็นส่วนตัว

Community-based patient surveys

วิธีนี้เป็นที่นิยมในการประเมินพฤติกรรมของผู้ให้บริการ^[69] สามารถทำได้หลายวิธี เช่น การสัมภาษณ์คนในชุมชนหรือที่มีบทบาทในชุมชน (key informant interviews) โดยการสำรวจตามบ้านที่อยู่อาศัย (household survey) หรือ การสัมภาษณ์เป็นกลุ่ม (focus groups) วิธีนี้เหมาะสำหรับข้อมูลการให้บริการทั่ว ๆ ไป ต่อสถานบริการนั้น ข้อมูลที่ได้สัมพันธ์กับความจำได้ต่อสถานบริการของนั้น เนื่องจากการสำรวจไม่ได้ทำทันทีหลังผู้รับบริการไปใช้บริการ

Review record

เป็นวิธีการวัดโดยการประเมินพฤติกรรมแพทย์จากบันทึกประวัติผู้ป่วย ความเที่ยง (reliability) ของการวัดโดยวิธีการนี้ขึ้นกับความชัดเจน ความแม่นยำ และความสมบูรณ์ของข้อมูล มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการวัดโดยใช้การประเมินเวชระเบียนและวิธีการใช้ผู้ป่วยจำลอง (stimulated patient reporting) คะแนนความสัมพันธ์ที่ได้จะแตกต่างกันขึ้นกับเรื่องที่ต้องการวัด^[70] โดยค่าความสัมพันธ์ที่ได้จะต่ำ ในการประเมินผลการตรวจร่างกาย (0.31) การให้คำแนะนำ (0.22) การบันทึกประวัติผู้ป่วย (0.22) แต่ค่าความสัมพันธ์จะสูงในการประเมินเรื่องการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ (0.64) การให้ยาและการรักษา (0.68)

Standardized patient (SPs)^[71]

เป็นวิธีการวัดโดยใช้ผู้ป่วยจำลอง (คนสุขภาพดีหรือผู้ป่วยจริง) ที่ได้รับการฝึกให้แสดงบทบาทเป็นผู้ป่วย เพื่อเก็บข้อมูลเกี่ยวกับพฤติกรรมปฏิบัติของแพทย์ ความแม่นยำ

(accuracy) ของการวัดโดยวิธีนี้ขึ้นกับความสามารถในการแสดงบทบาทได้อย่างถูกต้องและสมจริง โดยพบความแม่นยำมากถึงร้อยละ 96^[72] ข้อดีของการวัดโดยวิธีนี้คือ ผู้ป่วยจำลองสามารถแสดง บทบาทหรือลักษณะท่าทางภายนอกได้เหมือน ๆ กันทุกครั้ง ส่วนข้อเสีย คือ อาการแสดงทางคลินิก (symptoms) กลุ่มอาการของโรค (syndromes) บางอย่างไม่สามารถทำได้เหมือนผู้ป่วยจริง ดังนั้น การวัดโดยวิธีนี้อาจไม่เหมาะสมกับการวิจัยที่ต้องใช้อาการแสดงทางคลินิก

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

หัวข้อที่กล่าวถึงในระเบียบวิธีวิจัยประกอบด้วย

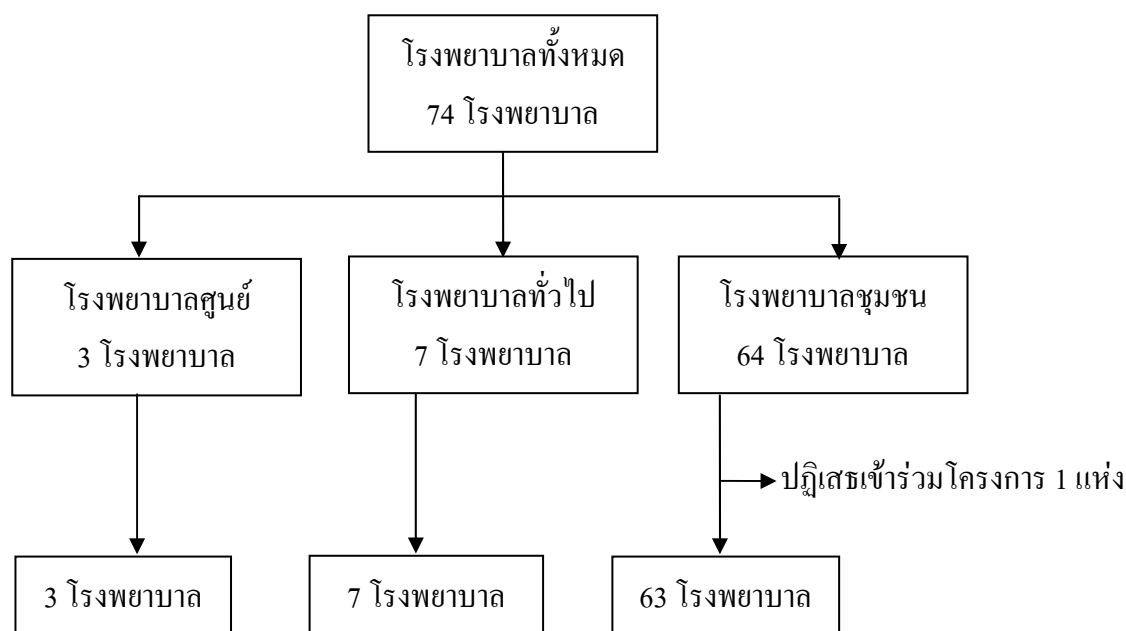
- 3.1 รูปแบบการศึกษา
- 3.2 สถานที่ศึกษาวิจัย
- 3.3 ประชากร
- 3.4 กลุ่มตัวอย่าง
- 3.5 ขนาดตัวอย่าง
- 3.6 ตัวแปร
- 3.7 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย
- 3.8 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย
- 3.9 การตรวจสอบคุณภาพเครื่องมือ
- 3.10 การพิจารณาจริยธรรมการวิจัย
- 3.11 การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

3.1 รูปแบบการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ cross-sectional study

3.2 สถานที่ศึกษาวิจัย

โรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุขทุกโรงพยาบาล ทั้งหมด 74 โรงพยาบาล ใน 7 จังหวัดภาคใต้ตอนล่าง (เขต 12) ได้แก่ จังหวัดตรัง พัทลุง สงขลา สตูล ปัตตานี ยะลา นราธิวาส ซึ่งโรงพยาบาลทั้งหมดแบ่งประเภทตามชนิดของโรงพยาบาลได้ดังรูปที่ 3.1 มีโรงพยาบาล 1 แห่ง ปฏิเสธเข้าร่วมโครงการ ดังนั้นจึงเหลือโรงพยาบาลที่เข้าร่วมการวิจัย 73 โรงพยาบาล



รูปที่ 3.1 ประเภทของโรงพยาบาล

3.3 ประชากร

แพทย์ทุกคนที่รับผิดชอบดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค ณ โรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ทุกโรงพยาบาล ใน 7 จังหวัดภาคใต้ตอนล่าง

3.4 กลุ่มตัวอย่าง

แพทย์ทุกคนที่รับผิดชอบดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค ณ โรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ทุกโรงพยาบาล ทั้งหมด 74 โรงพยาบาล ใน 7 จังหวัดภาคใต้ตอนล่าง ช่วงเก็บข้อมูลระหว่างเดือนมีนาคม 2553 – กรกฎาคม 2553

เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria)

1. แพทย์ที่รับผิดชอบดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค (ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป)

เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

1. แพทย์ที่พิเศษเข้าร่วมโครงการ
2. แพทย์ที่ไม่สามารถติดต่อได้ ในช่วงเวลารวบรวมข้อมูล

3.5 ขนาดตัวอย่าง

การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษารูปแบบการปฏิบัติของแพทย์ในการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส โรค หมายถึงร้อยละของแพทย์ที่ปฏิบัติตามแนวทางของสถาบันต่าง ๆ ดังนั้นการคำนวณขนาดตัวอย่างจึงใช้สูตรคำนวณสำหรับการประมาณค่าสัดส่วน คือ

$$N = Z_{\alpha/2}^2 P(1-P)/d^2$$

N = ขนาดตัวอย่าง (sample size)

P = สัดส่วนของแพทย์ที่ปฏิบัติตามแนวทางของสถาบันต่าง ๆ

d = ความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับ

กำหนดระดับนัยสำคัญ (α) สำหรับการทดสอบสองทางมีค่าเท่ากับ 0.05 สำหรับการศึกษานี้เป็นการศึกษาทางเดียว จึงกำหนด α เป็นครึ่งหนึ่งของการทดสอบสองทางนั่นคือ $\alpha = 0.05$ และ $Z_{0.025} = 1.96$

จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่ายังไม่มีรายงานการวิจัยที่ศึกษาการปฏิบัติของแพทย์ในการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส โรค ดังนั้นเพื่อให้ขนาดตัวอย่างมีขนาดใหญ่ที่สุด จึงกำหนดให้ร้อยละของแพทย์ที่ปฏิบัติตามแนวทางของสถาบันต่าง ๆ (P) มีค่าเท่ากับ 0.5 และกำหนดค่าความคลาดเคลื่อน (d) ที่ยอมรับคิดเป็นร้อยละ 10

$$N = Z_{\alpha/2}^2 P(1-P)/d^2$$

แทนค่า $Z_{\alpha} = 1.96, P = 0.5, d = 0.10$

$$N = (1.96)(1.96) (0.5)(0.5)/ (0.1)(0.1)$$

$$N = 96.04$$

ดังนั้นขนาดตัวอย่างน้อยที่สุดที่ต้องการคือ แพทย์จำนวน 96 คน

อย่างไรก็ตามการใช้วิธีเก็บข้อมูลโดยใช้แบบสอบถามชนิดตอบด้วยตนเองนั้น โดยทั่วไปจะมีอัตราการตอบกลับ (response rate) ของแพทย์ประมาณร้อยละ 61⁷³ หากใช้ข้อมูลอัตราการตอบกลับดังกล่าวข้างต้น ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้เบื้องต้นคือ 96 คน จำเป็นต้องเพิ่มเป็นอย่างน้อย คือ 157 คน ดังนั้นในการศึกษานี้จึงวางแผนส่งแบบสอบถามให้แพทย์ทุกคนที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเลือกตัวอย่างเข้าการศึกษา

3.6 ตัวแปร

3.6.1 ข้อมูลโรงพยาบาล

ตัวแปร	ประเภทตัวแปร	แบบเก็บข้อมูล
ประเภทโรงพยาบาล	categorical variable	A1
จำนวนผู้ป่วยวันโรคทุกประเภทที่รับการรักษา	continuous variable	A2
จำนวนผู้ป่วยวันโรคทุกประเภทที่เกิดภาวะพิษต่อตับ	continuous variable	A3

3.6.2 ข้อมูลทั่วไปของแพทย์

ตัวแปร	ประเภทตัวแปร	แบบเก็บข้อมูล
เพศ	categorical variable	B1
อายุ	continuous variable	B2
สถานที่ปฏิบัติงาน	categorical variable	B3
ความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน	categorical variable	B4
ระยะเวลาที่จบการศึกษาสูงสุด	continuous variable	B5
ระยะเวลาที่ดูแลรักษาผู้ป่วยวันโรค	continuous variable	B6
ประสบการณ์ดูแลรักษาผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยา	categorical variable	B7
ระยะเวลาที่ดูแลผู้ป่วยรายสุดท้ายที่เกิดพิษต่อตับจากยา	categorical variable	B8
การฝึกอบรมเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยวันโรค	categorical variable	B9
การฝึกอบรมที่มีเนื้อหาเกี่ยวกับการดูแลผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวันโรค	categorical variable	B10

ข้อมูลทั่วไปของแพทย์ (ต่อ)

ตัวแปร	ประเภทตัวแปร	แบบเก็บข้อมูล
การรับทราบเกี่ยวกับแนวทาง (guidelines) การจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส	categorical variable	B11
การใช้แนวทางในการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส	categorical variable	B12
แนวทางที่ใช้ในการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส	categorical variable	B13

3.6.3 ข้อมูลเกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส ได้แก่

3.6.3.1 การปฏิบัติก่อนเริ่มการรักษาไวรัส

3.6.3.2 ระหว่างการรักษาไวรัส

3.6.3.3 การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส

3.6.3.4 การปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส

3.6.3.1 การปฏิบัติก่อนเริ่มการรักษาไวรัส

ตัวแปร	ประเภทตัวแปร	แบบเก็บข้อมูล
การพิจารณาตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ตรวจหรือไม่ ทุกรายหรือไม่)	categorical variable	C1, C2
กรณีไม่ได้ตรวจทุกราย ลักษณะผู้ป่วยที่ตรวจ	categorical variable	C3
ในกรณีตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าใดบ้างที่ตรวจ	categorical variable	C4
การพิจารณาตรวจไวรัสตับอักเสบ (ตรวจหรือไม่ ทุกรายหรือไม่)	categorical variable	C5, C6
กรณีไม่ได้ตรวจทุกรายลักษณะผู้ป่วยที่ตรวจไวรัสตับอักเสบ	categorical variable	C7
ค่าทางห้องปฏิบัติการใดที่ตรวจเป็นค่าเริ่มต้นเพื่อบ่งบอกถึงไวรัสตับอักเสบ	categorical variable	C8

3.6.3.2 ระหว่างการรักษาวันโรค

ตัวแปรที่ศึกษา	ประเภทตัวแปร	แบบเก็บข้อมูล
การพูดคุยสอบถามผู้ป่วย เพื่อประเมินภาวะพิษต่อตับ (สอบถามหรือไม่ ทุกรายหรือไม่)	categorical variable	D1
การตรวจติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการที่บ่งบอกการทำงานของตับหรือไม่ (ตรวจหรือไม่ ทุกรายหรือไม่)	categorical variable	D2, D3
กรณีไม่ได้ตรวจทุกราย ลักษณะผู้ป่วยที่ตรวจติดตามทางห้องปฏิบัติการ	categorical variable	D4
ค่าทางห้องปฏิบัติการใดที่ตรวจติดตาม	categorical variable	D5
ความถี่ในการส่งตรวจติดตามทางห้องปฏิบัติการที่บ่งบอกการทำงานของตับ	categorical variable	D6

3.6.2.3 การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวันโรค

ตัวแปรที่ศึกษา	ประเภทตัวแปร	แบบเก็บข้อมูล
เกณฑ์ที่แพทย์ใช้ในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ	categorical variable	E1
อาการทางคลินิกที่บ่งบอกถึงภาวะพิษต่อตับ	categorical variable	E2
การพิจารณาสาเหตุอื่น ๆ เมื่อพบผู้ป่วยสงสัยว่าเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวันโรค	categorical variable	E3
สาเหตุอื่น ๆ ของการเกิดพิษต่อตับที่ค้นหาเพิ่มเติม	categorical variable	E4

3.6.3.4 การปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวันโรค

ตัวแปรที่ศึกษา	ประเภทตัวแปร	แบบเก็บข้อมูล
การพิจารณาหยุดยาต้านวันโรคที่ผู้ป่วยได้รับเมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ	categorical variable	F1
การจัดการระหว่างแพทย์หยุดยาต้านวันโรคเดิม	categorical variable	F2
การพิจารณาให้ยาต้านวันโรคเดิมกลับเข้าไปใหม่	categorical variable	F3
เกณฑ์การให้ยากลับเข้าไปใหม่	categorical variable	F4

การปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส (ต่อ)

ตัวแปรที่ศึกษา	ประเภทตัวแปร	แบบเก็บข้อมูล
วิธีให้ยากลับเข้าไปใหม่	categorical variable	F5
วิธีการให้ยาตัวที่สอง หลังจากที่ให้ยาตัวแรกแล้วไม่ทำให้เกิดอาการผิดปกติ	categorical variable	F6
ลำดับการให้ยากลับเข้าไปใหม่	categorical variable	F7
กรณีให้ Z กลับเข้าไปใหม่ ได้พิจารณาให้กลับเข้าไปในผู้ป่วยทุกรายหรือไม่	categorical variable	F8

3.7 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูล โดยมี 2 ขั้นตอนดังนี้

3.7.1 ขั้นเตรียมการ

1. ส่งหนังสือจากศูนย์ไวรัส โรคที่ 12 ประกอบด้วยโครงการวิจัย พร้อมหนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยโรงพยาบาล (ภาคผนวก ง) ถึงผู้อำนวยการโรงพยาบาลต่าง ๆ เพื่อขออนุญาตในการดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูล โดยชี้แจงวัตถุประสงค์ของการวิจัยและรายละเอียดการวิจัย
2. ส่งโครงการวิจัยยื่นต่อคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคนกระทรวงสาธารณสุขเพื่อพิจารณาด้านจริยธรรม
3. สํารวจจำนวนและรายชื่อแพทย์ที่ดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัส โรคทุกคน จากเจ้าหน้าที่คลินิกไวรัสทุกโรงพยาบาล และขอความร่วมมือในการติดตามส่งแบบสอบถามกลับคืนยังผู้วิจัย

3.7.2 ขั้นดำเนินการ

1. ผู้วิจัยส่งแบบสอบถามชุดที่ 1 และแบบสอบถามชุดที่ 2 โดยจัดส่งทางไปรษณีย์ไปยังเจ้าหน้าที่คลินิกไวรัสของโรงพยาบาลทั้งหมด โดยในช่องแบบสอบถามที่จัดส่งถึงกลุ่มตัวอย่าง ประกอบด้วยคำอธิบายโครงการวิจัยสำหรับเจ้าหน้าที่คลินิกไวรัส (ภาคผนวก จ) เอกสารแนะนำโครงการวิจัยสำหรับแพทย์ผู้ตอบแบบสอบถาม (ภาคผนวก ฉ) รวมทั้งซองจดหมายติดแสตมป์ (ไปรษณีย์ลงทะเบียน) ที่เจ้าหน้าที่ส่งถึงผู้วิจัยแนบไปด้วย

2. หลังส่งแบบสอบถามแล้ว 1 สัปดาห์ผู้วิจัยได้ติดตามทางโทรศัพท์เพื่อยืนยันว่าแบบสอบถามได้กระจายไปยังแพทย์กลุ่มตัวอย่างแล้วทุกคน

3. หลังจากโทรศัพท์ยืนยันแบบสอบถามแล้วเป็นเวลา 2 สัปดาห์ หากมีแบบสอบถามบางส่วนยังไม่ได้รับกลับคืน ผู้วิจัยติดตามแบบสอบถาม โดยติดตามทางโทรศัพท์ทั้งหมด 4 ครั้ง การติดตามในครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 แต่ละครั้งห่างกัน 2 สัปดาห์ ส่วนการติดตามครั้งที่ 3 และครั้งที่ 4 แต่ละครั้งห่างกัน 1 เดือน รวมระยะเวลาในการเก็บรวบรวมข้อมูลทั้งสิ้นประมาณ 3 เดือน หลังจากโทรศัพท์ยืนยันแบบสอบถาม

4. หลังได้รับแบบสอบถามกลับคืน ผู้วิจัยตรวจสอบความสมบูรณ์ของแบบสอบถามทั้งหมด โดยแบบสอบถามชุดที่ 1 ส่งไปยังเจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรคทั้งหมด 73 โรงพยาบาล ได้กลับคืนมา 61 โรงพยาบาล และแบบสอบถามชุดที่ 2 ส่งไปยังแพทย์กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 269 คน ใน 73 โรงพยาบาล (มี 1 โรงพยาบาล ปฏิเสธเข้าร่วมโครงการวิจัย) ได้แบบสอบถามกลับคืนมาทั้งสิ้น 204 ฉบับ

3.8 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือในการเก็บรวบรวมข้อมูล ประกอบด้วยแบบสอบถาม 2 ชุด คือ

3.8.1 แบบสอบถามชุดที่ 1

1. เป็นแบบสอบถามข้อมูลโรงพยาบาล (ภาคผนวก ข) มีลักษณะเป็นคำถามปลายเปิด ให้ตอบจำนวน 3 ข้อ คือ ประเภทโรงพยาบาล จำนวนผู้ป่วยวัณโรคทุกประเภทที่รับการรักษา ปีงบประมาณ 2552 จำนวนผู้ป่วยวัณโรคทุกประเภทที่เกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ปีงบประมาณ 2552

2. ผู้รับผิดชอบตอบแบบสอบถาม คือ เจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรคที่เป็นผู้รับผิดชอบจัดทำทะเบียนผู้ป่วยวัณโรค (TB 03)

3.8.2 แบบสอบถามชุดที่ 2

1. เป็นแบบสอบถามเกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (ภาคผนวก ข) แบ่งเป็น 2 ส่วน คือ คำถามข้อมูลส่วนบุคคล และคำถามเกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค มีลักษณะเป็นทั้งคำถามปลายเปิดและคำถามแบบเลือกตอบ

2. ผู้รับผิดชอบตอบแบบสอบถาม คือแพทย์ที่เป็นกลุ่มตัวอย่าง

3.9 การตรวจสอบคุณภาพเครื่องมือ

การทดสอบความตรงของเนื้อหา (Face validity) และภาษาที่ใช้ของแบบสอบถาม ทำโดยผู้เชี่ยวชาญที่มีความรู้ความสามารถและมีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยวัณโรค จำนวน 3 ท่าน ตรวจสอบ ประกอบด้วย แพทย์อายุรกรรมโรคปอด จำนวน 2 ท่าน และแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป ที่มีประสบการณ์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค 1 ท่าน หลังจากตรวจสอบความตรงของเนื้อหาแล้ว ได้ปรับปรุงแบบสอบถามตามคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ และทดสอบแบบสอบถามที่ปรับปรุงแล้ว โดยเก็บข้อมูลจากแพทย์ที่ไม่ได้เป็นกลุ่มตัวอย่างจำนวน 12 ท่าน จากนั้นได้ปรับปรุงแบบสอบถาม ให้มีความชัดเจนอีกครั้ง ก่อนส่งแบบสอบถามไปยังแพทย์ที่เป็นกลุ่มตัวอย่าง

3.10 การพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาและได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการ
พิจารณาศึกษาวิจัยในคน กระทรวงสาธารณสุข (ภาคผนวก ฉ)

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

1. ส่งรายละเอียดโครงการวิจัยไปยังผู้อำนวยการโรงพยาบาลต่าง ๆ หากโรงพยาบาลยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้อำนวยการโรงพยาบาลเป็นผู้ลงนามเป็นลายลักษณ์อักษรในหนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยของโรงพยาบาล
2. แนบคำชี้แจงขอความร่วมมือในการวิจัย ไปพร้อมกับแบบสอบถามชุดที่ 1 และแบบสอบถามชุดที่ 2 โดยชี้แจงให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยได้ทราบว่าผู้เข้าร่วมการวิจัยสามารถปฏิเสธการตอบแบบสอบถามครั้งนี้ได้ โดยไม่มีผลกระทบต่อตัวผู้เข้าร่วมวิจัยแต่อย่างใด ข้อมูลที่ได้จากแบบสอบถามจะถูกเก็บเป็นความลับ จะไม่ระบุชื่อเจ้าหน้าที่ผู้ให้ข้อมูล และหากมีการนำเสนอผลการวิจัยจะนำเสนอในลักษณะของกลุ่มหรือภาพรวมของการศึกษาเท่านั้น
3. หลังจากเสร็จสิ้นการดำเนินโครงการจะทำลายเอกสารแบบเก็บข้อมูลภายในระยะเวลา 6 เดือน

3.11 การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

1. ขั้นตอนการบันทึกข้อมูลและตรวจสอบความถูกต้องของการบันทึกข้อมูล ใช้โปรแกรม Epidata version 3.1

2. การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม STATA version 7.0 โดยสถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) โดยมีรายละเอียดคือ ตัวแปรเชิงปริมาณวิเคราะห์ผลในรูป ค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ค่ามัธยฐาน (median) และพิสัย (range) ตัวแปรเชิงคุณภาพวิเคราะห์ผลในรูป สัดส่วนหรือร้อยละ

บทที่ 4

ผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาการปฏิบัติของแพทย์ในการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค โดยมีวัตถุประสงค์หลัก คือ เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค และศึกษาการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการเมื่อพบผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค วัตถุประสงค์รอง คือ เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะพิษต่อตับก่อนผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรค และศึกษาการปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะพิษต่อตับระหว่างผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรค กลุ่มตัวอย่าง คือ แพทย์ที่รับผิดชอบดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค (ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป) จาก 74 โรงพยาบาล ในเขตจังหวัดภาคใต้ตอนล่าง โดยนำเสนอรายละเอียดผลการวิจัย ดังนี้

4.1 ข้อมูลโรงพยาบาล

4.2 ลักษณะของแพทย์

4.2.1 ลักษณะทั่วไปของแพทย์

4.2.2 ประสบการณ์การทำงานในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค

4.2.3 ประสบการณ์การอบรมที่เกี่ยวกับการรักษาวัณโรค

4.2.4 การรับทราบของแพทย์เกี่ยวกับแนวทาง (guidelines) การจัดการภาวะพิษต่อตับ

จากยาต้านวัณโรค

4.3 การปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

4.3.1 การปฏิบัติก่อนการรักษาวัณโรค

4.3.2 การปฏิบัติระหว่างการรักษาวัณโรค

4.3.3 การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

4.3.3.1 การพิจารณาสาเหตุอื่น เมื่อสงสัยผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ

4.3.3.2 เกณฑ์ที่ใช้วินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ

4.3.3.3 รูปแบบค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้วินิจฉัย

4.3.3.4 เกณฑ์ค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้วินิจฉัย

4.3.4 การปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

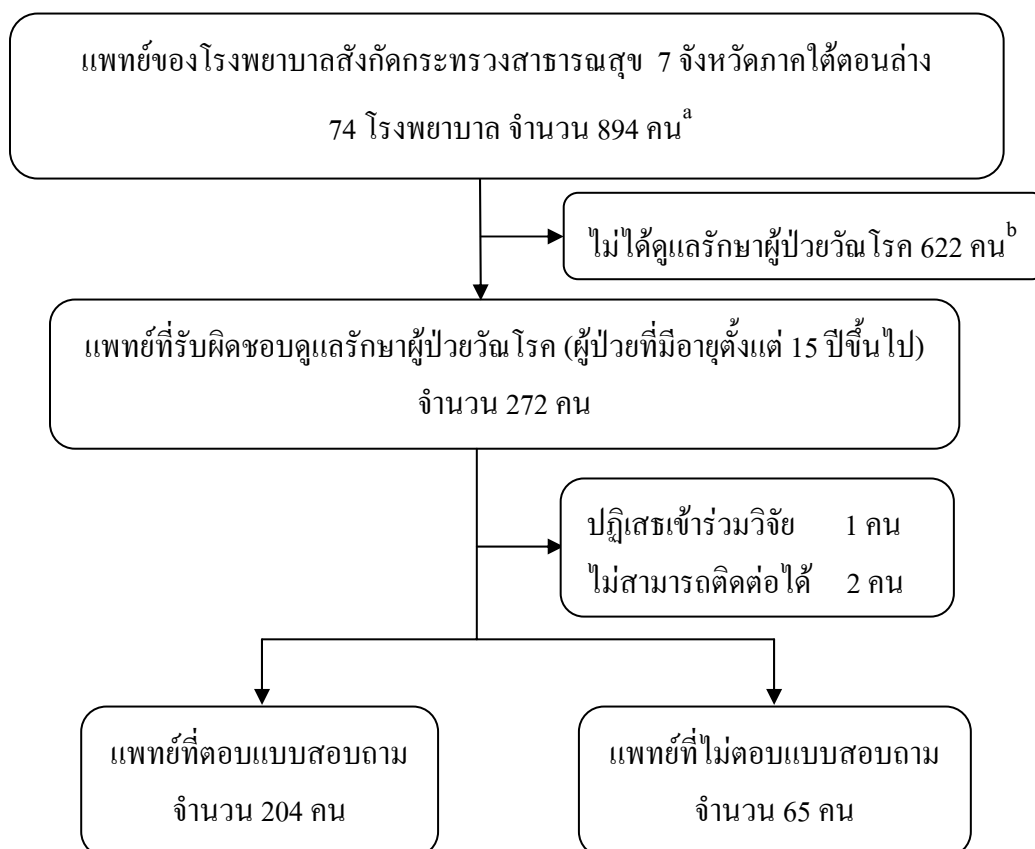
4.3.4.1 การปฏิบัติเมื่อพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

4.3.4.2 การพิจารณาให้ยาด้านวัคซีนโรคเดิมกลับเข้าไปใหม่

4.3.4.3 วิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ (Re-challenge)

4.3.4.4 ลำดับการให้ยากลับเข้าไปใหม่

กลุ่มตัวอย่างของการศึกษานี้ คือ แพทย์ทุกคนที่รับผิดชอบดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค (ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป) ณ โรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ทั้งหมด 74 โรงพยาบาล ใน 7 จังหวัดภาคใต้ตอนล่าง โดยแพทย์จำนวน 272 คน มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์คัดเข้า ในจำนวนนี้มีแพทย์ 1 คน ปฏิเสธเข้าร่วมวิจัย และแพทย์ 2 คน ไม่สามารถติดต่อได้ (รูปที่ 4.1) จึงเหลือแพทย์ที่ได้รับแบบสอบถามจำนวน 269 คน ซึ่งมีแพทย์ 204 คน ตอบแบบสอบถาม คิดเป็นอัตราการตอบกลับ (response rate) ร้อยละ 75.8 ในจำนวนแพทย์ 65 คน ที่ไม่ตอบแบบสอบถาม



^a สืบค้นจากฐานข้อมูลการจัดสรรบุคลากรทางการแพทย์ด้วยภูมิศาสตร์สารสนเทศ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข (GIS)

เว็บไซต์ http://203.157.240.14/gis/report/pop_officer.php

^b สอบถามข้อมูลเพิ่มเติมจากเจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรคของแต่ละโรงพยาบาล

รูปที่ 4.1 กลุ่มตัวอย่าง

มีเพียง 53 คน ที่มีข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะของแพทย์ และเมื่อเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างแพทย์ที่ตอบแบบสอบถาม (Respondent) และแพทย์ที่ไม่ตอบแบบสอบถาม (Non-respondent) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของลักษณะแพทย์ทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่ อายุเฉลี่ย เพศ สถานที่ปฏิบัติงาน และความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน (ตารางที่ 4.1)

ตารางที่ 4.1 ลักษณะของแพทย์ที่ตอบแบบสอบถาม และแพทย์ที่ไม่ตอบแบบสอบถาม

	Respondents (n = 204) จำนวน (ร้อยละ)	Non-respondents (n = 53) จำนวน (ร้อยละ)	P-value
อายุเฉลี่ย (ปี)	32.5	34.1	0.1683 ^a
เพศชาย	111 (54.4)	37 (69.8)	0.106 ^b
สถานที่ปฏิบัติงาน			0.629 ^b
โรงพยาบาลชุมชน	171 (83.8)	43 (81.1)	
โรงพยาบาลศูนย์	18 (8.8)	4 (7.6)	
โรงพยาบาลทั่วไป	15 (7.4)	6 (11.3)	
ความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน			0.681 ^b
เวชปฏิบัติทั่วไป	156 (76.5)	38 (71.7)	
อายุรกรรมทั่วไป	29 (14.2)	11 (20.7)	
อายุรกรรมโรคปอด	1 (0.5)	0 (0.0)	
อายุรกรรมสาขาอื่น ๆ	3 (1.5)	0 (0.0)	
เวชศาสตร์ครอบครัว	6 (2.9)	3 (5.7)	
สาขาอื่น ๆ	8 (3.9)	1 (1.9)	

^a Student's t-test

^b Chi-square test

4.1 ข้อมูลโรงพยาบาล (ตารางที่ 4.2)

จากการสำรวจข้อมูลโรงพยาบาลทั้ง 73 โรงพยาบาล และจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่รับการรักษา ได้แบบสอบถามกลับคืนมา จำนวน 61 โรงพยาบาล ค่าเฉลี่ยจำนวนผู้ป่วยวัณโรคทุกประเภทที่รับการรักษา (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) คือ 65.4 (65.6) รายต่อปี พิสัย 9-332 รายต่อปี และค่าเฉลี่ยจำนวนผู้ป่วยทุกประเภทที่เกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) 3.1 (6.6) รายต่อปี พิสัย 0 – 45 รายต่อปี

ตารางที่ 4.2 ข้อมูลโรงพยาบาล

ข้อมูล	ค่าสถิติ
ประเภทโรงพยาบาล, จำนวน (ร้อยละ)	
โรงพยาบาลศูนย์	4 (5.5)
โรงพยาบาลทั่วไป	5 (6.9)
โรงพยาบาลชุมชน	52 (71.2)
ไม่ตอบ	12 (16.4)
จำนวนผู้ป่วยวัณโรคต่อปี, ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) [พิสัย]	
ผู้ป่วยใหม่ (new)	51.3 (48.0) [5 - 264]
ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ (relapse)	2.2 (2.8) [0 - 13]
รับโอน (transfer)	2.4 (3.9) [0 - 17]
ผู้ป่วยรักษาซ้ำหลังจากล้มเหลว (treatment after failure)	0.7 (1.5) [0 - 9]
ผู้ป่วยรักษาซ้ำหลังจากขาดยา (treatment after default)	1.6 (2.2) [0 - 9]
รวมผู้ป่วยทุกประเภท ^a	65.4 (65.6) [9 - 332]
จำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดภาวะพิษต่อตับต่อปี ^b , ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) [พิสัย]	3.1 (6.6) [0 - 45]

^a n = 61

^b n = 58

4.2 ลักษณะของแพทย์

4.2.1 ลักษณะทั่วไปของแพทย์ (ตารางที่ 4.3)

แพทย์กลุ่มตัวอย่างเป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง คือเพศชาย ร้อยละ 54.4 ส่วนใหญ่มีอายุไม่เกิน 30 ปี (ร้อยละ 53.4) โดยอายุเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) คือ 32.5 (7.7) ปี แพทย์ร้อยละ 83.8 ปฏิบัติงานในโรงพยาบาลชุมชน รองลงมาคือ โรงพยาบาลศูนย์ และโรงพยาบาลทั่วไป ตามลำดับ ส่วนใหญ่เป็นแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป (ร้อยละ 76.5) รองลงมาคือแพทย์สาขาอายุรกรรม (ร้อยละ 16.2) และแพทย์สาขาอื่น ๆ (ร้อยละ 8.0) ได้แก่ สูตินรีแพทย์ ศัลยแพทย์ กุมารแพทย์ เป็นต้น ระยะเวลาปฏิบัติงานตั้งแต่สำเร็จการศึกษาสูงสุดคือ ระหว่าง 1 ปี ถึง 27 ปี ค่าเฉลี่ยระยะเวลาปฏิบัติงานตั้งแต่สำเร็จการศึกษาสูงสุด (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) คือ 6.5 (6.2) ปี โดยแพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 45.6) มีระยะเวลาปฏิบัติงานตั้งแต่สำเร็จการศึกษาสูงสุดไม่เกิน 3 ปี

ตารางที่ 4.3 ลักษณะทั่วไปของแพทย์ (n = 204)

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	111 (54.4)
หญิง	90 (44.1)
ไม่ตอบ	3 (1.5)
อายุ (ปี)	
≤ 30	109 (53.4)
>30-40	55 (27.0)
>40-50	28 (13.7)
>50-60	7 (3.4)
ไม่ตอบ	5 (2.5)
(ค่าเฉลี่ย = 32.5, ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 7.7, พิสัย = 24-56)	
สถานที่ปฏิบัติงาน	
โรงพยาบาลชุมชน	171 (83.8)
โรงพยาบาลศูนย์	18 (8.8)
โรงพยาบาลทั่วไป	15 (7.4)

ตารางที่ 4.3 (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
ความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน	
เวชปฏิบัติทั่วไป	156 (76.5)
อายุรกรรม	33 (16.2)
อายุรกรรมทั่วไป	29 (14.2)
อายุรกรรมโรคปอด	1 (0.5)
อายุรกรรมสาขาอื่น ๆ	3 (1.5)
เวชศาสตร์ครอบครัว	6 (2.9)
สาขาอื่น ๆ	8 (3.9)
ไม่ตอบ	1 (0.5)
ระยะเวลาปฏิบัติงานตั้งแต่สำเร็จการศึกษาสูงสุด (ปี)	
≤ 3	93 (45.6)
>3-5	32 (15.7)
>5-10	28 (13.7)
>10-20	36 (17.6)
>20-30	10 (4.9)
ไม่ตอบ	5 (2.5)

(ค่าเฉลี่ย = 6.5, ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 6.2, พิสัย = 1-27)

4.2.2 ประสิทธิภาพการทำงานในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค (ตารางที่ 4.4)

แพทย์ร้อยละ 43.6 มีประสิทธิภาพในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคไม่เกิน 3 ปี โดยมีระยะเวลาในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค ตั้งแต่ 0 ถึง 29 ปี ซึ่งในจำนวนนี้พบว่าแพทย์ร้อยละ 78.4 มีประสิทธิภาพดูแลรักษาผู้ป่วยเกิดพิษต่อดับ และแพทย์ร้อยละ 53.7 ได้ดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรคในช่วงระยะเวลาไม่เกิน 6 เดือนที่ผ่านมา รองลงมาคืออยู่ในช่วง 6-12 เดือน และมากกว่า 1 ปี ซึ่งมีสัดส่วนใกล้เคียงกันคือ ร้อยละ 23.1 และร้อยละ 21.9 ตามลำดับ

ตารางที่ 4.4 ข้อมูลของแพทย์เกี่ยวกับประสิทธิภาพการทำงานในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
ระยะเวลาในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค ^a (ปี)	
≤ 3	89 (43.6)
>3-5	23 (11.3)
>5-10	35 (17.1)
>10-20	32 (15.7)
>20- 30	11 (5.4)
ไม่ตอบ	14 (6.9)
(ค่าเฉลี่ย = 6.7, ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 6.5, พิสัย = 0-29)	
มีประสบการณ์ดูแลรักษาผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ^a	
มี	160 (78.4)
ไม่มี	41 (20.1)
ไม่ตอบ	3 (1.5)
ระยะเวลาในการดูแลผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรครายสุดท้าย ^b	
≤6 เดือน	86 (53.7)
>6-12 เดือน	37 (23.1)
>12 เดือน	35 (21.9)
อื่น ๆ	2 (1.3)

^a n = 204

^b n = 160

4.2.3 ประสิทธิภาพการอบรมที่เกี่ยวข้องกับการรักษาวัณโรค (ตารางที่ 4.5)

มีแพทย์เพียง 80 คน (ร้อยละ 39.2) เคยได้รับการอบรมเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค ในจำนวนนี้ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 67.5) ได้รับการอบรมเพียง 1 ครั้ง โดยแพทย์ร้อยละ 50 เข้ารับการอบรมจากศูนย์วัณโรค รองลงมาคือ สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข (ร้อยละ 17.5) ส่วนสถาบันอื่น ๆ ที่มีแพทย์เข้ารับการอบรม (ร้อยละ 20.0) ได้แก่ โรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์ โรงพยาบาลพัทลุง โรงพยาบาลตรัง เป็นต้น ในจำนวนนี้มีแพทย์เพียง

56 คน (ร้อยละ 70.0) เท่านั้น ได้รับการอบรมที่มีเนื้อหาเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับ จากยาด้านวัณโรค

ตารางที่ 4.5 ข้อมูลของแพทย์เกี่ยวกับการอบรมที่เกี่ยวข้องกับวัณโรค

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
การอบรมเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค ^a	
เคยฝึกอบรม	80 (39.2)
ไม่เคยฝึกอบรม	123 (60.3)
ไม่ตอบ	1 (0.5)
จำนวนครั้งของการอบรม ^b	
1 ครั้ง	54 (67.5)
2 ครั้ง	13 (16.2)
3 ครั้ง	7 (8.8)
4 ครั้ง	2 (2.5)
ไม่ตอบ	4 (5.0)
สถาบันที่แพทย์เข้ารับการอบรม ^b	
ศูนย์วัณโรค	40 (50.0)
สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข	14 (17.5)
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	12 (15.0)
สมาคมอูรเวชช์แห่งประเทศไทย	7 (8.8)
คณะแพทยศาสตร์ รามาธิบดี	3 (3.8)
คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล	2 (2.5)
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	1 (1.3)
อื่น ๆ	16 (20.0)
การอบรมมีเนื้อหาเกี่ยวข้องกับการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับ จากยาด้านวัณโรค ^b	
ใช่	56 (70.0)
ไม่ใช่	23 (28.8)
ไม่ตอบ	1 (1.2)

^a n = 204, ^b n = 80

4.2.4 การรับทราบของแพทย์เกี่ยวกับแนวทาง (guidelines) การจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (ตารางที่ 4.6)

แพทย์ 149 คน (ร้อยละ 73.0) ทราบว่ามีแนวทางที่แนะนำเกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ในจำนวนนี้มีแพทย์ 128 คน (ร้อยละ 85.9) ได้นำคำแนะนำจากแนวทางดังกล่าวมาใช้รักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษต่อตับ แพทย์ส่วนใหญ่นิยมใช้แนวทางของประเทศไทย โดยแพทย์ 104 คน (ร้อยละ 81.3) ใช้แนวทางจากสำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ปี พ.ศ. 2552 รองลงมาคือ แพทย์ร้อยละ 34.4 ใช้แนวทางจากสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย สำหรับแนวทางจากต่างประเทศที่แพทย์นิยมใช้มากที่สุด คือ แนวทางจากองค์การอนามัยโลก ปี ค.ศ. 2003 (ร้อยละ 8.6) รองลงมาคือ แนวทางจากสมาคมโรคทรวงอกประเทศสหรัฐอเมริกา (American Thoracic Society; ATS) ปี ค.ศ. 2006 (ร้อยละ 7.8)

ตารางที่ 4.6 การรับทราบของแพทย์เกี่ยวกับแนวทางจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
การรับทราบเกี่ยวกับแนวทางจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ^a	
ไม่ตอบ	1 (0.5)
ไม่ทราบ	54 (26.5)
ทราบ	149 (73.0)
การใช้แนวทางในการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ^b	
ไม่ตอบ	1 (0.7)
ไม่ใช้	20 (13.4)
ใช้แนวทาง (guidelines) จากสถาบัน	128 (85.9)
สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ปี พ.ศ. 2552	104 (81.3)
สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย	44 (34.4)
World Health Organization (WHO) ปี ค.ศ. 2003	11 (8.6)
American Thoracic Society (ATS) ปี ค.ศ. 2006	10 (7.8)
The US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ปี ค.ศ. 2003	4 (3.1)

ตารางที่ 4.6 (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society (BTS) ปี ค.ศ. 1998	1 (0.8)
Task Force of ERS, WHO and the Europe Region of IUATLD (ERS) ปี ค.ศ. 1999	0 (0.0)

^a n = 204

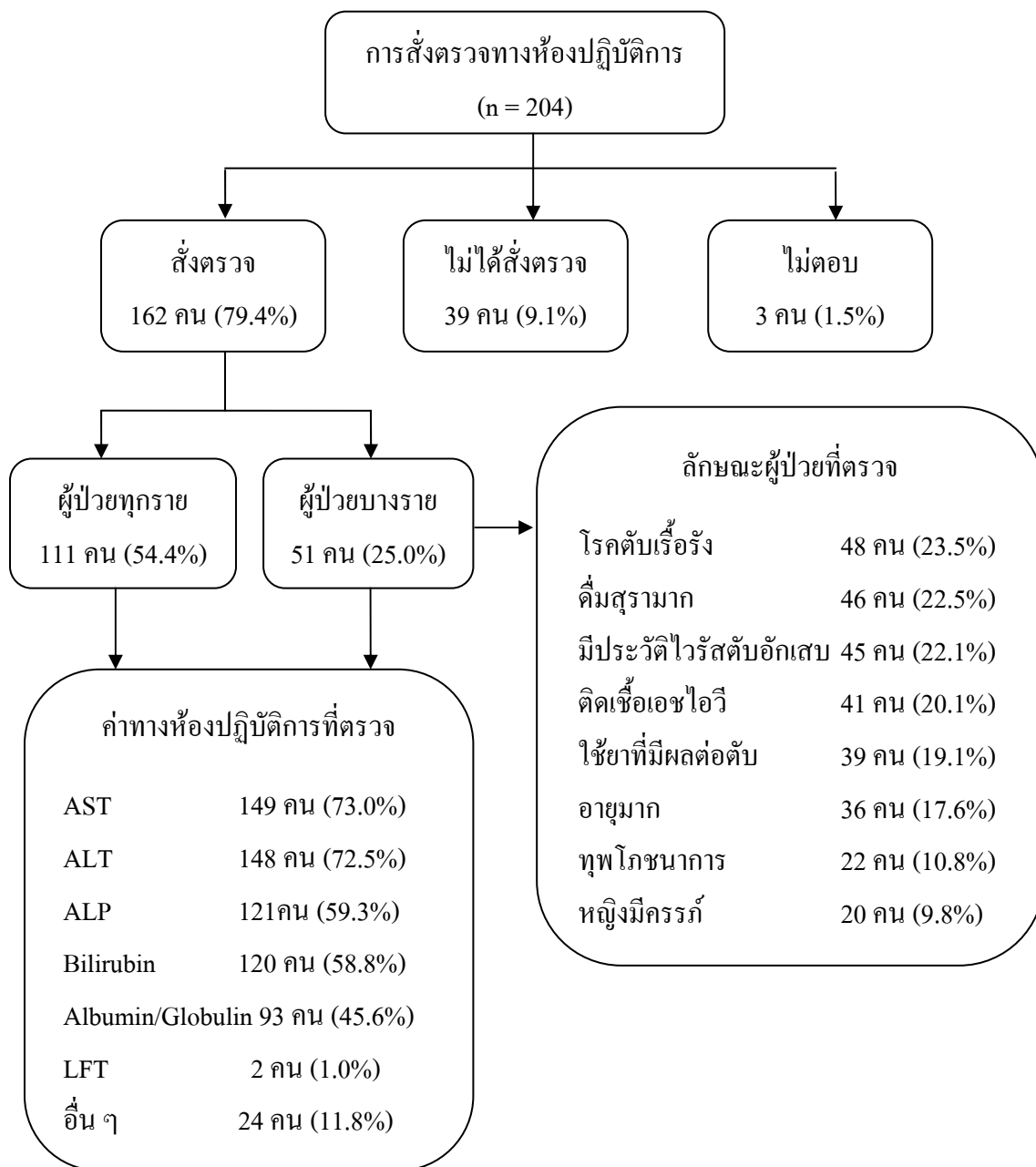
^b n = 149

4.3 การปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค

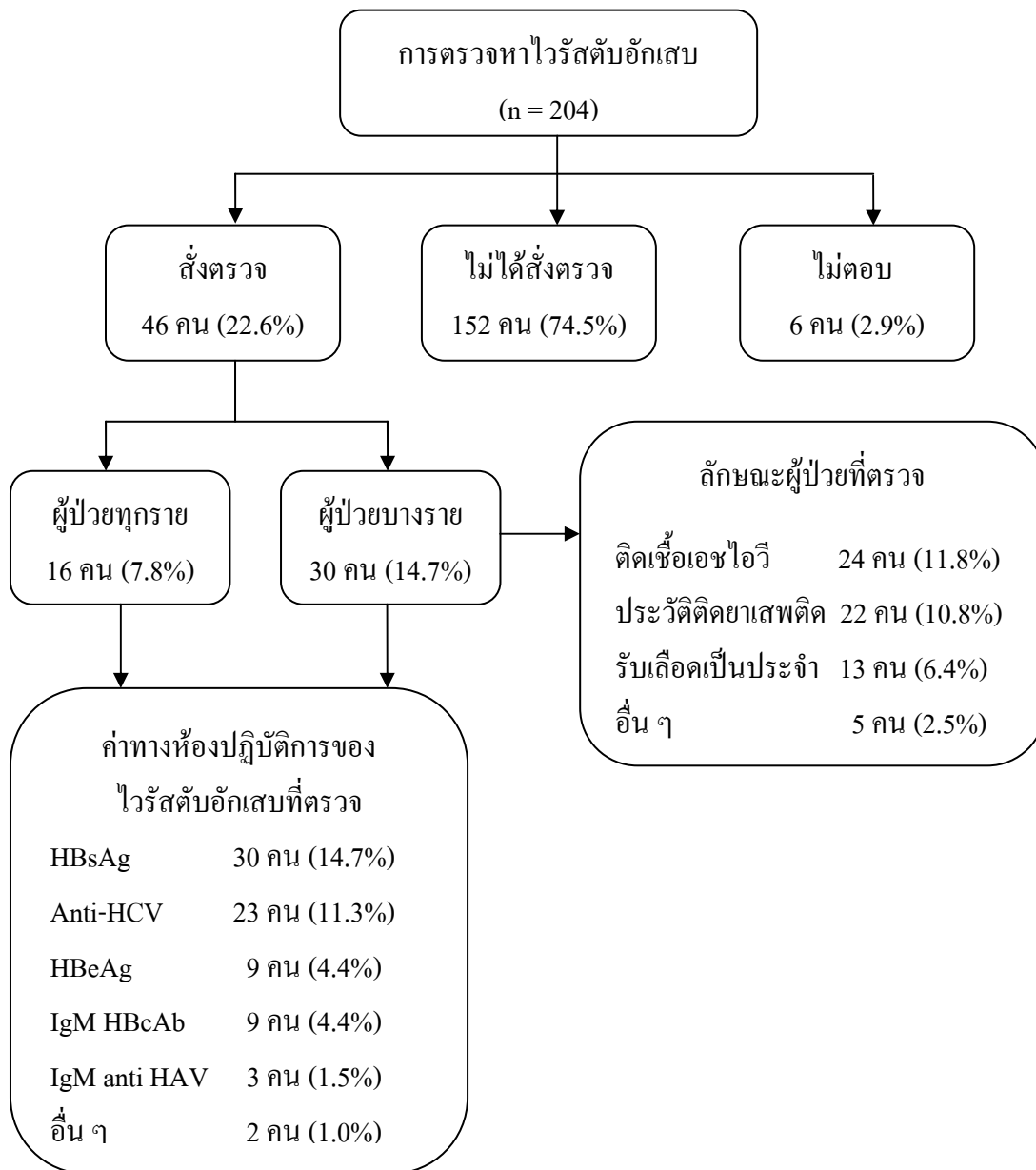
4.3.1 การปฏิบัติก่อนการรักษาไวรัสโรค

การปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค ก่อนเริ่มต้นการรักษา พบว่า แพทย์ 162 คน (ร้อยละ 79.4) ได้ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยแพทย์ร้อยละ 54.4 ส่งตรวจในผู้ป่วยทุกราย สำหรับกรณีที่แพทย์ไม่ได้ส่งตรวจทุกรายนั้น พบว่าลักษณะของผู้ป่วยที่แพทย์ส่งตรวจได้แก่ ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง (ร้อยละ 23.5) ผู้ป่วยดื่มสุรามาก (ร้อยละ 22.5) ผู้ป่วยมีประวัติไวรัสตับอักเสบ (ร้อยละ 22.1) ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี (ร้อยละ 20.1) เป็นต้น (รูปที่ 4.2) โดยค่าทางห้องปฏิบัติการที่แพทย์ส่งตรวจเป็นค่าพื้นฐาน ได้แก่ AST (ร้อยละ 73.0), ALT (ร้อยละ 72.5), ALP (ร้อยละ 59.3), bilirubin (ร้อยละ 58.8) และ albumin/globulin (ร้อยละ 45.6) เป็นต้น ส่วนค่าทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ (ร้อยละ 11.8) ได้แก่ Blood Urea Nitrogen (BUN), Creatinine (Cr), Complete Blood Count (CBC), Anti-HIV เป็นต้น สำหรับการส่งตรวจเลือดเพื่อหาไวรัสตับอักเสบก่อนการรักษา พบว่า แพทย์ 46 คน (ร้อยละ 22.6) ส่งตรวจค่าดังกล่าว (รูปที่ 4.3) โดยแพทย์ร้อยละ 7.8 ตรวจในผู้ป่วยทุกราย และแพทย์ร้อยละ 14.7 ตรวจในผู้ป่วยบางราย ในกลุ่มแพทย์ที่ส่งตรวจไวรัสตับอักเสบนี้อีก แพทย์ส่วนใหญ่จะส่งตรวจค่า HBsAg (ร้อยละ 14.7) และ Anti-HCV (ร้อยละ 11.3)

รูปที่ 4.2 การปฏิบัติของแพทย์ในการสั่งตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มการรักษา



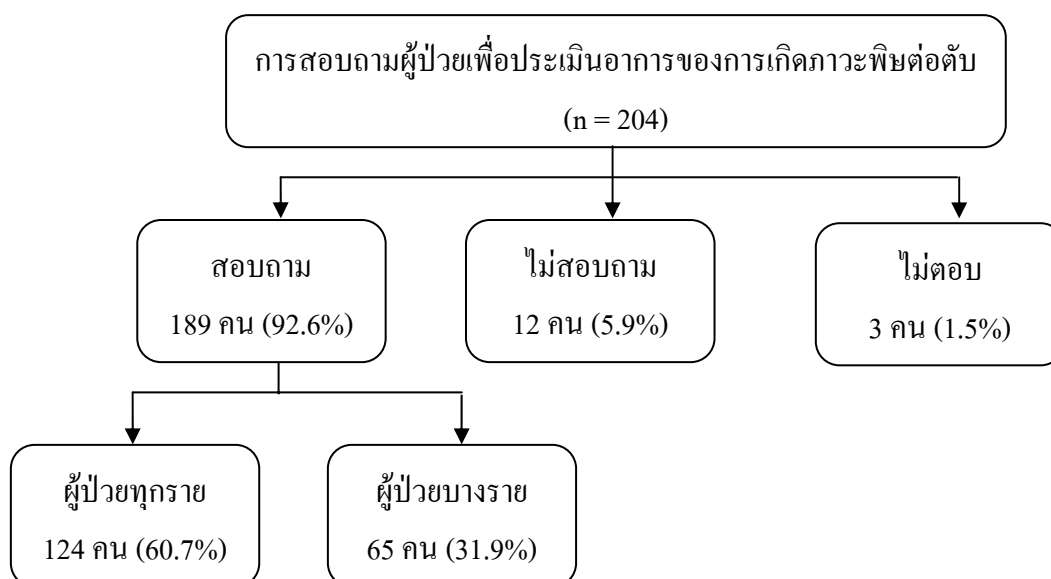
รูปที่ 4.3 การปฏิบัติของแพทย์ในการสั่งตรวจหาไวรัสตับอักเสบก่อนเริ่มการรักษา



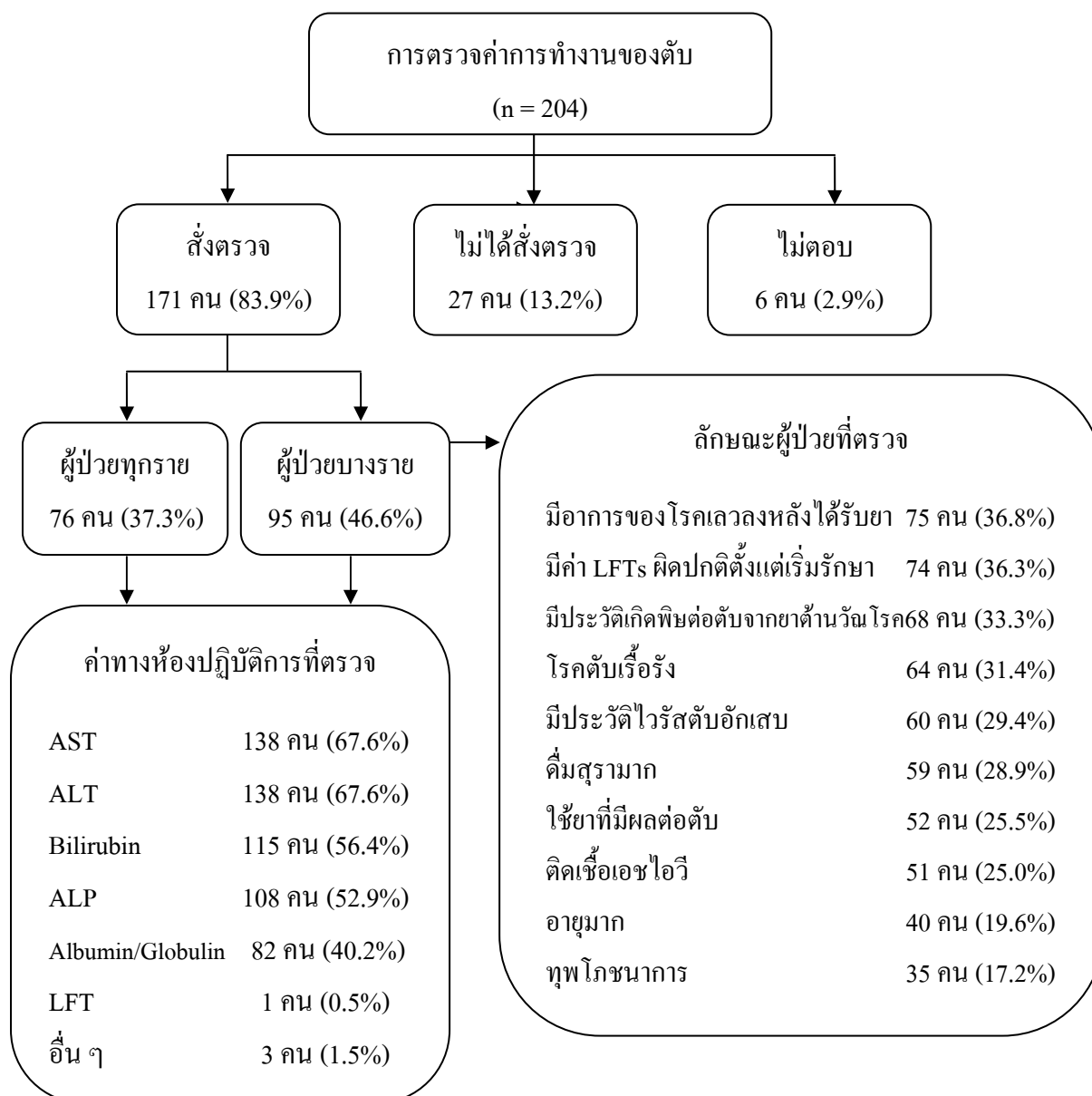
4.3.2 การปฏิบัติระหว่างการรักษาวัณโรค

การปฏิบัติของแพทย์เพื่อติดตามเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ระหว่างผู้ป่วยกำลังได้รับยานั้น พบว่า แพทย์จำนวน 189 คน (ร้อยละ 92.6) ได้พูดคุยสอบถามผู้ป่วย เกี่ยวกับอาการผิดปกติที่อาจบ่งชี้ถึงภาวะพิษต่อตับจากยา (รูปที่ 4.4) โดยแพทย์ร้อยละ 60.7 ได้พูดคุยสอบถามผู้ป่วยทุกคน และแพทย์ร้อยละ 31.9 พุดคุยกับผู้ป่วยบางคน ระหว่างที่ผู้ป่วยกำลังได้รับยาพบว่า แพทย์สังตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการร้อยละ 83.9 (รูปที่ 4.5) โดยแพทย์ร้อยละ 37.3 สังตรวจในผู้ป่วยทุกราย กรณีที่แพทย์ไม่ได้สังตรวจทุกรายนั้นพบว่า ลักษณะผู้ป่วยที่แพทย์สังตรวจ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการเลวลงหลังได้รับยา (ร้อยละ 36.8) เช่น ตัวเหลือง ตาเหลือง คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย ผู้ป่วยที่มีค่าทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับผิดปกติตั้งแต่เริ่มการรักษา (ร้อยละ 36.3) โรคตับเรื้อรัง (ร้อยละ 31.4) ผู้ป่วยมีประวัติไวรัสตับอักเสบ (ร้อยละ 29.4) เป็นต้น โดยค่าทางห้องปฏิบัติการที่แพทย์นิยมสังตรวจมากที่สุด คือ AST (ร้อยละ 67.6) และ ALT (ร้อยละ 67.6) รองลงมาคือ bilirubin (ร้อยละ 56.4) และ ALP (ร้อยละ 52.9) ตามลำดับ ส่วนความถี่ในการสังตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามภาวะพิษต่อตับนั้นพบว่า มีหลายรูปแบบด้วยกัน โดยรูปแบบที่พบคือ สังตรวจค่าดังกล่าวทุก 2 สัปดาห์ ภายใน 2 เดือนแรก (ร้อยละ 18.1) รองลงมาคือ สังตรวจทุก 4-8 สัปดาห์ (ร้อยละ 15.2) และสังตรวจเมื่อผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกของภาวะพิษต่อตับเท่านั้น (ร้อยละ 8.8) (รูปที่ 4.6)

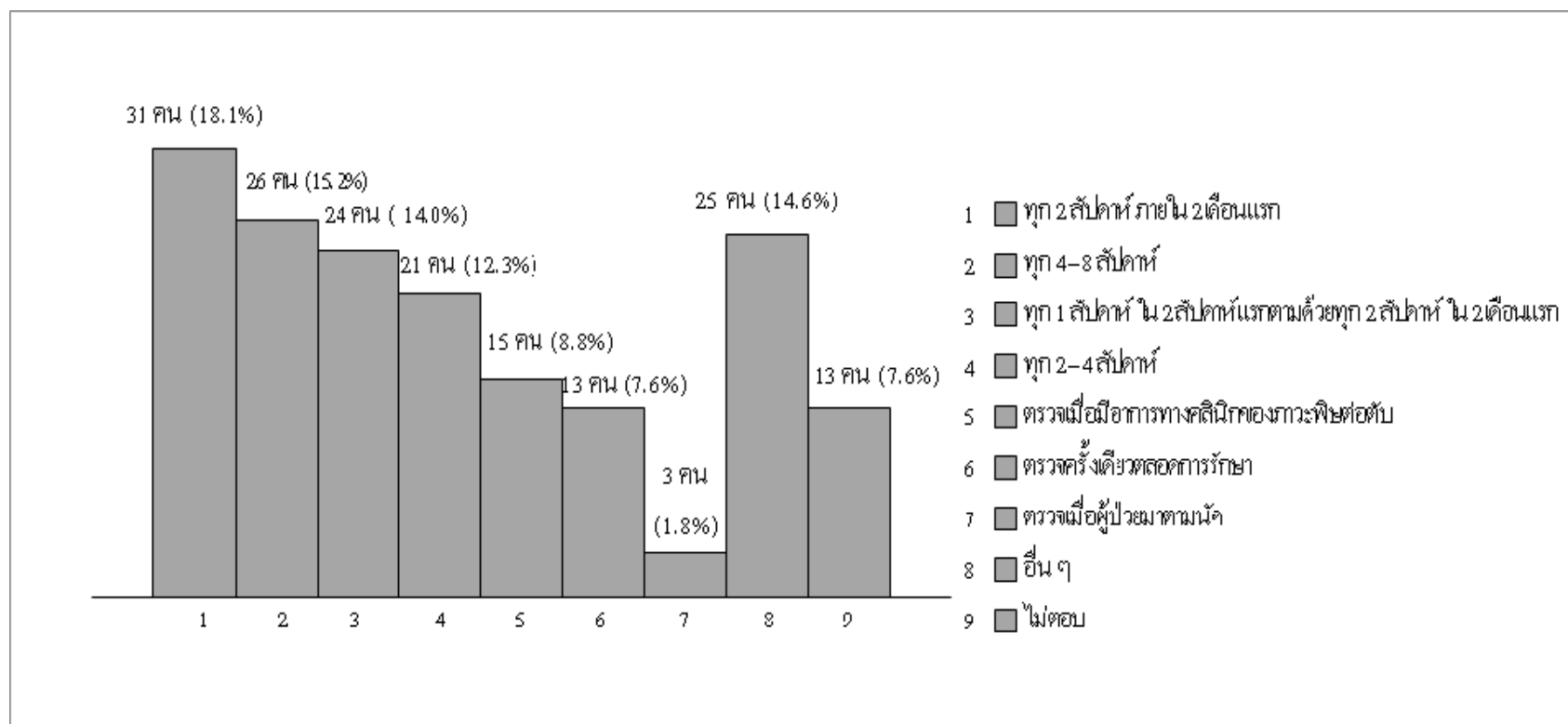
รูปที่ 4.4 การปฏิบัติของแพทย์โดยการสอบถามผู้ป่วยเพื่อประเมินอาการของการเกิดภาวะพิษต่อตับระหว่างการรักษา



รูปที่ 4.5 การปฏิบัติของแพทย์ในการสั่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของตับ ระหว่างการรักษา



รูปที่ 4.6 ความถี่ในการตั้งตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของตับระหว่างการรักษา



ผลการศึกษาที่สำคัญเกี่ยวกับปฏิบัติของแพทย์ก่อนการรักษาวัณโรค และระหว่าง
การรักษาวัณโรค แสดงดังตารางที่ 4.7

ตารางที่ 4.7 สรุปผลการการศึกษาที่สำคัญเกี่ยวกับปฏิบัติของแพทย์ก่อนการรักษาวัณโรค และ
ระหว่างการรักษาวัณโรค

ข้อมูล	ร้อยละ การปฏิบัติ	Guidelines	
		แนวทางการดำเนินงาน วัณโรคแห่งชาติ 2552	ATS 2006
การตรวจการทำงานของตับก่อน เริ่มการรักษา	79.4	-	✓
การตรวจหาไวรัสตับอักเสบก่อน เริ่มการรักษา	22.6	-	✓
การสอบถามเพื่อประเมินอาการภาวะ พิษต่อตับระหว่างการรักษา	92.6	-	✓
การตรวจการทำงานของตับ ระหว่างการรักษา	83.9	-	✓

หมายเหตุ: - หมายถึง ไม่ได้กล่าวถึง
✓ หมายถึง แนะนำให้ปฏิบัติ

4.3.3 การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

การสอบถามการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับแบ่งเป็น 4 ประเด็น
ดังนี้

- 4.3.3.1 การพิจารณาสาเหตุอื่น เมื่อสงสัยผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ
- 4.3.3.2 เกณฑ์ที่ใช้วินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ
- 4.3.3.3 รูปแบบค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้วินิจฉัย
- 4.3.3.4 เกณฑ์ค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้วินิจฉัย

4.3.3.1 การพิจารณาสาเหตุอื่น เมื่อสงสัยผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ (ตารางที่ 4.8)

เมื่อพบผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค แพทย์ร้อยละ 91.2 จะพิจารณาหาสาเหตุอื่น ๆ ด้วย โดยสาเหตุอื่นที่แพทย์นึกถึง ได้แก่ ไวรัสตับอักเสบ โรคตับเรื้อรัง คั่งสุรามาก ยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย เป็นต้น

ตารางที่ 4.8 การพิจารณาเกี่ยวกับสาเหตุอื่น เมื่อสงสัยผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
การพิจารณาเกี่ยวกับสาเหตุอื่น เมื่อสงสัยผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ ^a	
ไม่ตอบ	2 (1.0)
ไม่พิจารณา	16 (7.8)
พิจารณา	186 (91.2)
ไวรัสตับอักเสบ	167 (89.8)
โรคตับเรื้อรัง	163 (87.6)
คั่งสุรามาก	162 (87.1)
ยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย	158 (85.0)
ติดเชื้อเอชไอวี	122 (65.6)
อื่น ๆ	6 (3.3)

^a n = 204

4.3.3.2 เกณฑ์ที่ใช้วินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ (ตารางที่ 4.9)

แพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 98.0) วินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค โดยใช้ อาการทางคลินิกร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาการทางคลินิกที่ใช้พิจารณามากที่สุด (ร้อยละ 99.5) ได้แก่ อาการตัวเหลือง ตาเหลือง ส่วนค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการวินิจฉัย ได้แก่ AST (ร้อยละ 94.5) และ ALT (ร้อยละ 89.5) แต่มีแพทย์บางส่วนพิจารณาค่า bilirubin (ร้อยละ 43.5) และ ALP (ร้อยละ 22.5)

ตารางที่ 4.9 เกณฑ์ที่แพทย์ใช้วินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
เกณฑ์ที่แพทย์ใช้ในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ ^a	
ใช้อาการทางคลินิกร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	200 (98.0)
ใช้อาการทางคลินิกเท่านั้น	2 (1.0)
ไม่ตอบ	2 (1.0)
อาการทางคลินิกที่ใช้พิจารณาภาวะพิษต่อตับ ^b	
ตัวเหลือง ตาเหลือง	201 (99.5)
คลื่นไส้ อาเจียน	183 (90.6)
อ่อนเพลียมาก	162 (80.2)
เบื่ออาหาร	156 (77.2)
ปวดท้อง	123 (60.9)
อื่น ๆ (ไข้สูง, ปัสสาวะเข้มข้น, แน่นชายโครงขวา)	7 (3.5)
ค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการวินิจฉัย ^c	
AST	189 (94.5)
ALT	179 (89.5)
Bilirubin	87 (43.5)
ALP	45 (22.5)

^a n = 204, ^b n = 202, ^c n = 200

4.3.3.3 รูปแบบค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้วินิจฉัย (ตารางที่ 4.10)

แพทย์ 8 คน (ร้อยละ 4.0) ไม่ตอบคำถามเกี่ยวกับรูปแบบค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ มีแพทย์ 1 คน ตอบว่าใช้ liver function test (LFT) ในการวินิจฉัย สำหรับรูปแบบค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้วินิจฉัยของแพทย์อีก 191 คน แบ่งออกเป็น 4 รูปแบบคือ แบบที่ 1 ใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการ 1 ชนิดเท่านั้น, แบบที่ 2 ใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการชนิดใดชนิดหนึ่ง, แบบที่ 3 ใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการร่วมกันอย่างน้อย 2 ชนิด และแบบที่ 4 ใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการร่วมกันอย่างน้อย 3 ชนิด แพทย์ส่วนใหญ่ร้อยละ 31.5 เลือกใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการร่วมกันอย่างน้อย 3 ชนิด คือ ใช้ค่า AST ร่วมกับ ALT ร่วมกับ bilirubin โดยอาจพิจารณาค่า ALP ร่วมด้วยหรือไม่

ก็ได้ รองลงมาคือ แพทย์ร้อยละ 23.5 ใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการร่วมกันอย่างน้อย 2 ชนิด คือใช้ค่า AST ร่วมกับ ALT ร่วมกับ ALP โดยอาจพิจารณาค่า bilirubin ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้

4.3.3.4 เกณฑ์ค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้วินิจฉัย

สำหรับเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยพบว่า ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกร่วมกับด้วย แพทย์ส่วนใหญ่ร้อยละ 69.1 ใช้ค่า AST มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิักคบน และร้อยละ 67.1 ใช้ค่า ALT มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิักคบน กรณีไม่มีอาการทางคลินิกของตับอักเสบร่วมด้วย แพทย์ส่วนใหญ่ร้อยละ 57.9 ใช้ค่า AST มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิักคบน และร้อยละ 54.4 ใช้ค่า ALT มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิักคบน (ตารางที่ 4.11) ส่วนค่า bilirubin พบว่าแพทย์ร้อยละ 31.8 ใช้ค่า มากกว่า 2 เท่าของของค่าปกติพิักคบน (ตารางที่ 4.12)

การสรุปผลการศึกษาที่สำคัญเกี่ยวกับการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค แสดงดังตารางที่ 4.13

ตารางที่ 4.10 รูปแบบค่าทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส โรค (n = 200)

แบบที่	รูปแบบ	AST	ALT	bilirubin	ALP	จำนวน (ร้อยละ)	
1	ใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการ 1 ชนิดเท่านั้น	AST อย่างเดียว	+			10 (5.0)	
		ALT อย่างเดียว	+			2 (1.0)	
2	ใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการชนิดใดชนิดหนึ่ง	AST หรือ ALT	±	±		18 (9.0)	
		AST หรือ ALT หรือ ALP หรือ Bilirubin	±	±	±	±	10 (5.0)
		AST หรือ ALT หรือ Bilirubin	±	±	±	±	5 (2.5)
		AST หรือ ALT หรือ ALP	±	±		±	3 (1.5)
		AST หรือ Bilirubin	±		±		2 (1.0)
3	ใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการร่วมกัน อย่างน้อย 2 ชนิด	AST และ ALT โดยอาจพิจารณาค่า bilirubin ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้	+	+	±		47 (23.5)
4	ใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการร่วมกัน อย่างน้อย 3 ชนิด	AST และ ALT และ bilirubin โดยอาจ พิจารณาค่า ALP ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้	+	+	+	±	63 (31.5)
		AST และ ALT และ ALP โดยอาจพิจารณาค่า bilirubin ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้	+	+	±	+	30 (15.0)
		AST และ ALT และ ALP และ Bilirubin	+	+	+	+	1 (0.5)

หมายเหตุ: + หมายถึง ใช้ค่าการทดสอบนั้นในการวินิจฉัย

± หมายถึง อาจพิจารณาค่านั้นร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้

ตารางที่ 4.11 ระดับ AST และ ALT ที่ใช้เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
(แบ่งตามการพิจารณาอาการทางคลินิก)

	AST	จำนวน (ร้อยละ)	ALT	จำนวน (ร้อยละ)
กรณีมีอาการทางคลินิก	≤ 3 xULN	41 (23.0)	≤ 3 xULN	41 (25.0)
ของตับอักเสบร่วมด้วย	> 3 xULN	123 (69.1)	> 3 xULN	110 (67.1)
	> 4 xULN	14 (7.9)	> 4 xULN	13 (7.9)
กรณีไม่มีอาการทาง	≤ 3 xULN	11 (6.9)	≤ 3 xULN	11 (7.5)
คลินิกของตับอักเสบ ร่วมด้วย	$> 3-5$ xULN	54 (34.0)	$> 3-5$ xULN	55 (37.4)
	> 5 xULN	92 (57.9)	> 5 xULN	80 (54.4)
	> 10 xULN	2 (1.2)	> 10 xULN	1 (0.7)

ตารางที่ 4.12 ระดับ bilirubin ที่ใช้เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ระดับ bilirubin	จำนวน (ร้อยละ)
> 1 xULN	7 (12.3)
> 1.5 xULN	1 (1.8)
> 2 xULN	18 (31.8)
> 3 xULN	17 (29.8)
> 5 xULN	14 (24.6)

ตารางที่ 4.13 สรุปผลการศึกษาที่สำคัญเกี่ยวกับการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส

ข้อมูล	ร้อยละ การปฏิบัติ	Guidelines	
		แนวทางการดำเนินงาน วันโรคแห่งชาติ 2552	ATS 2006
การพิจารณาสาเหตุอื่น นอกเหนือจากยา ต้านไวรัส โรค เมื่อสงสัยผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ	91.2	-	✓
เกณฑ์ที่แพทย์ใช้วินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส			
ใช้อาการทางคลินิกร่วมกับ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	98.0	-	✓
ใช้อาการทางคลินิกเท่านั้น	1.0	✓	-
รูปแบบค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้วินิจฉัย			
ใช้ค่า AST อย่างเดียว	5.0	✓	-
ใช้ค่า ALT อย่างเดียว	1.0	-	✓
ใช้ค่า AST หรือ ALT	9.0	-	-
ใช้ค่า AST และ ALT โดยอาจพิจารณาค่า bilirubin ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้	23.5	-	-
ใช้ค่า AST และ ALT และ bilirubin โดย อาจพิจารณาค่า ALP ร่วมด้วยหรือไม่ก็ ได้	31.5	-	-
เกณฑ์ค่า AST/ ALT ที่ใช้วินิจฉัย			
กรณีมีอาการทางคลินิกของตับอักเสบร่วมด้วย			
ใช้ค่า AST > 3 xULN	69.1	-	-
ใช้ค่า ALT > 3 xULN	67.1	-	✓
กรณีไม่มีอาการทางคลินิกของตับอักเสบร่วมด้วย			
ใช้ค่า AST > 5 xULN	57.9	✓	-
ใช้ค่า ALT > 5 xULN	54.4	-	✓
เกณฑ์ค่า bilirubin ที่ใช้วินิจฉัย			
ใช้ค่า bilirubin > 2 xULN	31.8	-	-

หมายเหตุ: - หมายถึง ไม่ได้กล่าวถึง

✓ หมายถึง แนะนำให้ปฏิบัติ

4.3.4 การปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

การสอบถามการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคนั้น ผู้วิจัยได้สมมติให้แพทย์พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษต่อตับในขณะที่ได้รับยาต้านวัณโรคสูตร CAT I (2HRZE/4HR) โดยผู้ป่วยดังกล่าวไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงอื่น ๆ ร่วมด้วย โดยสอบถามแพทย์ใน 4 ประเด็น ดังนี้

4.3.4.1 การปฏิบัติเมื่อพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

4.3.4.2 การพิจารณาให้ยาต้านวัณโรคเดิมกลับเข้าไปใหม่

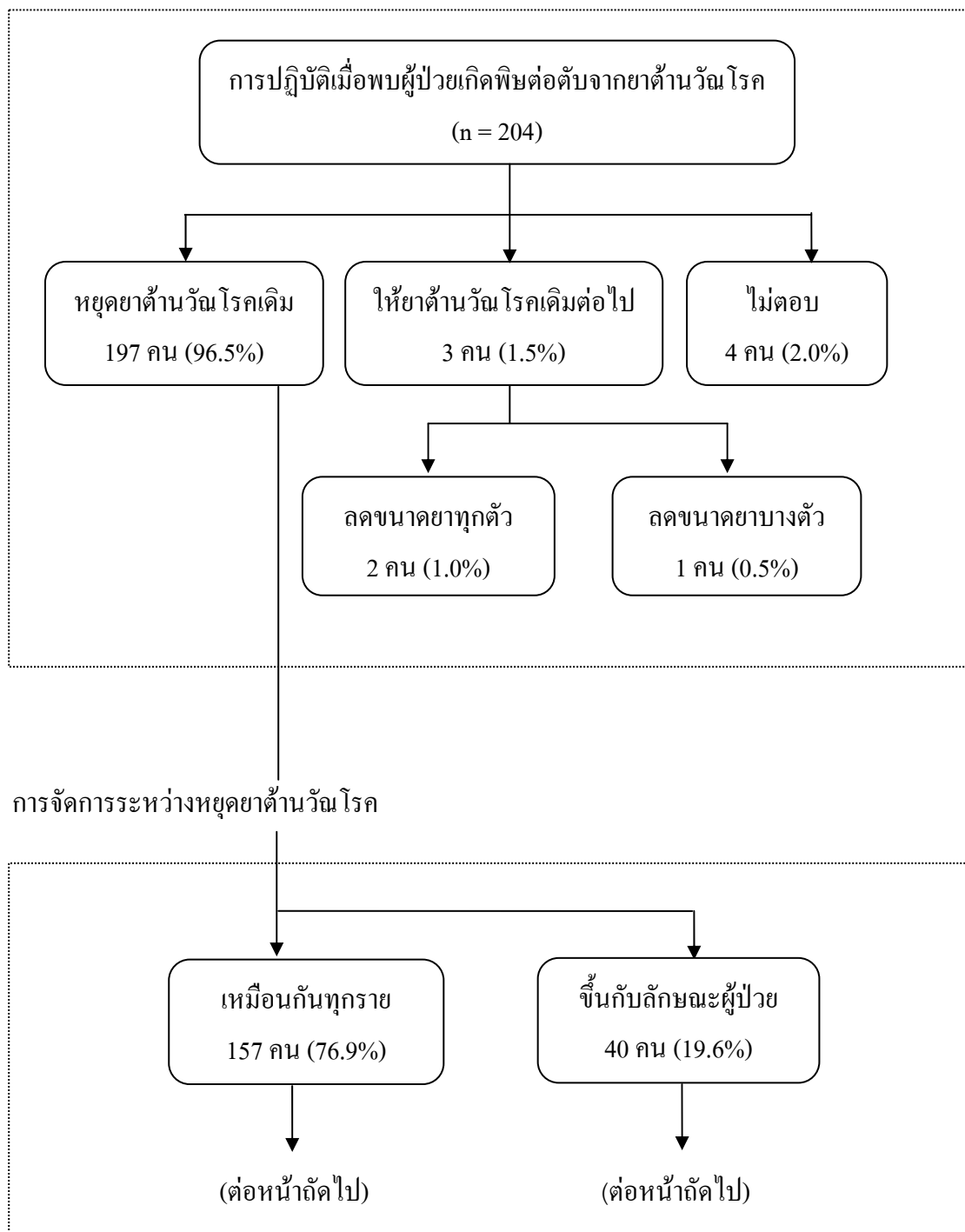
4.3.4.3 วิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ (Re-challenge)

4.3.4.4 ลำดับการให้ยากลับเข้าไปใหม่

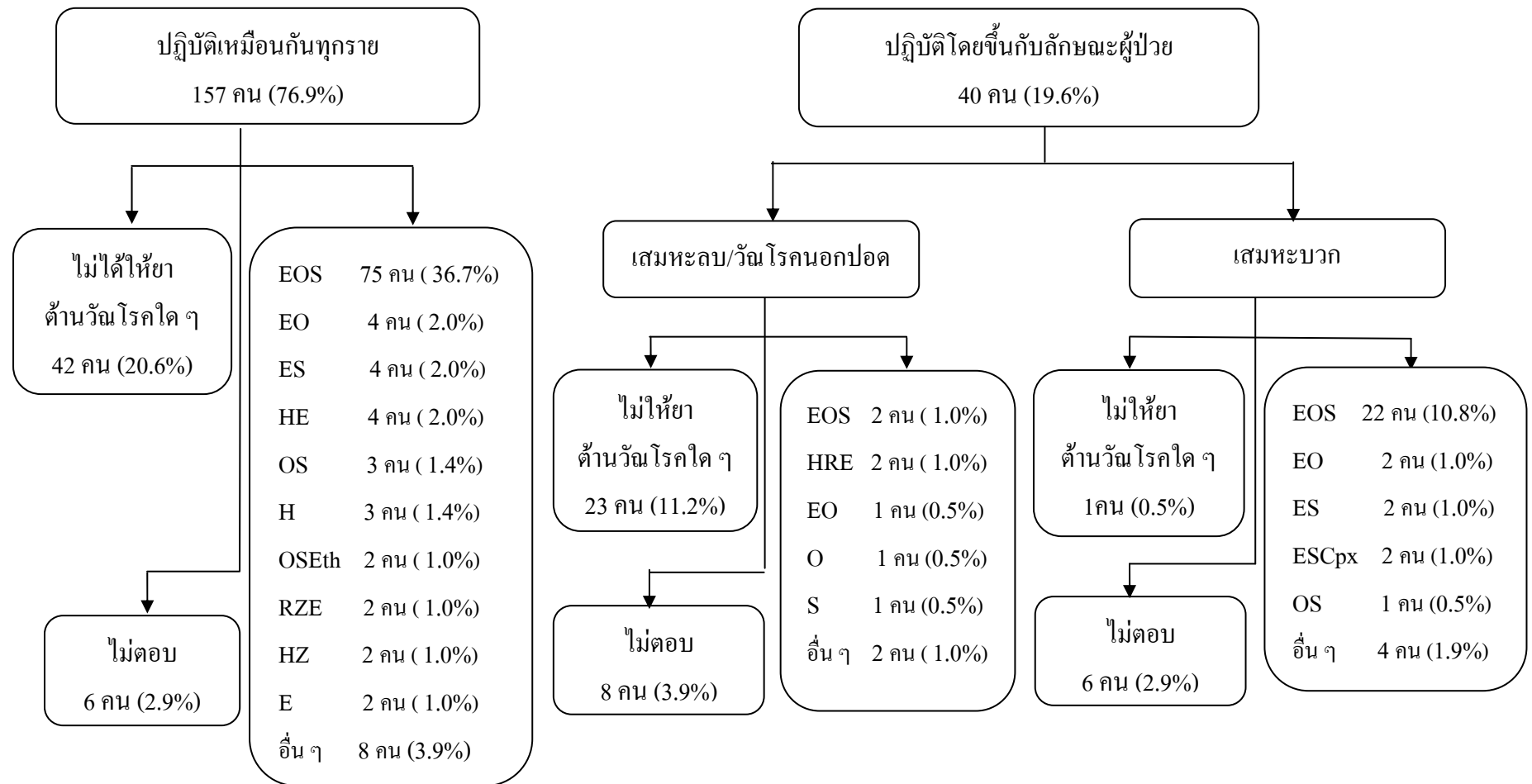
4.3.4.1 การปฏิบัติเมื่อพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (รูปที่ 4.7)

การปฏิบัติเมื่อพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค พบว่าแพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 96.5) หยุดยาต้านวัณโรคเดิม (โดยอาจจะการหยุดยาต้านวัณโรคทุกตัว หรือหยุดยาต้านวัณโรคบางตัว) และมีแพทย์ 3 คน (ร้อยละ 1.5) ให้ยาต้านวัณโรคเดิมต่อไป โดยการลดขนาดยาทุกตัว หรือลดขนาดยาบางตัว ส่วนการจัดการระหว่างที่แพทย์หยุดยาต้านวัณโรคเดิมนั้นมี 2 ลักษณะคือ แพทย์ส่วนใหญ่จะจัดการเหมือนกันในผู้ป่วยทุกราย (ร้อยละ 76.9) และแพทย์ส่วนน้อย (ร้อยละ 19.6) จะจัดการตามลักษณะของผู้ป่วย (ผู้ป่วยเสมหะลบ/นอกปอด หรือผู้ป่วยเสมหะบวก) ในกรณี ที่จัดการเหมือนกันในผู้ป่วยทุกรายนั้น พบว่าแพทย์ร้อยละ 36.7 ให้ยา E, O, S รองลงมาคือ ไม่ได้ ให้ยาต้านวัณโรคตัวใด ๆ (ร้อยละ 20.1) และมีแพทย์บางส่วนร้อยละ 2.0 ให้ยา E, O ยา E, S และยา H, E ในกรณีที่จัดการโดยขึ้นกับลักษณะผู้ป่วยนั้นพบว่าในผู้ป่วยเสมหะลบ/วัณโรคนอกปอด แพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 11.2) ไม่ได้ให้ยาต้านวัณโรคใด ๆ และในผู้ป่วยเสมหะบวก แพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 10.8) ให้ยา E, O, S

รูปที่ 4.7 การปฏิบัติเมื่อพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส



รูปที่ 4.7 (ต่อ)



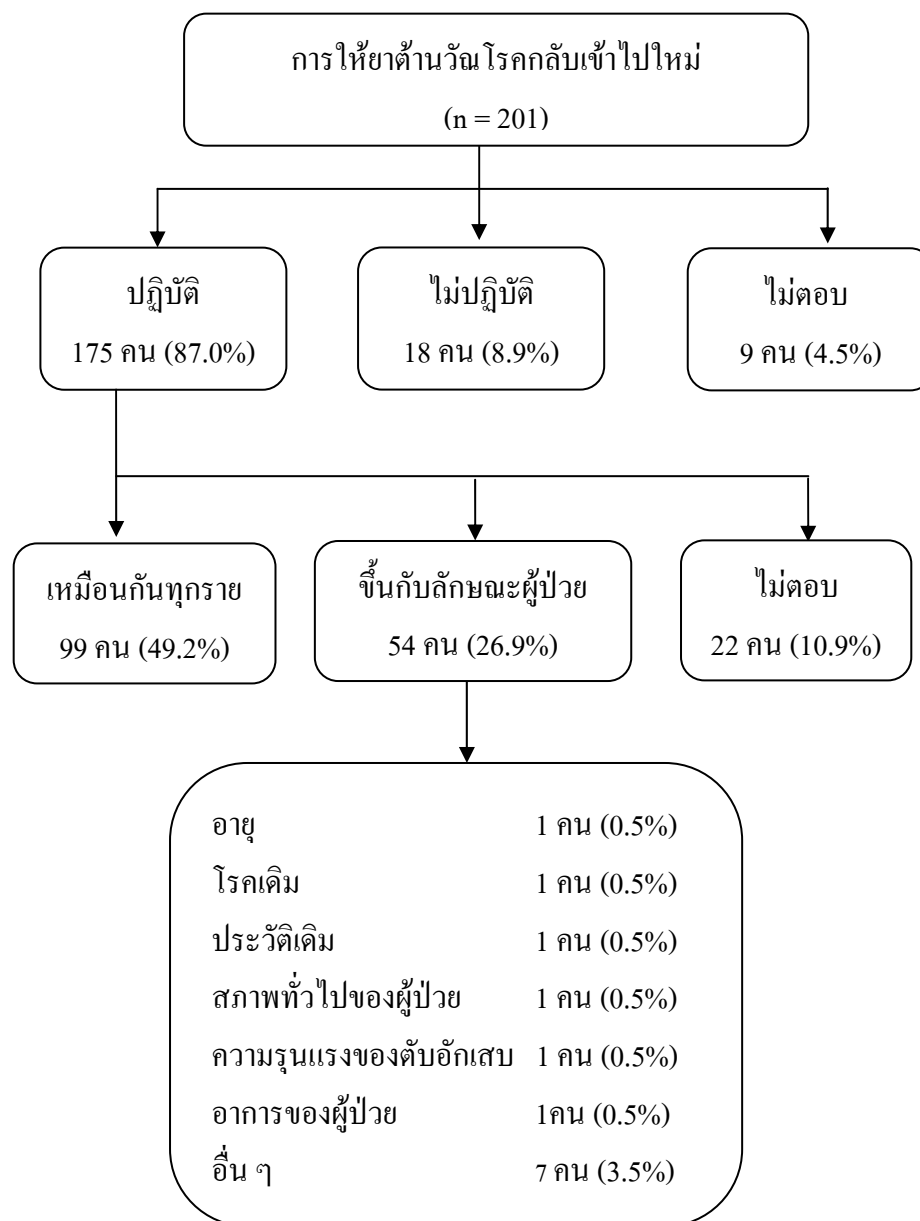
หมายเหตุ: O = Ofloxacin, Eth = Ethionamide, Cpx = Ciprofloxacin

4.3.4.2 การพิจารณาให้ยาต้านวัณโรคเดิมกลับเข้าไปใหม่ (ในกรณีที่จัดการเบื้องต้น โดยหยุดยาต้านวัณโรค)

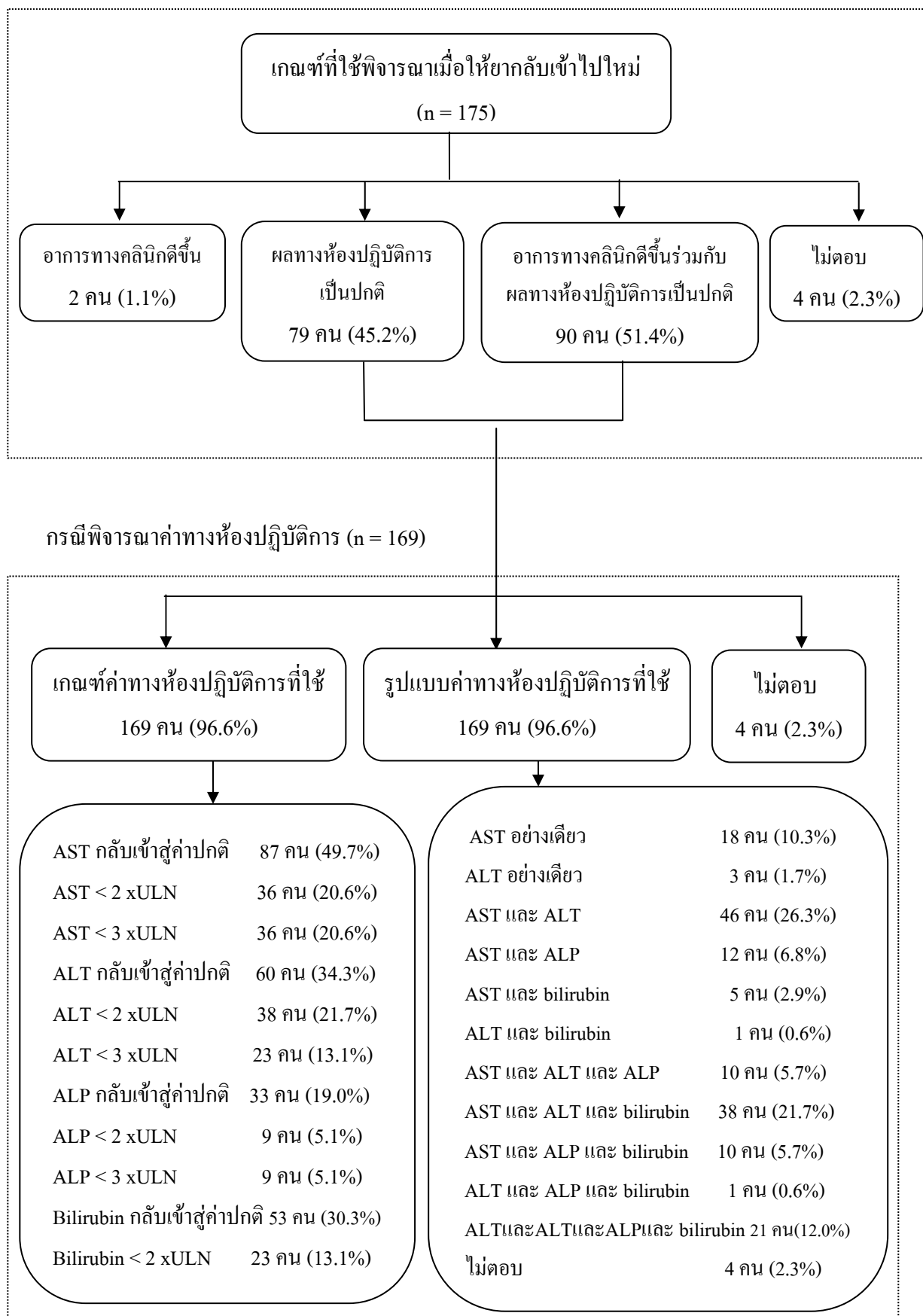
แพทย์ 175 คน (ร้อยละ 87.0) พิจารณาให้ยากลับเข้าไปใหม่ เมื่อภาวะพิษต่อตับของผู้ป่วยดีขึ้น (รูปที่ 4.8) แพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 49.2) จะให้เหมือนกันทุกราย และแพทย์ร้อยละ 26.9 พิจารณาโดยขึ้นกับลักษณะผู้ป่วย ในจำนวนนี้พบว่าแพทย์จำนวน 13 คน ได้อธิบายรายละเอียดลักษณะของผู้ป่วยที่ให้ยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ ได้แก่ อายุ โรคเดิม ประวัติเดิม สภาพทั่วไปของผู้ป่วย ความรุนแรงของตับอักเสบ อาการของผู้ป่วย เป็นต้น

ส่วนเกณฑ์ที่ใช้พิจารณาเมื่อให้ยากลับเข้าไปใหม่ พบว่าแพทย์ร้อยละ 51.4 พิจารณาจากอาการทางคลินิกดีขึ้นร่วมกับผลทางห้องปฏิบัติการเป็นปกติ รองลงมาคือแพทย์ร้อยละ 45.2 พิจารณาจากผลทางห้องปฏิบัติการ และมีแพทย์เพียงร้อยละ 1.1 เท่านั้นที่พิจารณาจากอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นเพียงอย่างเดียวเท่านั้น (รูปที่ 4.9) สำหรับผลทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการพิจารณาให้ยากลับเข้าไปใหม่พบว่า แพทย์ร้อยละ 49.7 พิจารณาจากค่า AST กลับเข้าสู่ค่าปกติ รองลงมาคือ แพทย์ร้อยละ 34.3 พิจารณาจากค่า ALT กลับเข้าสู่ค่าปกติ และแพทย์ร้อยละ 30.3 พิจารณาจากค่า bilirubin กลับเข้าสู่ค่าปกติ ตามลำดับ ส่วนรูปแบบค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้นั้นพบว่า แพทย์ร้อยละ 26.3 ใช้ค่า AST ร่วมกับ ALT รองลงมาคือแพทย์ร้อยละ 21.7 ใช้ค่า AST ร่วมกับ ALT และ bilirubin

รูปที่ 4.8 การพิจารณาให้ยาต้านไวรัสโรคกลับเข้าไปใหม่ (กรณีหยุดยาต้านไวรัส)



รูปที่ 4.9 เกณฑ์ที่ใช้พิจารณาเมื่อให้ยากลับเข้าไปใหม่



4.3.4.3 วิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ (Re-challenge) (รูปที่ 4.10)

วิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ พบว่าแพทย์ส่วนใหญ่ร้อยละ 96.6 ให้ยากลับเข้าไปที่ละตัว มีแพทย์เพียง 1 คน (ร้อยละ 0.6) ให้กลับเข้าไปพร้อมกันทุกตัว โดยการให้ยากลับเข้าไปใหม่ที่ละตัว มีแพทย์ร้อยละ 71.4 ให้ยาโดยค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาจนได้ขนาดยาปกติ และมีแพทย์ร้อยละ 16.6 ให้ยาในขนาดยาปกติ

สำหรับวิธีการให้ยาตัวที่สองกลับเข้าไปหลังให้ยาตัวแรก พบว่าแพทย์ส่วนใหญ่ร้อยละ 70.9 ให้ยาตัวที่สองร่วมกับยาตัวแรก (เช่น H → HR) และแพทย์ร้อยละ 24.0 ให้ยาตัวที่สองตัวเดียว (เช่น H → R)

สำหรับการพิจารณาให้ Z กลับเข้าไปใหม่ พบว่าแพทย์ร้อยละ 36.0 ไม่ให้ Z ในผู้ป่วยทุกราย รองลงมาคือ แพทย์ร้อยละ 32.0 พิจารณาไม่ให้ Z ในผู้ป่วยบางราย โดยการให้ Z หรือไม่ให้ Z จะขึ้นกับลักษณะต่อไปนี้อย่างไร เช่น ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง (สูงอายุ คิดเชื้อเอชไอวี โรคตับเคม คีมีสูรา มาก มีค่า LFTs ผิดปกติตั้งแต่เริ่มรักษา) ผู้ป่วยตับอักเสบรุนแรง ผู้ป่วยได้ H, R แล้วไม่แพ้ (คิดว่าน่าจะแพ้ Z) เป็นต้น และแพทย์ร้อยละ 21.7 ให้ Z ในผู้ป่วยทุกราย

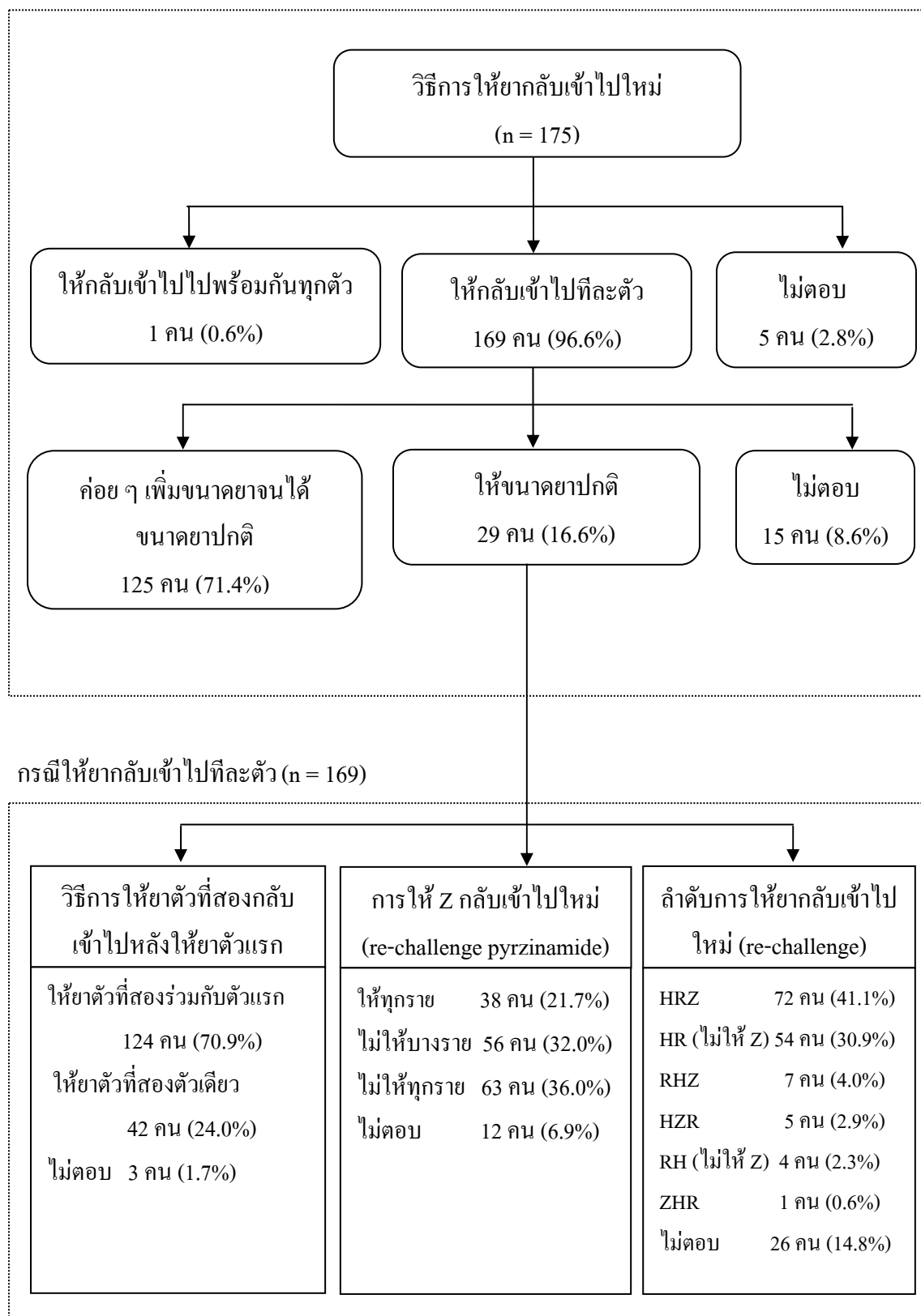
4.3.4.4 ลำดับการให้ยากลับเข้าไปใหม่

แพทย์ร้อยละ 41.4 ให้ยาเรียงลำดับกลับเข้าไปใหม่คือ H→R→Z รองลงมาคือ แพทย์ร้อยละ 30.9 ให้ยา H→R (ไม่ให้ Z) และมีแพทย์เพียงบางส่วนให้ยา R→H→Z (ร้อยละ 4.0) และยา H→Z→R (ร้อยละ 2.9) (รูปที่ 4.11) สำหรับลำดับการให้ยากลับเข้าไปใหม่เป็นครั้งแรกพบว่า แพทย์ร้อยละ 77.5 ให้ยา isoniazid แพทย์ร้อยละ 6.5 ให้ยา rifampicin และแพทย์ร้อยละ 0.6 ให้ยา pyrazinamide

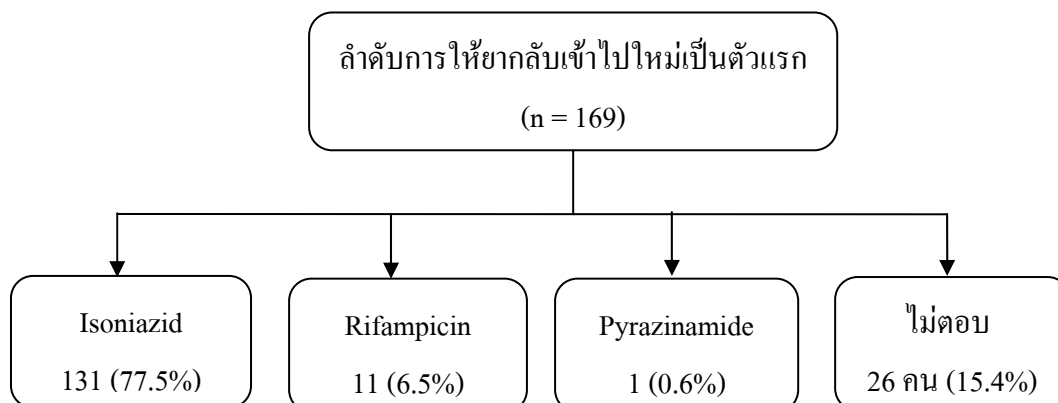
ส่วนระยะเวลาระหว่างการให้ยาชนิดเดิมและยาชนิดถัดไปพบว่า แพทย์ร้อยละ 79.3 ให้ยาชนิดเดิมและยาชนิดถัดไปเป็นระยะเวลาเท่ากัน โดยแพทย์ร้อยละ 41.2 ให้ยาชนิดเดิมและยาชนิดถัดไปเป็นระยะเวลา 7 วัน รองลงมาคือแพทย์ร้อยละ 17.8 ให้ยาเป็นระยะเวลา 3 วัน และแพทย์ร้อยละ 11.3 ให้ยาเป็นระยะเวลา 5 วันตามลำดับ (รูปที่ 4.12)

ผลการศึกษาที่สำคัญเกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค แสดงดังตารางที่ 4.14

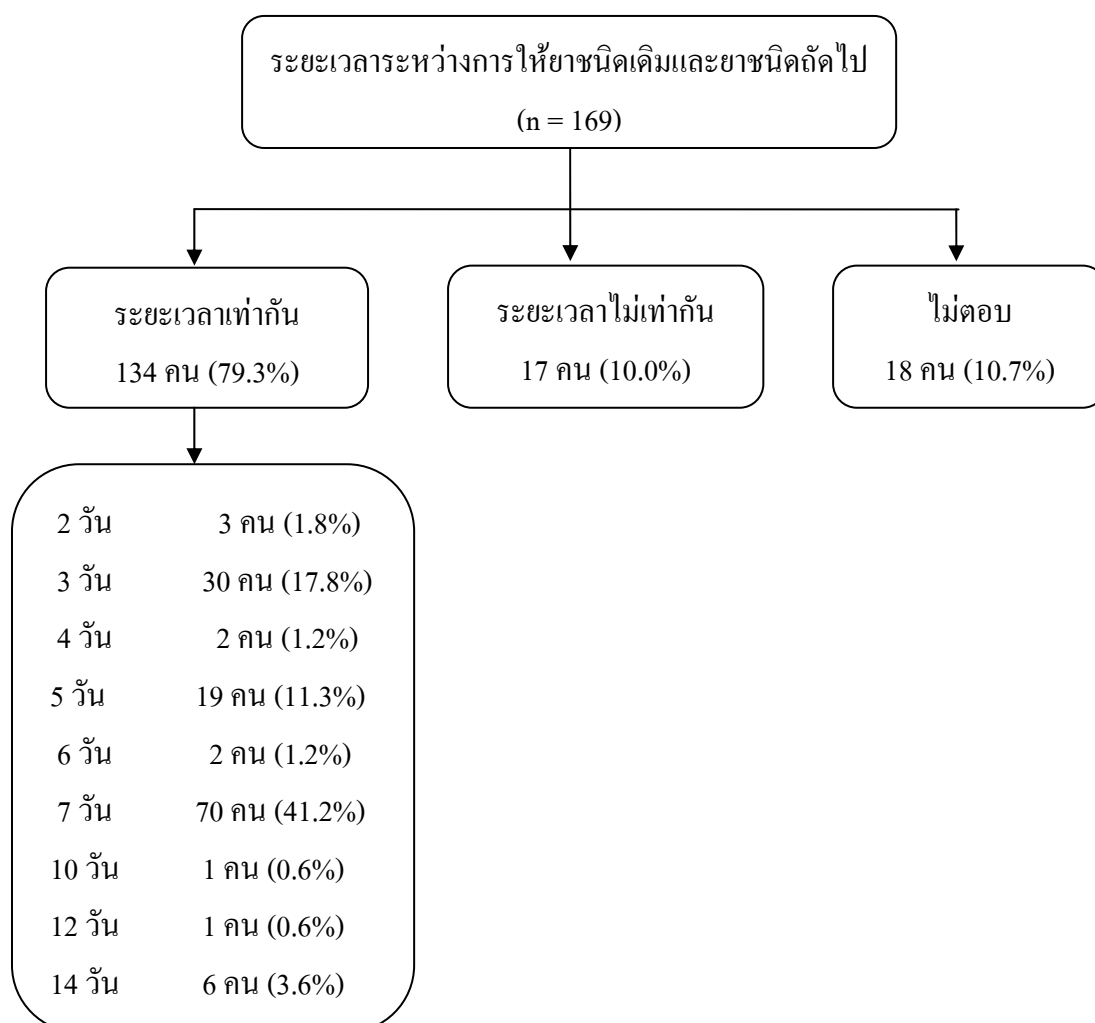
รูปที่ 4.10 วิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ (Re-challenge)



รูปที่ 4.11 ชนิดของยาต้านวัณโรคที่ให้กลับเข้าไปใหม่เป็นครั้งแรก



รูปที่ 4.12 ระยะเวลาระหว่างการให้ยาชนิดเดิมและยาชนิดถัดไป



ตารางที่ 4.14 สรุปผลการศึกษาที่สำคัญเกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส

ข้อมูล	ร้อยละ การปฏิบัติ	Guidelines	
		แนวทางการดำเนินงาน ไวรัสแห่งชาติ 2552	ATS 2006
การปฏิบัติเมื่อพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส			
หยุดยาต้านไวรัสเดิม	96.5	-	✓
การปฏิบัติระหว่างหยุดยาต้านไวรัส			
ปฏิบัติเหมือนกันทุกราย	76.9	-	-
ไม่ให้ยาต้านไวรัสใด ๆ	20.6	-	-
ให้ยาต้านไวรัสที่มีพิษต่อตับน้อย	42.1	-	✓
ปฏิบัติโดยขึ้นกับลักษณะผู้ป่วย	19.6	-	-
การให้ยาต้านไวรัสเดิมกลับเข้าไปใหม่	87.0	✓	✓
เกณฑ์ที่ใช้พิจารณาให้ยากลับเข้าไปใหม่			
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นปกติ	45.2	-	✓
อาการทางคลินิกดีขึ้นร่วมกับผลการ	51.4	-	-
ตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นปกติ			
เกณฑ์ค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้			
AST กลับเข้าสู่ค่าปกติ	49.7	-	-
ALT กลับเข้าสู่ค่าปกติ	34.3	-	-
bilirubin กลับเข้าสู่ค่าปกติ	30.3	-	-
ALT < 2 x ULN	21.7	-	✓
วิธีให้ยากลับเข้าไปใหม่			
ให้ยากลับเข้าไปทีละตัว	96.6	✓	✓
ขนาดยาที่ให้กลับเข้าไปใหม่			
ให้ยาขนาดปกติ	16.6	-	✓
ให้ยาโดยค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา	71.4	✓	-
วิธีการให้ยาตัวที่สองกลับเข้าไปหลังให้ยาตัวแรก			
ให้ยาตัวที่สองร่วมกับยาตัวแรก	70.9	✓	✓
ให้ยาตัวที่สองตัวเดียว	24.0	-	-

ตารางที่ 4.14 (ต่อ)

ข้อมูล	ร้อยละ การปฏิบัติ	Guidelines	
		แนวทางการดำเนินงาน วันโรคแห่งชาติ 2552	ATS 2006
การให้ Z กลับเข้าไปใหม่			
ให้ Z ทุกราย	21.7	-	-
ไม่ให้ Z ทุกราย	36.0	✓	✓
ลำดับการให้ยา กลับเข้าไปใหม่			
H->R->Z	41.1	-	-
H->R (ไม่ให้ Z)	30.9	✓	-
R->H (ไม่ให้ Z)	2.3	-	✓
ระยะเวลาระหว่างการให้ยาชนิดเดิมและยาชนิดถัดไป (ระยะห่างเท่ากัน)			
ห่างกัน 3 วัน	17.8	-	-
ห่างกัน 5 วัน	11.3	✓	-
ห่างกัน 7 วัน	41.2	-	✓

หมายเหตุ: - หมายถึง ไม่ได้กล่าวถึง

✓ หมายถึง แนะนำให้ปฏิบัติ

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปและข้อเสนอแนะ

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยแบบตัดขวาง (cross-sectional study) เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์ จำนวน 204 คน ในการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรด ซึ่งแบ่งการอภิปรายออกเป็นส่วนต่าง ๆ ดังนี้

5.1 ผลการวิจัยที่สำคัญ

5.2 อภิปรายผล

5.2.1 การปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับก่อนการรักษาไวรัสโรด

5.2.2 การปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับระหว่างการรักษาไวรัสโรด

5.2.3 การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรด

5.2.4 การปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรด

5.3 ข้อดีของการวิจัย

5.4 ข้อจำกัดของการวิจัย

5.5 ประโยชน์ที่ได้รับ

5.6 ข้อเสนอแนะ

5.1 ผลการวิจัยที่สำคัญ

จากแบบสอบถามที่ถูกส่งไปยังแพทย์กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 269 คน ได้แบบสอบถามกลับคืนมาจากแพทย์จำนวน 204 คน คิดเป็นอัตราการตอบกลับ (response rate) ร้อยละ 75.8

แพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 79.4) ได้ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้การทำงานของตับก่อนเริ่มการรักษา แพทย์ประมาณครึ่งหนึ่งส่งตรวจผู้ป่วยทุกราย และแพทย์หนึ่งในสี่ส่งตรวจในผู้ป่วยบางราย โดยค่าทางห้องปฏิบัติการที่นิยมตรวจมากที่สุดคือ AST และ ALT รองลงมาคือ ALP และ bilirubin ตามลำดับ มีแพทย์เพียงบางส่วน (ร้อยละ 22.6) ส่งตรวจหาไวรัสตับอักเสบ โดยแพทย์จะส่งตรวจค่า HBsAg มากที่สุด รองลงมาคือ Anti-HCV

การปฏิบัติของแพทย์ในระหว่างการรักษานั้น แพทย์เกือบทั้งหมด (ร้อยละ 92.6)

ได้พูดคุยสอบถามผู้ป่วยเกี่ยวกับความผิดปกติต่าง ๆ ที่อาจบ่งชี้ถึงภาวะพิษต่อตับ แต่ไม่ได้สอบถามในผู้ป่วยทุกราย สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อเฝ้าระวังและติดตามการทำงานของตับพบว่าแพทย์ร้อยละ 83.8 ได้ตั้งตรวจค่าดังกล่าว โดยมีแพทย์เกือบครึ่งที่ตั้งตรวจในผู้ป่วยบางราย เช่น ผู้ป่วยมีอาการของโรคเลวลงหลังได้รับยา มีค่าการทำงานของตับผิดปกติตั้งแต่เริ่มต้นการรักษา เป็นต้น โดยค่าทางห้องปฏิบัติการที่แพทย์นิยมตั้งตรวจเหมือนกับค่าที่ใช้ตรวจก่อนเริ่มการรักษาและความถี่ในการตรวจติดตามที่นิยมมากที่สุด (ร้อยละ 18.1) คือ การตรวจติดตามทุก 2 สัปดาห์ภายใน 2 เดือนแรกของการรักษา

เมื่อผู้ป่วยเกิดความผิดปกติของการทำงานของตับพบว่าแพทย์ร้อยละ 91.2 ได้พิจารณาหาสาเหตุอื่น ๆ โดยแพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 98.0) จะพิจารณาอาการทางคลินิกร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ โดยลักษณะอาการทางคลินิกได้แก่ ตัวเหลือง ตาเหลือง คลื่นไส้ อาเจียน เป็นต้น สำหรับรูปแบบค่าทางห้องปฏิบัติการที่แพทย์นิยมใช้คือแพทย์ร้อยละ 31.5 ใช้ค่า AST และ ALT และ bilirubin โดยอาจพิจารณาค่า ALP ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ ซึ่งเกณฑ์ที่ใช้ในกรณีมีอาการทางคลินิกร่วมด้วย คือระดับ AST และ/หรือ ALT มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิคคบน ส่วนกรณีไม่มีอาการทางคลินิกของตับอักเสบร่วมด้วยจะใช้ระดับค่า AST และ/หรือ ALT มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิคคบน สำหรับ bilirubin จะพิจารณาเมื่อมีค่ามากกว่า 2 เท่าของค่าปกติพิคคบน

เมื่อพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค แพทย์ส่วนใหญ่ร้อยละ 96.5 พิจารณาหยุดยาต้านวัณโรคเดิม โดยการหยุดยาทุกตัว หรือหยุดยาบางตัว ระหว่างการหยุดยาต้านวัณโรคเดิมแพทย์กว่าครึ่งให้ยาที่มีพิษต่อบนน้อย 3 ชนิด เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้วแพทย์ร้อยละ 87.0 พิจารณาให้กลับเข้าไปใหม่ โดยเกณฑ์ที่แพทย์ประมาณครึ่งหนึ่งใช้พิจารณาคือเมื่ออาการทางคลินิกดีขึ้นร่วมกับผลทางห้องปฏิบัติการเป็นปกติ ผลทางห้องปฏิบัติการเป็นปกติที่แพทย์ร้อยละ 49.7 พิจารณาคือ ค่า AST กลับเข้าสู่ค่าปกติ การให้ยากลับเข้าไปใหม่แพทย์ร้อยละ 96.6 ให้ยากลับเข้าไปทีละตัว โดยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 71.4) ค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาจนได้ขนาดยาปกติ และเมื่อให้ยาตัวที่สองจะให้ร่วมกับยาตัวแรก (ร้อยละ 70.9) มีแพทย์ประมาณร้อยละ 30 ไม่ให้ Z ในผู้ป่วยทุกราย และไม่ให้ Z ในผู้ป่วยบางราย เป็นสัดส่วนใกล้เคียงกัน สำหรับลำดับการให้ยากลับเข้าไปใหม่แพทย์ร้อยละ 41.1 ให้ H->R->Z โดยแพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 77.5) ให้ H กลับเข้าไปใหม่เป็นยาตัวแรก และแพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 41.2) ให้ยาชนิดเดิมและยาชนิดถัดไปเป็นระยะเวลาเท่ากัน โดยให้ห่างกัน 7 วัน

5.2 อภิปรายผล

5.2.1 การปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการจัดการภาวะพิษต่อตับก่อนการรักษาวัณโรค

ยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 (firstline antituberculosis drugs) หลายชนิด ได้แก่ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับได้ มีรายงานว่า isoniazid ทำให้ผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับร้อยละ 1.4-5.2^[74] ส่วน rifampicin เป็นสาเหตุในผู้ป่วยร้อยละ 0-0.7^[74] และผู้ป่วยร้อยละ 1-5^[25] เกิดพิษต่อตับจาก pyrazinamide ดังนั้นก่อนเริ่มรักษาวัณโรค ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อดูการทำงานของตับ ในกรณีที่มีการทำงานของตับผิดปกติ อาจจำเป็นต้องหลีกเลี่ยงการใช้ยาต้านวัณโรคดังกล่าวข้างต้น^[51] เนื่องจากอาจมีความเสี่ยงทำให้เกิดพิษต่อตับมากขึ้นกว่าคนปกติ หรืออาจต้องติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ในกรณีที่มีการทำงานของตับปกติการตรวจก่อนการรักษาจะเป็นการช่วยยืนยันว่า หากผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับขึ้นระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค ความผิดปกตินั้นอาจมีสาเหตุมาจากยาต้านวัณโรคที่ผู้ป่วยได้รับ นอกจากนี้แนวปฏิบัติจาก American Thoracic Society ของประเทศสหรัฐอเมริกา (ATS 2006) ได้แนะนำให้ตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงความผิดปกติของตับเป็นค่าเริ่มต้นก่อนการรักษาเช่นกัน ซึ่งจากผลการศึกษานี้พบว่าแพทย์โดยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 79.4) ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งบอกการทำงานของตับก่อนเริ่มรักษา

ค่าทางห้องปฏิบัติการที่บ่งบอกการทำงานของตับนั้นมีอยู่ด้วยกันหลายชนิด ได้แก่ ALT, AST, ALP และ bilirubin โดยการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคนั้นมักมีรูปแบบความเป็นพิษแบบ hepatocellular injury คือ มีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ AST, ALT และมีการเพิ่มขึ้นเล็กน้อยของเอนไซม์ ALP^[30] ส่วนค่า ALP และค่า bilirubin เป็นเอนไซม์ที่บ่งบอกความผิดปกติของระบบทางเดินน้ำดี^[36] นอกจากนั้นหากมีการทำลายของเซลล์ตับเพิ่มขึ้น จะส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ bilirubin ร่วมด้วย ดังนั้นแพทย์ส่วนใหญ่จึงส่งตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการดังกล่าว เพื่อหาภาวะการทำงานของตับก่อนเริ่มการรักษา อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่ามีแพทย์บางส่วนที่ได้ตรวจวัดระดับ albumin/globulin ด้วยทั้งนี้อาจเนื่องมาจากเมื่อตับมีความผิดปกติ ปริมาณ albumin ในเลือดจะลดลงต่ำกว่าปกติด้วย^[75] นอกจากนี้ระดับ albumin ที่ต่ำกว่าปกติยังใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงภาวะทุพโภชนาการของผู้ป่วยซึ่งภาวะทุพโภชนาการเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคอีกด้วย^[76]

ปัจจัยเสี่ยงอีกชนิดหนึ่งที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค คือ ไวรัสตับอักเสบบี^[20,21] และไวรัสตับอักเสบบี^[77] ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ ที่มี

ความชุกของโรคไวรัสตับอักเสบสูง เช่นประเทศในแถบเอเชียแปซิฟิก รวมถึงประเทศไทย^[78] ควรได้รับการตรวจหาไวรัสตับอักเสบก่อนเริ่มการรักษาวัณโรคด้วย^[50] ซึ่งหากตรวจพบไวรัสตับอักเสบก่อนรักษาจะทำให้แพทย์ติดตามการทำงานของตับในผู้ป่วยดังกล่าวอย่างใกล้ชิด อย่างไรก็ตามแนวทางดำเนินการงานวัณโรคแห่งชาติ พศ. 2552 ของประเทศไทย (NTP 2552) ไม่ได้แนะนำเรื่องดังกล่าวนี้ไว้ แต่จะแนะนำโดย ATS 2006 ซึ่งจากผลการศึกษานี้ พบว่าแพทย์ประมาณหนึ่งในสี่ (ร้อยละ 22.6) ได้สั่งตรวจไวรัสตับอักเสบก่อนเริ่มการรักษา ในกรณีที่แพทย์สั่งตรวจหาไวรัสตับอักเสบจะตรวจในผู้ป่วยบางราย เช่น ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี รองลงมาคือผู้ป่วยมีประวัติใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้น และรับเลือดเป็นประจำ ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้เป็นผู้ป่วยที่มีรายงานว่ามีโอกาสเกิดไวรัสตับอักเสบ^[79, 80] โดยค่าทางห้องปฏิบัติการที่แพทย์ใช้ ได้แก่ HBsAg ซึ่งเป็นค่าที่บ่งบอกถึงสถานะที่ร่างกายกำลังมีการติดเชื้ออยู่หรือเป็นพาหะของโรคไวรัสตับอักเสบบีซึ่งค่านี้มีความไวสูงที่จะใช้ในการวินิจฉัยโรคของผู้ป่วย^[78] รองลงมา คือ Anti-HCV เป็นค่าที่บ่งบอกว่าผู้ป่วยเคยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีมาก่อนและมีเชื้ออยู่ในกระแสเลือด^[75]

5.2.2 การปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับระหว่างการรักษาวัณโรค

การปฏิบัติของแพทย์ระหว่างผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรค พบแพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 93) ได้สอบถามผู้ป่วยเพื่อประเมินอาการของการเกิดภาวะพิษต่อตับระหว่างผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรค เนื่องจากการสอบถามดังกล่าวจะช่วยให้ผู้ป่วยสามารถเฝ้าระวังสังเกตอาการตนเองและกลับมาโรงพยาบาลเมื่อพบความผิดปกติที่เกิดขึ้น อาการทางคลินิกที่บ่งบอกถึงความผิดปกติของตับ เหล่านี้ ได้แก่ ตัวเหลืองตาเหลือง คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร ปวดท้อง เป็นต้น ซึ่งแพทย์จะสามารถใช้เป็นข้อมูลในการพิจารณาสั่งตรวจเลือดเพื่อดูการทำงานของตับเพิ่มเติมและใช้ประกอบการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับของผู้ป่วยด้วย สำหรับการตรวจเลือดเพื่อติดตามการทำงานของตับระหว่างที่ผู้ป่วยกำลังได้รับยาต้านวัณโรคอยู่นั้น พบว่าแพทย์ส่วนใหญ่จะสั่งตรวจค่าดังกล่าว โดยครั้งหนึ่งของแพทย์จะสั่งตรวจในผู้ป่วยบางราย เช่น สั่งตรวจมากในผู้ป่วยที่มีอาการแยกลงหลังได้รับยา รองลงมา คือ LFTs ผิดปกติตั้งแต่เริ่มรักษา นอกจากนี้ได้สั่งตรวจในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับ การสอบถามอาการของผู้ป่วยและการตรวจเลือดเพื่อดูการทำงานของตับระหว่างการรักษานี้ จะแนะนำไว้โดย ATS 2006 แต่สำหรับ NTP 2552 นั้นไม่ได้แนะนำเรื่องดังกล่าวไว้ เมื่อพิจารณาความถี่ในการส่งตรวจติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการ พบว่าแพทย์ส่วนใหญ่สั่งตรวจทุก 2 สัปดาห์ ภายใน 2 เดือนแรกและสั่งตรวจทุก 1 สัปดาห์ ใน 2 สัปดาห์แรกตามด้วยทุก 2 สัปดาห์ ใน 2 เดือนแรก ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมักเกิดขึ้นในช่วง 2

สัปดาห์ ถึง 2 เดือนแรกของการรักษา^[16, 19] โดยเฉพาะรายงานของผู้ป่วยในประเทศไทยพบอุบัติการณ์การเกิดความเป็นพิษต่อดับอยู่ระหว่างร้อยละ 1-9^[3-8] การเกิดพิษต่อดับจากยามักพบใน 1- 2 สัปดาห์แรกของการรักษา^[7] เมื่อแพทย์สั่งตรวจติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการในช่วงระยะเวลาดังกล่าว จะทำให้ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อดับจากยาต้านไวรัส โรคมึโอกาสได้รับการวินิจฉัยสูง โดยในการศึกษานี้ยังมีแพทย์จำนวนหนึ่ง (ร้อยละ 9.4) ที่ไม่ได้สั่งตรวจติดตามเป็นประจำแต่ตรวจเมื่อผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกของภาวะพิษต่อดับเท่านั้น ซึ่งแพทย์อาจแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตตัวเอง หากพบความผิดปกติของอาการการเกิดพิษต่อดับให้ผู้ป่วยกลับมาโรงพยาบาลทันที

5.2.3 การวินิจฉัยภาวะพิษต่อดับจากยาต้านไวรัสโรค

ความผิดปกติของการทำงานของตับ เช่น การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ aminotransferase enzymes หรือการเพิ่มขึ้นของ bilirubin เกิดจากหลายสาเหตุ เช่น ความผิดปกติของทางเดินน้ำดี (biliary abnormality) โรคทางระบบภูมิคุ้มกัน (autoimmune disease) การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ โรคพิษสุราเรื้อรัง โรคตับแข็ง และ สารพิษหรือยา^[30, 82] ซึ่งยาหลายชนิดมีผลทำให้เกิดความเป็นพิษต่อดับได้ เช่น Highly Active AntiRetroviral Treatment (HAART) drugs^[30], acetaminophen^[30], isoniazid^[30-33, 35], rifampicin^[30, 32], pyrazinamide^[30, 32, 33, 35] ดังนั้นเมื่อพบผู้ป่วยที่มีอาการที่มีลักษณะทางคลินิกที่บ่งบอกความผิดปกติของตับ (เช่น ตัวเหลือง ตาเหลือง คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร) จึงจำเป็นต้องพิจารณาสาเหตุอื่นที่เป็นไปได้นอกเหนือจากยาด้วย ซึ่งในผลการศึกษานี้ แพทย์ส่วนใหญ่ได้พิจารณาหาสาเหตุอื่นด้วย ได้แก่ ไวรัสตับอักเสบ โรคตับเรื้อรัง การดื่มสุรา ยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย การติดเชื้อเอชไอวี เป็นต้น อย่างไรก็ตามมีแพทย์ส่วนน้อย (ร้อยละ 7.8) ไม่ได้พิจารณาหาสาเหตุอื่น ๆ ซึ่งอาจเนื่องมาจากความไม่ชัดเจนในคำถามของแบบสอบถามชนิดตอบด้วยตนเอง ทำให้แพทย์แปลความหมายผิดไป ว่าเป็นการพิจารณาหาสาเหตุอื่น นอกเหนือจากข้อมูลของผู้ป่วยที่มีอยู่แล้ว

เมื่อการทำงานของตับผิดปกติ มักมีอาการเหล่านี้ ได้แก่ คลื่นไส้ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร ซึ่งอาการเหล่านี้มักเกิดขึ้นพร้อม ๆ กับการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ aminotransferase^[30, 81] (AST หรือ ALT) อย่างไรก็ตามอาการเหล่านี้ไม่ได้จำเพาะเจาะจงต่อการเกิดพิษต่อดับจากยาเท่านั้น แต่สามารถพบได้ในโรคอื่น ๆ หลายชนิด ดังนั้นการวินิจฉัยภาวะพิษต่อดับแพทย์ควรใช้อาการทางคลินิกร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อระบุสาเหตุของการเกิดพิษต่อดับ จากผลการศึกษานี้พบว่าแพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 98.0) วินิจฉัยโดยใช้เกณฑ์ดังกล่าว แต่มีแพทย์ร้อยละ 1 วินิจฉัยโดยใช้อาการทางคลินิกอย่างเดียว ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากแพทย์ปฏิบัติตามแนวทาง NTP 2552

ที่แนะนำไว้

ยา isoniazid, rifampicin, pyrazinamide ทำให้เกิดพิษต่อตับได้โดยยาแต่ละชนิดมีกลไกการทำให้เกิดความเป็นพิษแตกต่างกัน^[30, 32, 33, 35] ซึ่งส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ aminotransferase และ/หรือ การเพิ่มขึ้นของ bilirubin การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ aminotransferase เป็นผลมาจากการที่เซลล์ตับถูกทำลาย (hepatocellular injury) เมื่อเซลล์ตับถูกทำลายมากขึ้น จะทำให้เกิดความผิดปกติของการทำงานของตับ (abnormal liver function) ส่งผลให้ bilirubin ในเลือดสูงขึ้น^[29, 30, 81] การเพิ่มขึ้นของ bilirubin นี้จะเกิดขึ้นหลังจากการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ aminotransferase ไปแล้วประมาณ 4 สัปดาห์^[81] นอกจากนี้ rifampicin ยังทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของระดับ bilirubin ได้ โดยมีรายงานว่า การใช้ rifampicin ในช่วงแรกของการรักษาจะทำให้มีการเพิ่มของระดับ bilirubin ได้โดยเฉพาะใน 1 สัปดาห์แรก และสามารถกลับเข้าสู่ระดับปกติได้โดยไม่ต้องหยุดยา^[45] เนื่องจาก rifampicin ไปมีผล competitive inhibition ต่อการจับ bilirubin^[44, 45] ดังนั้นการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค จึงควรพิจารณาจากระดับเอนไซม์ aminotransferase ซึ่งได้แก่ AST, ALT โดยจะพิจารณาค่า bilirubin ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ ซึ่งตรงตามคำแนะนำของแนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ 2552 และ ATS 2006 ที่ใช้ค่า AST หรือ/และ ALT ในการวินิจฉัยการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

แนวทาง ATS 2006 ได้แนะนำเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาโดยใช้ระดับเอนไซม์ aminotransferase มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิักคบน ในกรณีมีอาการทางคลินิกร่วมด้วย หรือมากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิักคบน ในกรณีไม่มีอาการทางคลินิกร่วมด้วย แต่สำหรับแนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ 2552 ใช้เกณฑ์ระดับเอนไซม์ aminotransferase มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิักคบน ในกรณีไม่มีอาการทางคลินิกร่วมด้วยเท่านั้น โดยผลการศึกษานี้แพทย์ส่วนใหญ่ใช้เกณฑ์ดังกล่าว และมีแพทย์ส่วนน้อยปฏิบัติไม่ตรงตามคำแนะนำ เช่น ในกรณีมีอาการทางคลินิกร่วมด้วย มีแพทย์ส่วนน้อย (ร้อยละ 7.9) ที่ใช้เกณฑ์มากกว่า 4 เท่าของค่าปกติพิักคบน อาจจะล่าช้าไปสำหรับวินิจฉัย เป็นผลให้เซลล์ตับถูกทำลายมากขึ้น ส่วนกรณีไม่มีอาการทางคลินิกร่วมด้วยแพทย์ประมาณเกือบครึ่งใช้เกณฑ์ไม่เกิน 5 เท่าของค่าปกติพิักคบน ซึ่งอาจจะวินิจฉัยเร็วเกินไป เป็นผลให้ผู้ป่วยต้องหยุดยาหรือรักษาไม่ต่อเนื่องโดยไม่จำเป็น

5.2.4 การปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

การรักษาผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับจากยา คือ ควรหยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุ หลังจากนั้นต้องพิจารณาหาสาเหตุอื่น ๆ นอกเหนือจากยา และเมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว อาจ

พิจารณาให้ยากลับเข้าไปใหม่ในกรณีที่ยาคังกล่าวมีความจำเป็นต่อการรักษา หรือการเกิดพิษต่อตัว นั้นไม่ได้เกิดการแพ้แบบ hypersensitivity เนื่องจากอาจทำให้อาการรุนแรงขึ้นได้^[30, 31, 83] ผล การศึกษานี้แพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 96.5) พิจารณาหยุดยาต้านวัณโรคเดิม โดยวิธีการหยุดยาทุกตัว หรือหยุดบางตัว แต่การหยุดยาทุกตัวในระหว่างผู้ป่วยกำลังป่วยด้วยวัณโรคอยู่นั้น อาจส่งผลให้ อาการของโรครุนแรงขึ้นหรือเสียชีวิตจากโรคได้ ดังนั้นในระหว่างหยุดยา ผู้ป่วยควรได้รับยาต้าน วัณโรคตัวอื่นที่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อและมีพิษต่อตัวน้อย^[27, 84] โดยยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 ที่ มีรายงานการเกิดพิษต่อตัวน้อย ได้แก่ ethambutol, streptomycin^[85] นอกจากนี้ยังมีรายงานของยา กลุ่ม fluoroquinolone ที่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อวัณโรค^[87] และมีรายงานการเกิดพิษต่อตัวน้อย^[84, 88] ที่นำมาใช้ในช่วงหยุดยา ผลการศึกษานี้แพทย์กว่าครึ่งให้ยาที่มีพิษต่อตัวน้อย ตรงตาม คำแนะนำของ ATS 2006 โดยแพทย์ส่วนใหญ่นิยมให้ E, O, S

การให้ยากลับเข้าไปใหม่ (Re-challenge) เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว เป็นวิธีการ พิสูจน์ว่ายาตัวใดเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความผิดปกติ^[83] และผลจากการ re-challenge จะใช้ในการ พิจารณาเลือกสูตรยาให้เหมาะสมในรักษาแก่ผู้ป่วยต่อไป ถึงแม้ว่าการให้ยากลับเข้าไปใหม่มี โอกาสทำให้ผู้ป่วยเกิดความเป็นพิษจากยาได้อีก^[52-55] แต่สำหรับการรักษาวัณโรคนั้นพบว่ายาต้าน วัณโรค H, R, Z เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการฆ่าเชื้อวัณโรค^[86] นอกจากนี้การใช้ยาต้านวัณโรค สูตรอื่นที่ไม่มี H, R อยู่ด้วย ต้องใช้ระยะเวลารักษานานขึ้น^[89] ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่ต้องให้ยา ต้านวัณโรคเดิมกลับเข้าไปใหม่เมื่อผู้ป่วยหายจากภาวะพิษต่อตัว จากผลการศึกษานี้แพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 87.0) ให้ยากลับเข้าไปใหม่ ซึ่งตรงตามคำแนะนำของ ATS 2006 และ NTP 2552

วิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ (re-challenge) ควรให้ยากลับเข้าไปทีละตัว เนื่องจาก การให้ยากลับเข้าไปพร้อมกันทุกตัวไม่สามารถระบุได้ว่าผู้ป่วยเกิดพิษจากยาตัวใด จากผลการศึกษานี้ แพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 96.6) ให้ยากลับเข้าไปใหม่ทีละตัว ซึ่งตรงตามคำแนะนำของ ATS 2006 และ NTP 2552 นอกจากนี้การเกิดพิษของยาต้านวัณโรคโดยเฉพาะ isoniazid เป็นแบบ idiosyncratic reactions^[83, 90] ซึ่งจะไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ ดังนั้นการให้ยากลับเข้าไปใหม่ สามารถให้กลับเข้าไปได้โดยไม่จำเป็นต้องเริ่มต้นจากยาขนาดต่ำก่อน ซึ่งตรงตามคำแนะนำของ ATS 2006 แต่จากผลการศึกษานี้พบว่าแพทย์ให้ยากลับเข้าไปใหม่ โดยเริ่มต้นให้ในขนาดปกติเพียง ร้อยละ 16.6 แต่แพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 71.4) จะให้ยาโดยให้ยาในขนาดต่ำ ๆ ก่อนแล้วค่อย ๆ เพิ่ม ขนาดยาจนได้ขนาดยาปกติ ซึ่งการให้ยาแบบดังกล่าวนี้จะตรงตามคำแนะนำของ NTP 2552 นอกจากนี้ มีการศึกษา^[52] ซึ่งเปรียบเทียบการเกิดดับอีกเสบซ้ำ ระหว่างการให้ยาแบบที่ 1 คือ ให้ยา โดยให้ขนาดต่ำ ๆ ก่อนแล้วค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาจนได้ขนาดยาปกติ และแบบที่ 2 คือ การให้กลับเข้า ไปในขนาดปกติ พบว่าร้อยละของผู้ป่วยเกิดดับอีกเสบซ้ำในแต่ละกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ($P =$

.69) ดังนั้นการให้ยาโดยวิธีการค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา อาจไม่มีความจำเป็นและเพิ่มความยุ่งยากในการจัดการมากขึ้น ในประเด็นของการให้ Z หรือไม่นั้น พบว่าแนวทางของ ATS 2006 และ NTP 2552 แนะนำไม่ให้ Z กลับเข้าไปใหม่ ซึ่งตรงกับผลการศึกษานี้ ที่แพทย์ส่วนใหญ่ไม่ให้ Z กลับเข้าไปใหม่ สาเหตุอาจเนื่องมาจากมีรายงานว่า Z เป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับสูงขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยาต้านวัณโรคตัวอื่น โดยการให้ Z ร่วมกับ R, H และยาตัวอื่นยกเว้น S ทำให้ผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับได้ร้อยละ 3^[25] เมื่อให้ Z ร่วมกับ R ทำให้เกิดพิษต่อตับร้อยละ 8^[25] และเมื่อให้ Z อย่างเดียวเป็นสาเหตุในผู้ป่วยร้อยละ 1-5^[25]

เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย การพิจารณาลำดับการให้ยากลับเข้าไปใหม่ ควรพิจารณาให้ยาที่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับน้อยที่สุดกลับเข้าไปเป็นอันดับแรก จากรายงานการศึกษา^[17] แบบ meta-analysis ปี 1991 พบว่าการให้ยา H ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ R ทำให้ผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับร้อยละ 1.6 ส่วนเมื่อให้ R ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ H ทำให้เกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยร้อยละ 1.1 และ เมื่อให้ H ร่วมกับ R จะเกิดพิษต่อตับร้อยละ 2.7 นอกจากนี้จากการศึกษาแบบ meta-analysis ปี 2009^[74] พบผู้ป่วยร้อยละ 1.4-5.2 เกิดพิษต่อตับเมื่อให้ยา H ตัวเดียว และผู้ป่วยร้อยละ 0-0.7 เกิดพิษต่อตับเมื่อได้รับ R เพียงตัวเดียว ดังนั้นการให้ R กลับเข้าไปใหม่เป็นลำดับแรก น่าจะปลอดภัยสำหรับผู้ป่วย ซึ่งผลการศึกษานี้มีแพทย์เพียงร้อยละ 6.5 ได้ให้ R กลับเข้าไปเป็นลำดับแรก การปฏิบัติดังกล่าว ตรงตามคำแนะนำของ ATS 2006 แต่สำหรับ NTP 2552 นั้นแนะนำให้ยา H กลับเข้าไปก่อนเป็นลำดับแรก ซึ่งพบว่าแพทย์ส่วนใหญ่ร้อยละ 77.5 ได้ปฏิบัติตาม NTP 2552 คือให้ H กลับเข้าไปเป็นลำดับแรก

5.3 ข้อดีของการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรก ที่สำรวจการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค โดยการใช้แบบสอบถามชนิดตอบด้วยตนเอง ซึ่งครอบคลุมทุกประเด็นที่เกี่ยวข้องกับการจัดการการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค เช่น การปฏิบัติก่อนการรักษา การปฏิบัติระหว่างการรักษา การวินิจฉัยและการจัดการเมื่อพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ นอกจากนี้การวิจัยนี้ได้ข้อมูลการปฏิบัติของแพทย์จำนวนมาก ซึ่งอาจจะไม่สามารถทำได้ถ้าใช้วิธีการเก็บข้อมูลวิธีอื่น เช่น การทบทวนประวัติผู้ป่วย (record review)

5.4 ข้อจำกัดของการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวัดการปฏิบัติ (practice) ของผู้ให้บริการสาธารณสุข ซึ่งวิธีการวัดที่จัดว่าเป็นมาตรฐาน (gold standard) และสะท้อนให้เห็นการปฏิบัติที่แท้จริงมีอยู่ด้วยกันหลายวิธี ได้แก่ การใช้ผู้ป่วยจำลอง (standardized patients) การบันทึกการปฏิบัติของผู้ให้บริการด้วยวิดีโอเทป (video-tape record) ซึ่งวิธีเหล่านี้มีข้อจำกัดเช่น ต้องให้ผู้ป่วยจริงหรือต้องหาผู้มาแสดงตนให้เหมือนผู้ป่วยจริง ซึ่งสำหรับการศึกษานี้จะไม่สามารถทำได้ การวัดการปฏิบัติโดยการใช้แบบสอบถามดังเช่นในการศึกษานี้ จึงเป็นการวัดโดยทางอ้อม (indirect method) ซึ่งอาจจะไม่ได้ข้อมูลตรงกับที่ปฏิบัติจริงทั้งหมด อย่างไรก็ตามก่อนทำการศึกษานี้ได้พยายามลดความผิดพลาดในส่วนนี้โดยการแจ้งให้แพทย์ผู้ตอบแบบสอบถามทราบว่า จะไม่ระบุชื่อแพทย์ผู้ให้ข้อมูล และจะนำเสนอผลการวิจัยเป็นลักษณะของกลุ่มหรือภาพรวมของการศึกษาเท่านั้น ซึ่งจะไม่มีผลกระทบใดๆ ต่อแพทย์ที่ตอบแบบสอบถาม และขอให้ตอบแบบสอบถามให้ตรงกับสิ่งที่ปฏิบัติมากที่สุด นอกจากนี้การใช้แบบสอบถามชนิดตอบด้วยตนเอง ต้องอาศัยความเข้าใจของแพทย์ต่อข้อความถามนั้น หากแพทย์แปลความหมายของคำถามนั้นผิด อาจทำให้ผลการสำรวจผิดไปจากความเป็นจริงได้

การศึกษานี้มีแพทย์ตอบแบบสอบถาม (respondents) ร้อยละ 75.8 ซึ่งพบว่าแพทย์เหล่านี้มีลักษณะ เช่น อายุ เพศ ความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน สถานที่ปฏิบัติงานไม่แตกต่างจากแพทย์ที่ตอบแบบสอบถาม อย่างไรก็ตามการศึกษานี้จะไม่มีข้อมูลลักษณะบางอย่างของแพทย์ที่ไม่ตอบแบบสอบถาม (non-respondents) เช่น การอบรมเกี่ยวกับวินโรค ประสบการณ์การรักษาผู้ป่วยวินโรคที่เกิดพิษต่อตับ ข้อมูลเหล่านี้เป็นข้อมูลการปฏิบัติของแพทย์ ซึ่งถ้าในกรณีที่ข้อมูลเหล่านี้ของแพทย์ที่ตอบแบบสอบถามและแพทย์ที่ไม่ตอบแบบสอบถามมีความแตกต่างกัน อาจทำให้ผลการศึกษานี้แตกต่างจากผลการศึกษาที่ได้ นอกจากนี้ยังพบแพทย์จำนวนหนึ่งที่ไม่ตอบในแต่ละข้อเป็นร้อยละ 1-15.4 แต่เมื่อเทียบสัดส่วนแล้วยังต่ำกว่าของแพทย์ที่ตอบในแต่ละข้อ ซึ่งคาดว่าแพทย์ทั้งสองกลุ่มนี้น่าจะแตกต่างกัน

การศึกษานี้เป็นการศึกษาการปฏิบัติของแพทย์ในโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุขเท่านั้น ไม่ได้ศึกษาการปฏิบัติของแพทย์ที่สังกัดโรงพยาบาลของกระทรวงอื่น ๆ ซึ่งผลการศึกษาที่ได้มีความแตกต่างกันได้ ในกรณีที่แพทย์ที่สังกัดโรงพยาบาลสังกัดอื่นๆ มีลักษณะ เช่น เพศ อายุ หรือประสบการณ์ในการรักษาผู้ป่วยวินโรค ที่แตกต่างจากแพทย์ของโรงพยาบาลกระทรวงสาธารณสุข

5.5 ประโยชน์ที่ได้รับ

ผลจากการวิจัยนี้จะนำไปเป็นข้อมูลให้กับกองควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการวางแผนการฝึกอบรมแพทย์ที่ดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค ให้ครอบคลุมครบถ้วนต่อไป นอกจากนี้ยังสามารถนำไปเป็นแนวทางในการปรับปรุงเนื้อหาในคู่มือที่ใช้ฝึกอบรม ให้มีความชัดเจน ครอบคลุมและสามารถปฏิบัติตามได้

5.6 ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้ทำการศึกษาในโรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข เฉพาะเขตภาคใต้ตอนล่างเท่านั้น อาจต้องศึกษาเพิ่มเติมในเขตอื่น ๆ เพื่อให้ครอบคลุมการปฏิบัติของแพทย์ให้หลากหลายมากยิ่งขึ้น

บรรณานุกรม

- [1] สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. คู่มืออบรม แนวทางมาตรฐานการดำเนินงานควบคุมวัณโรคสำหรับคลินิกวัณโรค. กรุงเทพฯ: 2552.
- [2] World Health Organization 2009 [online]: Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/chapter1.pdf. (2009, June 22)
- [3] พรรณี หัสภาค, สมจิตร พงษ์พานิช, กัญญา มณีสุวรรณ และ พานิช ทรัพย์ทวี. บทบาทของนักวิชาการสุศึกษาเกี่ยวกับการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาวัณโรค. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก. 2536;14(3):176-86.
- [4] กรรณิการ์ วิสุทธิวรรณ, จิราลักษณ์ ผดุงสมัย และ ชุชัย ตูลาภรณ์. ผลข้างเคียงจากการรักษาวัณโรคด้วยยาเม็ดรวม 3 ชนิดในผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการตรวจรักษาที่ศูนย์วัณโรคเขต 3 ชลบุรี. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก. 2537;15(1):28-39.
- [5] อุไร พุ่มพุกษ์ และ รัตนา ชัยสุขสุวรรณ. อาการแทรกซ้อนที่เกิดจากยาเม็ดแยกขนานรวม 4 ชนิด ที่ใช้ใน 2 เดือนแรกของการรักษาวัณโรคด้วยระบบบยาระยะสั้น 6 เดือน. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก. 2539;17(2):103-16.
- [6] เบญจวรรณ สายพันธุ์, เจริญ ชูโชติถาวร และ รัตนา ชัยสุขสุวรรณ. ผลการรักษาและอาการอันไม่พึงประสงค์จากยาของการรักษาวัณโรคด้วยวิธี DOTS ในโรงพยาบาลโรคทรวงอก. วารสารโรงพยาบาลโรคทรวงอก. 2546;5(3):7-26.
- [7] วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์, ดาวรุ่ง ศิลาจำรูญ, สมเกียรติ วงษ์ทิม และ นันทชาย สิทธิพันธุ์. ผลข้างเคียงจากการรักษาวัณโรคโดยสูตรมาตรฐานระยะสั้น. วารสารวัณโรคโรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต. 2547;25(1):9-33.
- [8] วิชาวัฒน์ ทองเรือง, ณัฐนิช กสิณวัฒน์, นนทกานต์ ลิ้มเจริญ และ เกตุวดี หนูรัตน์แก้ว. อาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาด้านวัณโรคและความไม่สำเร็จในการรักษา. Thai Pharmaceutical and Health Science Journal. 2009;4(1):7-12.
- [9] Kritski AL, Rodrigues de Jesus, LS, Andrade MK, Werneck-Barroso E, Vieira MA, Haffner A, Riley LW. Retreatment tuberculosis cases. Factors associated with drug resistance and adverse outcomes. Chest. 1997; 111:1162-7.
- [10] Vasankari T, Holmström P, Ollgren J, Liippo K, Kokki M, Ruutu P. Risk factors for poor tuberculosis treatment outcome in Finland: a cohort study. BMC Public Health. 2007; 14(7):291-9.

- [11] Pritchard AJ, Hayward AC, Monk PN, Neal KR. Risk factors for drug resistant tuberculosis in Leicestershire--poor adherence to treatment remains an important cause of resistance. *Epidemiol Infect.* 2003;130(3):481-3.
- [12] Johnson J, Kagal A, Bharadwaj R. Factors Associated with Drug Resistance in Pulmonary Tuberculosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2003;45:105-9.
- [13] Gholami K, Kamali E, Hajiabdolbaghi M, Shalviri G. Evaluation of anti-tuberculosis induced adverse reactions in hospitalized patients. *Pharmacy Practice.* 2006;4(3):134-8.
- [14] Marra F, Marra CA, Bruchet N, Richardson K, Moadebi S, Elwood RK, et al. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(8):868-75.
- [15] Ormerod LP, Horsfield . Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tubercle and Lung Disease.* 1996;77:37-42.
- [16] Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of Serious Side Effects from First-line Antituberculosis Drugs among Patients Treated for Active Tuberculosis. *Am J. Respir. Crit Care Med.* 2003;167:1472-7.
- [17] Gulbay BE, Gurkan OU, Yildiz QA, Onen ZP, Erkekol FO, Baccioglu A, et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respiratory Medicine.* 2006;100:1834-42.
- [18] Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic Hepatitis with Isoniazid and Rifampicin A Meta-analysis. *Chest.* 1991;99:465-71.
- [19] Teleman MD, Chee CBE, Earnest A, Wang YT. Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(8):699-705.
- [20] Fernandez-Villar A, Sopena B, Fernandez-Villar J, Vazquez-Gallardo R, Ulloa F, Leiro V. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(12):1499-1505.
- [21] Anand Col. AC., Seth LtColAK, Paul LtColM, Puri LtColP. Risk Factors of Hepatotoxicity During Anti-tuberculosis Treatment. *MJAFI.* 2006;62:45-9.

- [22] Shakya R, Rao BS, Shrestha B. Evaluation of risk factors for antituberculosis drugs-induced hepatotoxicity in Nepalese population. Kathmandu University Journal of Science, Engineering and Technology. 2006;2(1):1-7.
- [23] Mahmood K, Hussain A, Jairamani KL, Talib A, Abbasi B, Salkeen S. Hepatotoxicity with Antituberculosis Drugs: The risk factors. Pak J Med Sci. 2007;23(1):33-8.
- [24] Marzuki OA, Fauzi ARM, Ayoub S, Kamarul ImranM. Prevalence and risk factors of anti- tuberculosis drug-induced hepatitis in Malaysia. Singapore Med J. 2008;49(9):688-93.
- [25] Forget EJ, Menzies D. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs. Expert Opin. Drug Saf. 2006;5(2):231-49.
- [26] Wilawan T, Kanitha S, Panatda K, Sirinart W. The management of antituberculosis drugs induced hepatotoxicity, unpublished data.
- [27] World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Available from : <http://WHO/CDS/TB/2003.313>. (2009 April 19)
- [28] American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. MMWR. 2003;52:RR11.
- [29] FDA Working Group (Temple R, Senior JR). Clinical white paper (2000), Available from: <http://www.fda.gov/cder/livertox/clinical.pdf>. (2009, May 4).
- [30] Navarro V, Senior JR. Drug-Related Hepatotoxicity. N Engl J Med. 2006;354:731-9.
- [31] Andrade RJ, Robles M, Fernandez-Castaner A, Lopez-Ortega S, Lopez-Vega MC, Lucena MI. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: A challenge for gastroenterologists. World J Gastroenterol. 2007;13(3):329-40.
- [32] Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25:1135-51.
- [33] Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. Clin Infect Dis. 2004;38(2):S44-8.
- [34] Shapiro MA, Lewis JH. Causality Assessment of Drug-Induced Hepatotoxicity: Promises and Pitfalls. Clin Liver Dis. 2007;11:477-505.
- [35] Lee WM. Drug -induced hepatotoxicity. N Engl J Med. 2003;349:474-85.
- [36] Mohi-ud-din R, Lewis JH. Drug- and chemical-induced cholestasis. Clin Liver Dis. 2004;8:95-132.

- [37] Sarich TC, Yoissefi M, Zhou T, Adam SP, Wall RA, Wright JM. Role of hydrazine in the mechanism of isoniazid hepatotoxicity in rabbits. *Arch. Toxicol.* 1996;70:835-40.
- [38] Timbrell TA, Wright JM, Baillie TA. Monoacetylhydrazine as a metabolite of isoniazid in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1977;22(5 Pt 1):602-8.
- [39] Tafazoli S, Mashregi M, O'Brien PJ. Role of hydrazine in isoniazid-induced hepatotoxicity in a hepatocyte inflammation model. *Toxicol Applied Pharm.* 2008;229:94-101.
- [40] Tostmann A, Boeree MJ, Peters WHM, Roelofs HMJ, Aarnoutse RE, Ven AJAM, et al. Isoniazid and its toxic metabolite hydrazine induce in vitro pyrazinamide toxicity. *Int. J. Antimicrob Agents.* 2008;31:577-80.
- [41] Ohno M, Yamaguchi I, Yamamoto, I, Fukuda T, Yokota S, Maekura R, et al. Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4(3):256-61.
- [42] Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY, et al. Polymorphism of the N-Acetyltransferase 2 Gene as a Susceptibility Risk Factor for Antituberculosis Drug-Induced Hepatitis. *Hepatology.* 2002;35:883-9.
- [43] Noda A, Hsu KY, Noda H, Yamamoto Y, Kurozumi T. Is Isoniazid-hepatotoxicity induced by the metabolite, hydrazine ?. *J UOEH.* 1983;5(2):183-90.
- [44] Capelle P, Dhumeaux D, Mora M, Feldmann G, Berthelot P. Effect of rifampicin on liver function in man. *Gut.* 1972;13:366-71.
- [45] Grosset J, Leventis S. Adverse Effects of Rifampicin”, *Reviews of infectious diseases.* 1983;5(3):s440-50.
- [46] Nishimura Y, Kurata N, Sakurai E, Yasuhara H. Inhibitory effect of antituberculosis drugs on human cytochrome P450-mediated activities. *Pharmacol Sci.* 2004;96:293-300.
- [47] Tostmann A, Boerve MJ, Aarnoutse RE, Large WC, Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *J. Gastro and Hepatology.* 2007;23:192-202.
- [48] Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax.* 1998;53:536-48.

- [49] Task Force of ERS, WHO and the Europe Region of IUATLD. Tuberculosis management in Europe. *Eur Respir J.* 1999;14:978-92.
- [50] A consensus statement of the Tuberculosis Control Coordinating Committee of the Hong Kong Department of Health and the Tuberculosis Subcommittee of the Coordinating Committee in Internal Medicine of the Hospital Authority. Monitoring for hepatotoxicity during antituberculosis treatment. Hong Kong. April 2002.
- [51] American Thoracic Society/Centers of Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 2006;174:935-52.
- [52] Sharma SK, Singla R, Sarda P, Mohan A, Makharia G, Jayaswal A, et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. *Clin Infect Dis.* 2010;50(6):833-9.
- [53] Tahaoglu K, Atac G, Servim T, Torun T, Yazicioglu O, Horzum G, Gemci I, et al. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int.J.Tuberc.Lung.Dis.* 2001;5(1):65-9.
- [54] Shakya R, Rao BS, Sherstha B. Management of antitubercular drugs induced hepatotoxicity and therapy reintroduction strategy in a TB clinic of Nepal. *Kathmandu University Med J.* 2005;3(9):45-9.
- [55] Singh J, Garg PK, Tandon RK. Hepatotoxicity due to Antituberculosis Therapy: Clinical Profile and Reintroduction of Therapy. *J.Clin.Gastroenterol.* 1996;22(3):211-4.
- [56] Nshuti L, Neuhauser D, Johnson L, Adatu F, Whalen CC. Public and private providers' quality of care for tuberculosis patients in Kampala, Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;5(11):1006-12.
- [57] Shirzadi MR, Majdzadeh R, Pourmalek F, Naraghi K. Adherence of the private sector to national tuberculosis guidelines in the Islamic Republic of Iran, 2001–02. *Eastern Mediterranean Health Journal.* 2003;9(4):796-804.
- [58] Sumartojo EM, Geiter LJ, Miller B, Hale BE. Can Physicians Treat Tuberculosis? Report on National Survey of Physician Practices. *Am J Public Health.* 1997;87:2008-11.

- [59] Prasad R, Nautiyal RG, Mukherji PK, Jain A, Singh K, Ahuja RC. Treatment of new pulmonary tuberculosis patients: what do allopathic doctors do in India?. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(10):895-902.
- [60] Prasad R, Nautiyal RG, Mukherji PK, Jain A, Singh K, Ahuja RC. Diagnostic evaluation of pulmonary tuberculosis: what do doctors of modern medicine do in India?. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(1):52-57.
- [61] LoBue PA, Moser K, Catanzaro A. Management of tuberculosis in San Diego County: a survey of physicians' knowledge, attitudes and practices. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(10):933-8.
- [62] Aguilar R, Garay J, Villatoro M, Billo NE, Caminero JA. Impact of a model training course for private and public specialist physicians in El Salvador. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(4):473-9.
- [63] Al-Maniri AA, Al-Rawas OA, Al-Ajmi F, Costa AD, Eriksson B, Diwan VK. Tuberculosis suspicion and knowledge among private and public general practitioners: Questionnaire Based Study in Oman. *BMC public Health.* 2008;8:1-7.
- [64] Huebner RE, Moeti TL, Binkin NJ, Rumisha DW. Survey of physician use of radiography and sputum smear microscopy for tuberculosis diagnosis and follow-up in Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997;1(4):333-8.
- [65] Thamlikitkul V. Evaluation of Medical Education. *Siriraj Hosp Gaz.* 1986;38:379-83.
- [66] Rethans JJ, Sturmans F, Drop R, van Der Vleuten C, Hobus P. Does competence of general practitioners predict their performance? Comparison between examination setting and actual practice. *BMJ.* 1991;303:1377-80.
- [67] Norcini JJ, Blank LL, Duffy FD, Fortna GS, The mini-CEX: a method for assessing clinical skills. *Ann Intern Med.* 2003;138:476-81.
- [68] Ross-Degnan D, Soumerai SB, Goel PK, Bates J, Makhulo J, Dondi N, et al. The impact of face-to-face educational outreach on diarrhea treatment in pharmacies. *Health Policy Plan* 1996;11:308-18.
- [69] Gilson L, Alilio M, Heggenhougen K, Community satisfaction with primary health care services: an evaluation undertaken in the Morogoro region of Tanzania. *Soc Sci Med.* 1994;39:767-80.

- [70] Rethans JJ, Martin E, Metsemakers J. Towhat extent do clinical notes by general practitioners reflect actual medical performance? A study using simulated patients. *Br J Gen Pract.* 1994;44:153-6.
- [71] Beullens J, Rethans JJ, Goedhuys J, Buntinx F. The use of standardized patients in research in general practice. *Fam Pract.* 1997;14:58-62.
- [72] Tamblyn RN, Abrahamowicz M, Berkson L. First visit bias in the measurement of clinical competence with standardized patients. *Acad Med.* 1992;67(10Suppl):522-4.
- [73] Cummings SM, Savitz LA, Konrad TR. Reportd Response Rates to Mailed Physician Questionnaires. *Health Serv Res.* 2001;35(6):1347-55.
- [74] Ziakas PD, Mylonakis E. 4 months of rifampin compared with 9 months of isoniazid for the management of latent tuberculosis infection: a meta-analysis and cost-effectiveness study that focuses on compliance and liver toxicity. *Clin Infect Dis.* 2009;49(12):1883-9.
- [75] จุฑามาศ สิริปानी. การตรวจวินิจฉัยไวรัสตับอักเสบ. *จดหมายข่าวสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข.* 2547;1(2).
- [76] Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Mehra NK. Evaluation of Clinical and Immunogenetic Risk Factors for the Development of Hepatotoxicity during Antituberculosis Treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:916-9.
- [77] Ungo JR, Jones D, Ashkin D, Hollender E, Bernstein D, Albanese A, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: the role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1871-6.
- [78] สำนักพัฒนาวิชาการ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. (ร่าง) แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัยและรักษาโรคตับอักเสบบี. นนทบุรี: สำนักพัฒนาวิชาการ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. 2549
- [79] Liang SH, Chen TJ, Lee SS, Tseng FC, Huang CK, Lai CH, et al. Risk factors of isolated antibody against core antigen of hepatitis B virus: association with HIV infection and age but not hepatitis C virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;54(2):122-128.
- [80] Bini EJ, Perumalswami PV. Hepatitis B virus infection among American patients with chronic hepatitis C virus infection: prevalence, racial/ethnic differences, and viral interactions. *Hepatology.* 2010;51(3):759-66.

- [81] Senior JR. Drug hepatotoxicity from a regulatory perspective. *Clin Liver Dis.* 2007;11(3):507-24.
- [82] Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2006;10:207–17.
- [83] Kaplowitz N, Deleve LD. Drug-induced liver disease. 2 nd ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2007. P. 325-352.
- [84] Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology.* 2006;11:699-707.
- [85] Durand F, Jebrak G, Pessayre D, Fournier M, Bernuau J. Hepatotoxicity of Antitubercular Treatments Rationale for Monitoring Liver Status. *Drug Safety.* 1996;15(6):394-405.
- [86] Nuermberger E, Grosset J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of mycobacterial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23(4):243-55.
- [87] Patel AM, McKeon J. Avoidance and Management of Adverse Reaction to Antituberculosis Drugs. *Drug Safety.* 1995;12(1):1-25.
- [88] Ho CC, Chen YC, Hu FC, Yu CJ, Yang PC, Luh KT. Safety of fluoroquinolone use in patients with hepatotoxicity induced by anti-tuberculosis regimens. *Clin Infect Dis.* 2009 Jun 1;48(11):1526-33.
- [89] World Health Organization. Treatment of tuberculosis Guidelines. 4 th ed. Geneva: World Health Organization, Inc; 2009. P. 1-130.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

การป้องกันการเกิดพิษต่อตับก่อนการฉายาต้านวัณโรค

ข้อ	หัวข้อประเมิน	แนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ 2552	ATS 2006	WHO 2003	CDC 2003	Hong Kong 2002	ERS 1999	BTS 1998
1	การค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่อาจทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรค	ไม่ได้กล่าวถึง	พิจารณาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยก่อนเริ่มต้นการรักษาวัณโรค	ไม่ได้กล่าวถึง	ไม่ได้กล่าวถึง	ให้ค้นหาผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ได้แก่ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับอยู่เดิม (pre-existing liver disease) ผู้ป่วยติดสุรา (alcoholics) ผู้ป่วยสูงอายุ (elderly) และผู้ป่วยทุพโภชนาการ (malnourished constitute)	ไม่ได้กล่าวถึง	ไม่ได้กล่าวถึง
2	การอธิบายอาการ การเกิดพิษต่อตับ และ สิ่งที่ควรหลีกเลี่ยง	ไม่ได้กล่าวถึง	1.ให้คำแนะนำถึงอาการของตับอักเสบ ได้แก่ อาการคลื่นไส้ (nausea) อาเจียน (vomiting) ปวดท้อง (abdominal discomfort) อ่อนเพลีย โดยไม่มีสาเหตุ (unexplained fatigue) โดยให้ผู้ป่วยหยุดยาต้านวัณโรคและรีบกลับมาโรงพยาบาล 2.แนะนำผู้ป่วยให้งดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ การใช้ยาต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับ	ไม่ได้กล่าวถึง	ไม่ได้กล่าวถึง	1.ให้คำแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการของตับอักเสบ (hepatitis) ได้แก่ อาการเบื่ออาหาร (loss of appetite) คลื่นไส้ (nausea) อาเจียน (vomiting) มีไข้ (fever) และภาวะดีซ่าน (ตัวเหลือง ตาเหลือง) (jaundice) หากมีอาการเกิดขึ้นกับผู้ป่วยให้ผู้ป่วยแจ้งแก่พยาบาล หรือแพทย์ทราบ	1.ให้คำแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการแสดง ความผิดปกติของตับ เช่น อาการอ่อนเพลียของร่างกาย (malaise) คลื่นไส้ (nausea) และภาวะดีซ่าน (jaundice) ให้ผู้ป่วยเฝ้าระวังความเป็นพิษต่อตับ 2.แนะนำผู้ป่วยให้งดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์	1.แนะนำอาการที่บ่งบอกการเกิดความเป็นพิษต่อตับ ให้ผู้ป่วยหยุดยาต้านวัณโรคและกลับมาโรงพยาบาล

ข้อ	หัวข้อประเมิน	แนวทางการดำเนินงาน วัณโรค แห่งชาติ 2552	ATS 2006	WHO 2003	CDC 2003	Hong Kong 2002	ERS 1999	BTS 1998
3	การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงความผิดปกติต่อการทำงานของตับ เพื่อให้เป็นค่าเริ่มต้นก่อนการรักษา (ตรวจทุกคนหรือไม่, ตรวจอะไรบ้าง)	ไม่ได้กล่าวถึง	1.ตรวจระดับ serum transaminases, bilirubin, alkaline phosphatase (ALP), creatinine และ blood platelet count 2.ตรวจในผู้ป่วยทุกรายก่อนเริ่มต้นการรักษาวัณโรค	ไม่ได้กล่าวถึง	1.ตรวจ liver function tests (LFTs)	1. ตรวจ liver function tests 2. ตรวจเป็นค่าเริ่มต้นก่อนการรักษาในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวข้างต้น	1. ตรวจ liver function tests (LFTs)	1. ตรวจ liver function tests (LFTs)
4	การตรวจหาไวรัสตับอักเสบ	ไม่ได้กล่าวถึง	1. ตรวจหาไวรัสตับอักเสบบในกลุ่มผู้ป่วยใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้น (inject drugs) ได้แก่ - ผู้ป่วยที่เกิดใน endemic area: Asia, Africa, the Pacific Islands, Eastern Europe, Amazon Basin - กลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี - กลุ่มผู้ป่วยที่มีอาชีพต้องสัมผัสกับเลือด - กลุ่มผู้ป่วย chronic hemodialysis - กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเลือด หรือปลูกถ่ายอวัยวะ	ไม่ได้กล่าวถึง	ไม่ได้กล่าวถึง	1 .ตรวจ HBsAg ในพื้นที่ที่มีผู้ป่วยเป็นพาหะของโรคตับอักเสบบี (hepatitis B carrier) มาก และมีอุบัติการณ์การเกิดความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคสูง ก่อนการรักษา และควรตรวจติดตามทางห้องปฏิบัติการอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่เป็นพาหะของโรคตับอักเสบบี	ไม่ได้กล่าวถึง	1..พิจารณาตรวจ virological tests เพื่อค้นหาไวรัสตับอักเสบบี (viral hepatitis) ในผู้ป่วย

ข้อ	หัวข้อประเมิน	แนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ 2552	ATS 2006	WHO 2003	CDC 2003	Hong Kong 2002	ERS 1999	BTS 1998
5	ข้อแนะนำอื่น ๆ	ไม่ได้กล่าวถึง	1. ควรตรวจร่างกายผู้ป่วยเพื่อประเมินลักษณะการเป็นโรคตับ เช่น liver tenderness, hepatosplenomegaly, jaundice, caput medusa, spider angiomata, ascites, edema 2. ควรทบทวนผลการประวัติการตรวจทางห้องปฏิบัติย้อนหลังเพื่อค้นหาปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรค	ไม่ได้กล่าวถึง	ไม่ได้กล่าวถึง	ไม่ได้กล่าวถึง	ผู้ป่วยที่มีค่า LFTs ผิดปกติก่อนเริ่มต้นการรักษา ไม่ได้เป็นข้อห้ามในการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อดับ ได้แก่ ยา isoniazid, rifampicin, pyrazinamide หากผู้ป่วยมีระดับ bilirubin เพิ่มขึ้น ให้รอนจนกระทั่งการทำงานของตับกลับสู่ค่าปกติก่อน จึงสามารถให้การรักษาด้วยยาต้านวัณโรคที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อดับได้	ไม่ได้กล่าวถึง

ภาคผนวก ข

การติดตามเฝ้าระวังผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับระหว่างการใช้ยาต้านไวรัสโรค

ข้อ	หัวข้อประเมิน	แนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ 2552	ATS 2006	WHO 2003	CDC 2003	Hong Kong 2002	ERS 1999	BTS 1998
1	การพูดคุย สอบถาม ประเมินอาการของภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค	ไม่ได้กล่าวถึง	1.ให้ซักถามอาการ ประเมินอาการ และให้คำแนะนำผู้ป่วย เกี่ยวกับการเกิดความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรคทุกครั้งเมื่อผู้ป่วยมาตามนัด (ทุกเดือน) 2.ผู้ป่วยที่ได้รับ Directly Observed Treatment (DOT) ควรได้รับการติดตามการกินยา และการตรวจติดตามถึงการเกิดความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรคอย่างใกล้ชิด	ไม่ได้กล่าวถึง	ไม่ได้กล่าวถึง	1.ให้ประเมินลักษณะและอาการทางคลินิกของการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยทุกครั้ง ระหว่างที่ผู้ป่วยรับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรค 2.ในกรณีผู้ป่วยได้รับ directly observed treatment (DOT) บุคลากรที่ได้รับมอบหมายให้สังเกตการกินยาอย่างสม่ำเสมอของผู้ป่วย ควรติดตามลักษณะและอาการทางคลินิกของการเกิดพิษต่อตับอย่างใกล้ชิดด้วย	ไม่ได้กล่าวถึง	ไม่ได้กล่าวถึง

ข้อ	หัวข้อประเมิน	แนวทางการดำเนินงานวันโรคแห่งชาติ 2552	ATS 2006	WHO 2003	CDC 2003	Hong Kong 2002	ERS 1999	BTS 1998
2	การตรวจติดตามทางห้องปฏิบัติการเพื่อเฝ้าระวังความเป็นพิษต่อตับ (ตรวจในผู้ป่วยทุกรายหรือไม่, ตรวจในผู้ป่วยประเภทใด)	ไม่ได้กล่าวถึง	1. ตรวจติดตามเฉพาะผู้ป่วยในกรณีต่อไปนี้คือ - มีค่าเริ่มต้นก่อนการรักษาผิดปกติ - ผู้ป่วยที่ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำ - ผู้ป่วยที่เข้ายาที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับ - ผู้ป่วยที่เป็นไวรัสตับอักเสบบ - ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอยู่เดิม - ผู้ป่วยคิดเชื้อเอชไอวี - ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเกิดความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค	ไม่ได้กล่าวถึง	1. ตรวจติดตามในผู้ป่วยที่มีการเพิ่มของ aspartate transaminase (AST) โดยที่ไม่มีอาการทางคลินิกที่แสดงการเกิดพิษต่อตับ ให้มีการตรวจติดตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วย และตรวจทางห้องปฏิบัติการบ่อยขึ้น	1.ตรวจเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ - ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับอยู่เดิม - ผู้ป่วยคิดสุรา - ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยภาวะทูปโภชนาการ	1.ตรวจเมื่อผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่แสดงถึงความผิดปกติของตับ ได้แก่ความไม่สบายหรืออ่อนเพลียของร่างกาย (malaise) คลื่นไส้ (nausea) และภาวะดีซ่าน (jaundice)	1.ตรวจติดตามในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเรื้อรัง (chronic liver disease) 2.ผู้ป่วยมี alanine aminotransferase (ALT) / aspartate aminotransferase (AST) มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของค่าปกติที่กดบน 3.ตรวจติดตามเมื่อผู้ป่วยมีอาการทางคลินิก ได้แก่ อาการมีไข้ (fever) ความไม่สบายหรืออ่อนเพลียของร่างกาย (malaise) อาเจียน (vomiting) ภาวะดีซ่าน (jaundice)
3	ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการตัวใดบ้าง	ไม่ได้กล่าวถึง	1. ไม่แนะนำให้ตรวจตัวใด 2. แพทย์บางท่านแนะนำให้ตรวจติดตามระดับ prothrombin time และ INR เป็นระยะ ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับอยู่เดิมอย่างรุนแรง 3.แพทย์บางท่านเสนอให้ตรวจติดตาม ALT ระหว่างการรักษาในผู้ป่วยหญิง หรือผู้ป่วยสูงอายุ	ไม่ได้กล่าวถึง	ไม่ได้กล่าวถึง	ตรวจ LFTs	ตรวจ LFTs	ตรวจ LFTs

ข้อ	หัวข้อประเมิน	แนวทางการดำเนินงานวันโรคแห่งชาติ 2552	ATS 2006	WHO 2003	CDC 2003	Hong Kong 2002	ERS 1999	BTS 1998
4	ความถี่ในการส่งตรวจติดตาม	ไม่ได้กล่าวถึง	ตรวจติดตามทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงความผิดปกติของตับเป็นประจำ	ไม่ได้กล่าวถึง	ไม่ได้กล่าวถึง	ตรวจทุก 2 สัปดาห์ ใน 2 เดือนแรกของการรักษา หรือบ่อยกว่านั้นขึ้นกับอาการทางคลินิกของผู้ป่วย	ไม่ได้กล่าวถึง	1.ตรวจทุก 1 สัปดาห์ เป็นเวลา 2 สัปดาห์ และถัดมาตรวจทุก 2 สัปดาห์ ใน 2 เดือนแรกหรือผู้ป่วยมีอาการบ่งถึงภาวะตับอักเสบ 2.ถ้าผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ alanine transaminase (ALT) / aspartate transaminase (AST) น้อยกว่า 2 เท่าของค่าปกติปกติ (upper limit of normal) ควรตรวจซ้ำที่ 2 สัปดาห์ของการรักษา หากพบว่า ALT/AST ยังต่ำอยู่ ให้ตรวจซ้ำเมื่อผู้ป่วยมีอาการทางคลินิก ถ้า ALT/AST มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติปกติ ให้ตรวจติดตามเหมือนข้อ 1

ภาคผนวก ก

การวินิจฉัยและการจัดการเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค

ข้อ	หัวข้อประเมิน	แนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ 2552	ATS 2006	WHO 2003	CDC 2003	Hong Kong 2002	ERS 1999	BTS 1998
1	การค้นหาสาเหตุ ของการเกิดพิษต่อตับ	ไม่ได้กล่าวถึง	Serology tests: hepatitis A, B, C , biliary disease, ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ และประวัติการได้รับยาที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับร่วมด้วย	1.ให้ค้นหาสาเหตุ แต่ไม่ระบุรายละเอียด 2.หากผู้ป่วยอาการดีขึ้น โดยไม่มีอาการ (asymptomatic jaundice) ก็คือ มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง และไม่มีหลักฐานการเกิด hepatitis ยา rifampicin อาจเป็นสาเหตุ ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับ	1.หากมีการเพิ่ม AST ร่วมกับการเพิ่มของ bilirubin และ ALP ให้นึกถึงความเป็นพิษต่อตับจากยา rifampicin 2.หากมีการเพิ่มขึ้นของระดับ bilirubin และ/หรือ ALP ต้องหาสาเหตุ โดยทันที 3. Serology test: Hepatitis A, B, C ให้สอบถามอาการผู้ป่วยเพื่อประเมินโรคทาง biliary tract สอบถามผู้ป่วยเกี่ยวกับการดื่มแอลกอฮอล์ และประวัติการได้รับยาที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับร่วมด้วย	ไม่ได้กล่าวถึง	ไม่ได้กล่าวถึง	ไม่ได้กล่าวถึง
2	เกณฑ์วินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ	1.มีอาการทางคลินิกของการเกิดพิษต่อตับ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ตัวเหลือง ตาเหลือง 2. AST > 5 x ULN โดยไม่ต้องมีอาการทางคลินิกร่วมด้วย	1. ALT > 3 x ULN + jaundice and/or อาการตับอักเสบ 2. ALT > 5 x ULN โดยมีหรือไม่ต้องมีอาการทางคลินิกร่วมด้วย	ไม่ได้กล่าวถึง	1. AST > 3 x ULN และมีอาการทางคลินิกร่วมด้วย 2. AST > 5 x ULN โดยมีหรือไม่ต้องมีอาการทางคลินิกร่วมด้วย	1. มีอาการทางคลินิกของตับอักเสบชัดเจน 2. ALT > 3x ULN และ bilirubin > 2 x ULN	LFTs > 5 x ULN	1.ALT/AST \geq 5 x ULN 2. มีการเพิ่มขึ้นของ bilirubin

ข้อ	หัวข้อประเมิน	แนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ 2552	ATS 2006	WHO 2003	CDC 2003	Hong Kong 2002	ERS 1999	BTS 1998
3	แนวปฏิบัติเมื่อพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ หยุดยา / เปลี่ยนสูตรยา	ไม่ได้กล่าวถึง	1. หยุดยาที่คาดว่าน่าจะเป็นสาเหตุทันที 2. ให้ยาด้านวัณโรคที่มีผลต่อตับน้อยอย่างน้อย 3 ชนิด	1.หยุดยาที่คาดว่าน่าจะเป็นสาเหตุทันที 2.ให้ยา S และ E ไปก่อนจนกว่าอาการตับอักเสบจะดีขึ้น	1.หยุดยาที่คาดว่าน่าจะเป็นสาเหตุทันที 2.ให้ยาด้านวัณโรคที่มีผลต่อตับน้อยอย่างน้อย 3 ชนิด	ไม่ได้กล่าวถึง	1.หยุดยา R, H, Z 2.ให้ยา S, E	1.หยุดยา R, H, Z 2.ให้ยา S และ E เมื่อผู้ป่วยรู้สึกไม่สบาย หรือผลเสมหะผู้ป่วยเป็นบวก ใน 2 สัปดาห์แรกของการรักษา ไปก่อนจนกว่าอาการตับอักเสบจะดีขึ้น 3.ถ้าผู้ป่วยสบายดี ไม่มีอาการผิดปกติ และผลเสมหะเป็นลบ ไม่จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยาด้านวัณโรคตัวอื่นที่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับน้อย
4	เกณฑ์ในการให้ยากลับเข้าไปใหม่	ไม่ได้กล่าวถึง	ALT < 2 x ULN	1.LFTs เข้าสู่ปกติ 2.กรณีตรวจ LFTs ไม่ได้ ให้รอจนไม่ปรากฏอาการ jaundice แล้วมากกว่า 2 wks	AST < 2 x ULN	ไม่ได้กล่าวถึง	LFTs เข้าสู่ปกติ	LFTs เข้าสู่ปกติ

ข้อ	หัวข้อประเมิน	แนวทางการดำเนินงาน วัณโรคแห่งชาติ 2552	ATS 2006	WHO 2003	CDC 2003	Hong Kong 2002	ERS 1999	BTS 1998
5	วิธีให้ยากลับ เข้าไปใหม่	<p>เริ่มต้นด้วยยา isoniazid (H) 50 mg</p> <p>-> วันที่ 2 H 100 mg</p> <p>-> วันที่ 3 H 150 mg</p> <p>-> วันที่ 4 H 200 mg</p> <p>-> วันที่ 5 H 250 mg</p> <p>ประเมินอาการผู้ป่วยและตรวจ AST ถ้าไม่เพิ่มหรือเพิ่มเล็กน้อย</p> <p>-> วันที่ 6 H 300 mg และเพิ่มยา rifampicin (R) 150 mg -> วันที่ 7,8 H+R 300 mg -> วันที่ 9,10 H+R 450 mg และให้ประเมินอาการผู้ป่วย และตรวจ AST ถ้าไม่เพิ่มหรือเพิ่มเล็กน้อยไม่ต้องเพิ่มยา Z ให้ใช้สูตรยารักษาวัณโรคที่ไม่มี Z</p>	<p>เริ่มต้นด้วยยา R (with or without E) 3 – 7 days ถ้าไม่มีการเพิ่มของ ALT -> เพิ่ม H 1 สัปดาห์ถ้าไม่มีการเพิ่มของ ALT -> เพิ่ม Z ถ้าอาการดื้ออีกเสบยังเกิดขึ้นระหว่างให้ยากลับเข้าไปใหม่ หรือ ALT เพิ่มขึ้น ให้หยุดยาด่วนที่สุดท้ายที่ให้กลับเข้าไปใหม่ หากผู้ป่วยเกิดตับเสบเป็นระยะเวลานานหรือเกิดตับอักเสบรุนแรง และผู้ป่วยสามารถทนต่อยา R และยา H ที่ให้กลับเข้าไปใหม่ได้ ไม่ควรให้ยา Z กลับเข้าไปใหม่</p>	<p>ถ้าอาการดื้ออีกเสบแล้วทำให้เกิด clinical jaundice ให้หลีกเลี่ยงการใช้ PZA และแนะนำให้ใช้ 2HES/10HE</p>	<p>R -> 1 สัปดาห์</p> <p>-> เพิ่ม H 1 สัปดาห์</p> <p>-> เพิ่ม Z</p> <p>แต่ละสัปดาห์ ถ้าไม่การเพิ่มของ AST ให้ยาคั่วถัดไป</p> <p>ถ้าอาการดื้ออีกเสบยังเกิดขึ้นระหว่างให้ยากลับเข้าไปใหม่ หรือระดับ AST เพิ่มขึ้นให้หยุดยาด่วนที่สุดท้ายที่ให้กลับเข้าไปใหม่ แต่ถ้าผู้ป่วยทนต่อยา rifampicin และ isoniazid ได้ดีและผู้ป่วยเกิดตับอักเสบรุนแรง (AST > 10 x ULN) ไม่ควรให้ยา pyrazinamide กลับเข้าไปใหม่</p>	<p>ไม่ได้กล่าวถึง</p>	<p>ให้ยาขนาดเดิม</p> <p>กลับเข้าไปใหม่</p> <p>พร้อมกันทั้ง 3 ตัว (H, R, Z)</p> <p>ถ้ายังมีความผิดปกติของตับเกิดขึ้นอีกเป็นครั้งที่ 2 ให้หยุดยาอีกครั้งและให้ยา S และ E</p>	<p>ให้ H 50 mg (2-3 วัน)</p> <p>-> ค่อย ๆ เพิ่ม H เป็น 300 mg (2-3 วัน)</p> <p>ถ้าไม่มีอาการผิดปกติ ให้เพิ่ม R 75 mg (2-3 วัน)</p> <p>-> ค่อย ๆ เพิ่ม R 300 mg (2-3 วัน) -> R (2-3 วัน) (R 450 mg if BW < 50 kg) or 600 mg (if BW ≥ 50 kg)</p> <p>ถ้าไม่มีอาการผิดปกติให้เริ่ม -> เพิ่ม Z 250 mg (2-3 วัน)</p> <p>-> ค่อย ๆ เพิ่ม Z 1000 mg (2-3 วัน) -> Z (2-3 วัน) (Z 1500 mg if BW < 50 kg) (Z 2000 mg if BW ≥ 50kg)</p>

ภาคผนวก ง

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยของโรงพยาบาล

ทำที่.....

วันที่.....เดือน.....พ.ศ. 2553

ข้าพเจ้า.....ผู้อำนวยการโรงพยาบาล.....

อำเภอ.....จังหวัด.....เป็นตัวแทนของ

โรงพยาบาลที่เข้าร่วมโครงการวิจัย ขอทำหนังสือนี้ให้ไว้ต่อผู้วิจัยเพื่อเป็นหลักฐานแสดงว่า

ข้อ 1. โรงพยาบาลได้รับทราบโครงการวิจัย เรื่อง การสำรวจการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค

ข้อ 2. โรงพยาบาลยินดีเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยมีได้มีการบังคับ ชูเชิญ หลอกลวงแต่ประการใดและพร้อมจะให้ความร่วมมือในการวิจัย

ข้อ 3. ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัยและรายละเอียดโครงการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะได้รับการวิจัยโดยละเอียดแล้ว

ข้อ 4. ข้าพเจ้าได้รับการรับรองจากผู้วิจัยว่า จะเก็บข้อมูลส่วนตัวของแพทย์ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นความลับ การนำเสนอผลการวิจัยจะไม่ระบุชื่อเจ้าหน้าที่ผู้ให้ข้อมูล และจะนำเสนอข้อมูลเป็นลักษณะของกลุ่มหรือภาพรวมเท่านั้น

ข้อ 5. ข้าพเจ้าได้รับทราบว่ามิสทธิจะบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัยจะไม่มีผลกระทบต่อแพทย์ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยและโรงพยาบาลแต่อย่างใด

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจข้อความตามหนังสือนี้โดยตลอดแล้ว เห็นว่าถูกต้องตามเจตนาของข้าพเจ้า จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญ

ลงชื่อ.....ผู้อำนวยการโรงพยาบาล

(.....)

ภาคผนวก จ

คำอธิบายโครงการวิจัยสำหรับเจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรค

ด้วยศูนย์วัณโรคที่ 12 จังหวัดยะลา ร่วมกับคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ได้จัดทำโครงการวิจัยเรื่อง “การสำรวจการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค” การวิจัยจะใช้แบบสอบถามในการเก็บข้อมูล โดยคาดว่าข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยจะมีประโยชน์ในการพัฒนาแนวทางการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคให้เหมาะสมกับสถานการณ์ของประเทศไทยต่อไป

แบบสอบถาม มีจำนวน 2 ชุด ได้แก่

1. แบบสอบถามชุดที่ 1 ข้อมูลโรงพยาบาล แบบเก็บข้อมูลชุดนี้มี 1 หน้า

ผู้ตอบแบบสอบถาม คือ เจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรครับผิดชอบจัดทำทะเบียนผู้ป่วยวัณโรค (TB 03)

2. แบบสอบถามชุดที่ 2 เรื่อง การสำรวจการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค แบบสอบถามชุดนี้มี 6 หน้า ผู้ตอบแบบสอบถาม คือ แพทย์ ดังรายนามต่อไปนี้

1.
2.
3.

เมื่อท่านได้รับแบบสอบถามแล้ว โปรดดำเนินการดังต่อไปนี้

1. เจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรค ตอบแบบสอบถามชุดที่ 1
2. ส่งแบบสอบถามชุดที่ 2 ให้แพทย์ผู้มีรายนามข้างต้น (แพทย์ 1 ท่าน /

แบบสอบถาม 1 ชุด)

3. เมื่อเจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรค และแพทย์ผู้มีรายนามข้างต้นได้ตอบ

แบบสอบถามเรียบร้อยแล้ว ให้เจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรครวบรวมแบบสอบถามทั้งหมด

4. ส่งแบบสอบถามไปยังตู้ปณ. 1 ปณ. ยะหา 95120 โดยใช้ซองที่แนบมาด้วย

ทั้งนี้ผู้วิจัยจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการดำเนินการทั้งหมด โดยจะจัดส่งเงินสำหรับค่าดำเนินการดังกล่าวให้ท่าน ภายใน 1 สัปดาห์หลังจากท่านได้รับเอกสารชุดนี้แล้ว

ผู้วิจัยตระหนักดีว่าท่านต้องสละเวลาในการทำงานของท่าน เพื่อตอบแบบสอบถามรวบรวมแบบสอบถามจากแพทย์ และจัดส่งแบบสอบถามคืนผู้วิจัย จึงขอขอบพระคุณท่านเป็นอย่างยิ่ง
มา ณ ที่นี้ด้วย

ภาคผนวก ฉ

เอกสารแนะนำโครงการวิจัยสำหรับแพทย์ผู้ตอบแบบสอบถาม

ด้วยศูนย์วิจัยโรคที่ 12 จังหวัดยะลา ร่วมกับคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ได้จัดทำโครงการวิจัยเรื่อง “การสำรวจการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค” โดยผู้วิจัยต้องการสำรวจรูปแบบการปฏิบัติของแพทย์ในการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค โดยจะสำรวจในโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุขทุกโรงพยาบาล ใน 7 จังหวัดภาคใต้ตอนล่าง ได้แก่ จังหวัด ตรัง พัทลุง สงขลา สตูล ปัตตานี ยะลา นราธิวาส ทั้งหมด 74 โรงพยาบาล การวิจัยนี้จะใช้แบบสอบถามชนิดตอบด้วยตนเอง (self-administered questionnaire) โดยคาดว่าข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยจะใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการพัฒนาแนวทางการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคให้เหมาะสมกับสถานการณ์ของประเทศไทยต่อไป

การตอบแบบสอบถามครั้งนี้จะไม่มีการนำข้อมูลผู้ป่วยมาเปิดเผย ข้อมูลที่ได้จากแบบสอบถามครั้งนี้จะถูกเก็บเป็นความลับ จะไม่ระบุชื่อแพทย์ผู้ให้ข้อมูล และจะนำเสนอผลการวิจัยเป็นลักษณะของกลุ่มหรือภาพรวมของการศึกษาเท่านั้น หลังจากเสร็จสิ้นการดำเนินโครงการจะทำลายเอกสารแบบเก็บข้อมูลภายในระยะเวลา 6 เดือน ในการวิจัยครั้งนี้แพทย์ผู้ตอบแบบสอบถามมีอิสระในปฏิเสธการตอบแบบสอบถามครั้งนี้ได้ โดยจะไม่มีผลกระทบต่อตัวท่านหรือหน่วยงานแต่อย่างใด

หากท่านต้องการสอบถามข้อมูล หรือสิทธิและผลประโยชน์ของท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมโครงการนี้ สามารถสอบถามได้ที่สำนักงานเลขานุการคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน กระทรวงสาธารณสุข อาคาร 2 ชั้น 3 ตึกกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ถนนติวานนท์ อำเภอเมือง จังหวัดนครพนธ์ 11000 หมายเลขโทรศัพท์ 02-5906171-2 โทรสาร 02-5918251 หรือหากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เกี่ยวกับการตอบแบบสอบถามโปรดสอบถามหัวหน้าโครงการวิจัย คือ ภญ.วิลาวัณย์ ทองเรือง ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ได้ที่โทรศัพท์ 074-288877, 081-5400399

ขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

ภญ.วิลาวัณย์ ทองเรือง

หัวหน้าโครงการ

ภาคผนวก ข

แบบสอบถามชุดที่ 1 ข้อมูลโรงพยาบาล

(ผู้ตอบแบบสอบถาม คือ เจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรครับผิดชอบจัดทำทะเบียนผู้ป่วยวัณโรค (TB 03))

คำชี้แจง แบบเก็บข้อมูลชุดนี้ มีจำนวน 1 หน้า (คำถาม 3 ข้อ) กรุณาตอบทุกข้อ โดยทำเครื่องหมาย

✓ ลงใน หรือเติมข้อความลงในช่องว่างตามความเป็นจริง

A1	ประเภทโรงพยาบาล <input type="checkbox"/> 1. โรงพยาบาลศูนย์ ขนาด.....เตียง <input type="checkbox"/> 2. โรงพยาบาลทั่วไป ขนาด.....เตียง <input type="checkbox"/> 3. โรงพยาบาลชุมชน ขนาด.....เตียง	[]
A2	จำนวนผู้ป่วยวัณโรคทุกประเภทที่รับการรักษา ปีงบประมาณ 2552 (1 ตุลาคม 2551-30 กันยายน 2552)ราย แยกเป็น 1. ผู้ป่วยใหม่ (new)ราย 2. ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ (relapse)ราย 3. รับโอน (transfer)ราย 4. ผู้ป่วยรักษาซ้ำหลังจากล้มเหลว (treatment after failure)ราย 5. ผู้ป่วยรักษาซ้ำหลังจากขาดยา (treatment after default)ราย 6. อื่น ๆราย	[] [] []
A3	จำนวนผู้ป่วยวัณโรคทุกประเภทที่เกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค จาก การวินิจฉัยโดยแพทย์ หรือประเมินโดยเภสัชกร ปีงบประมาณ 2552 (1 ตุลาคม 2551-30 กันยายน 2552)ราย	[] [] []

ภาคผนวก ข

แบบสอบถามชุดที่ 2

การสำรวจการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส

ในการตอบแบบสอบถามชุดนี้ หากท่านไม่มีประสบการณ์ในการจัดการภาวะพิษต่อตับ กรุณาตอบสิ่งที่คาดว่าจะทำ แบบสอบถามนี้มีจำนวนทั้งสิ้น 6 หน้า ทั้งหมด 5 ส่วน (กรุณาตอบแบบสอบถามให้ครบทั้ง 5 ส่วน) คือ

ส่วนที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคล

ส่วนที่ 2 ก่อนเริ่มการรักษาไวรัส

ส่วนที่ 3 ระหว่างการรักษาไวรัส

ส่วนที่ 4 การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส

ส่วนที่ 5 การปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส

หากท่านตอบแบบสอบถามเรียบร้อยแล้ว กรุณานำแบบสอบถามส่งคืนเจ้าหน้าที่คลินิกไวรัส เพื่อรวบรวมส่งคืนผู้วิจัยต่อไป

คำชี้แจง

- กรุณาตอบคำถามโดยทำเครื่องหมาย ✓ ลงใน หรือ หรือเติมข้อความลงในช่องว่างตามความเป็นจริง ถ้าไม่มีคำตอบในแบบสอบถาม กรุณาตอบในข้อที่เขียนว่า อื่น ๆ
- คำถามบางข้อ ท่านสามารถตอบได้มากกว่า 1 ตัวเลือก

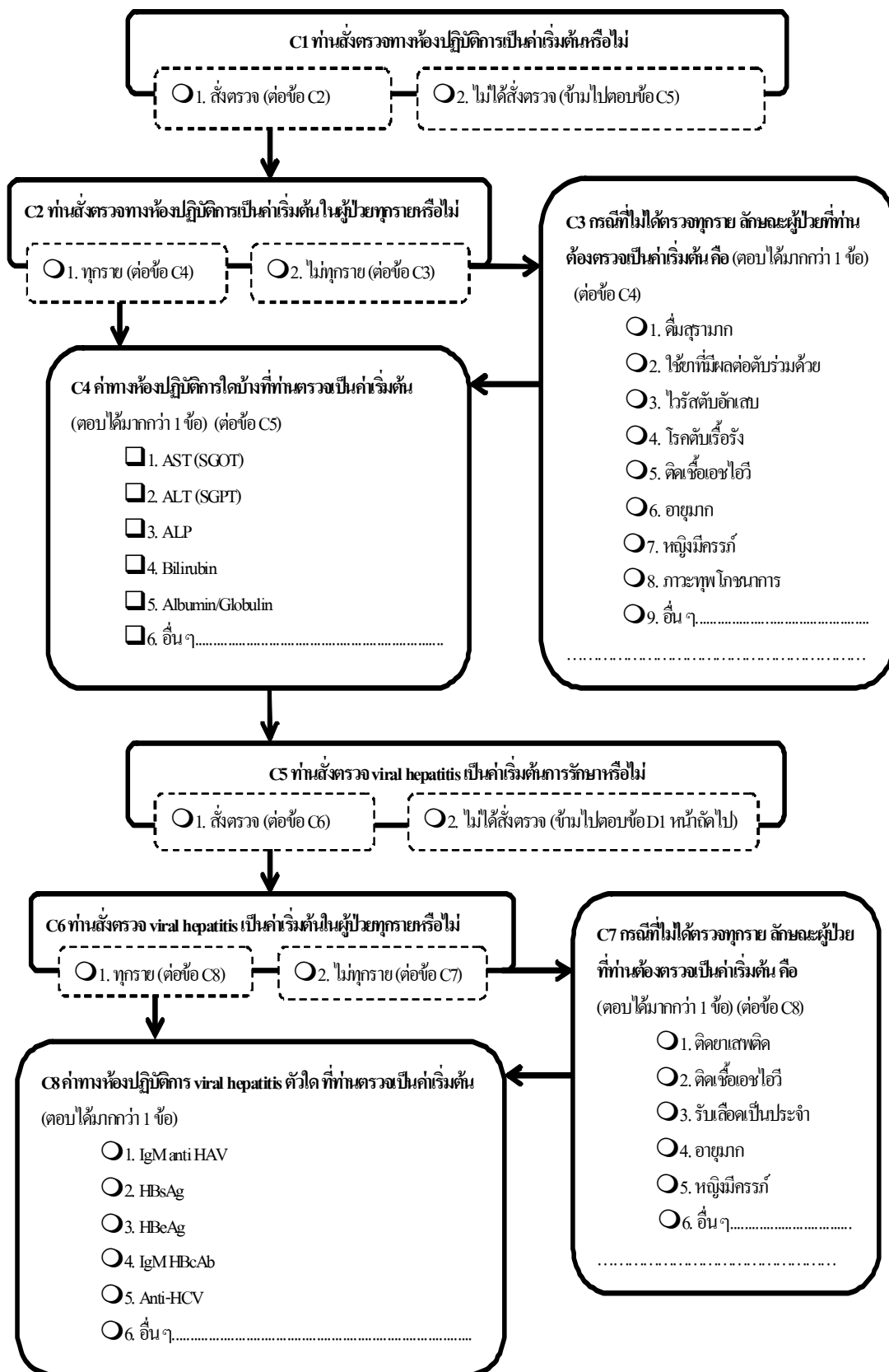
การตอบข้อถัดไป สามารถดูได้จากกรโยงลูกศรจากข้อนั้น หรือคำแนะนำท้ายข้อนั้น ๆ

ส่วนที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคล

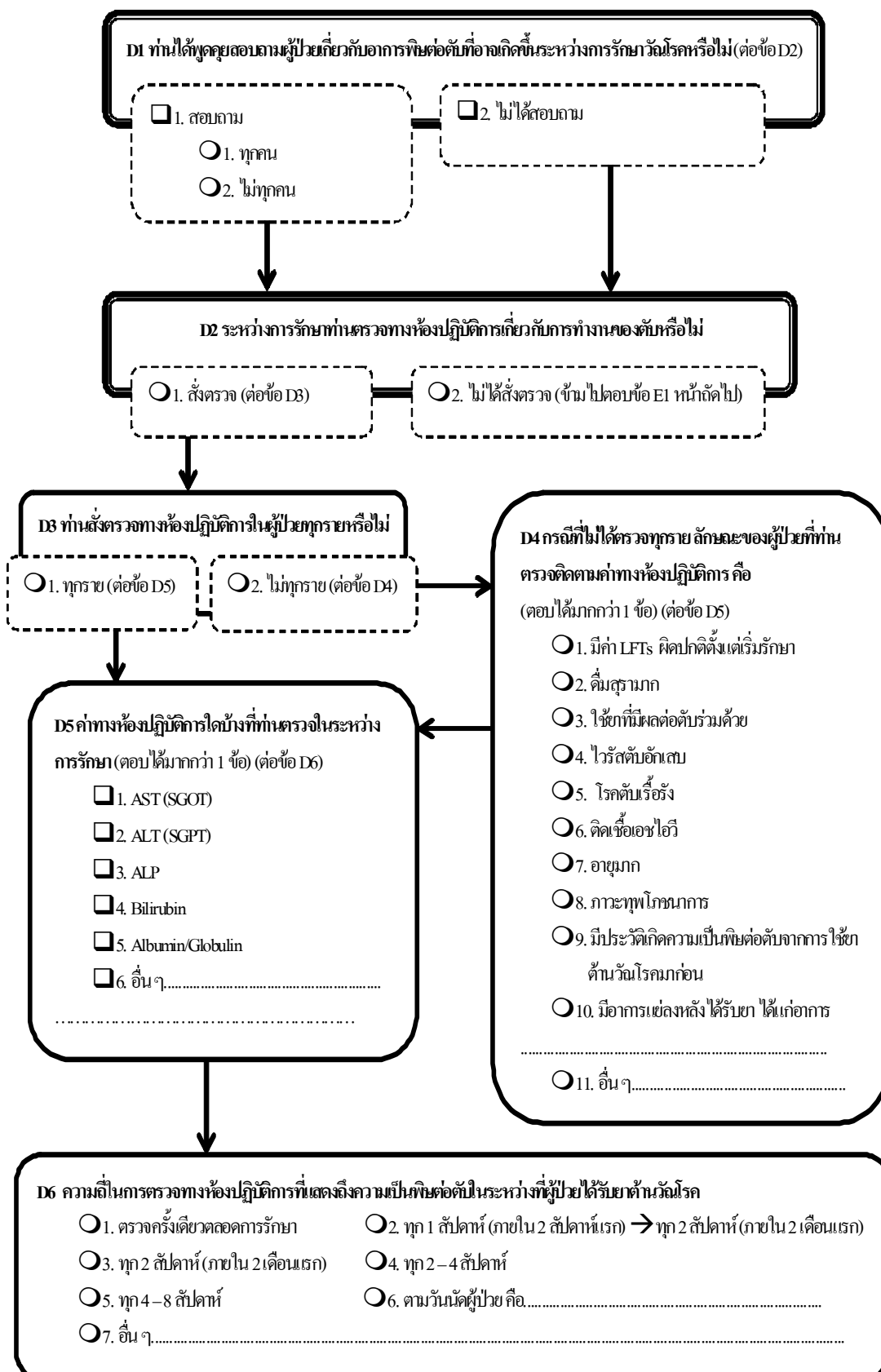
ชุดที่.....

B1	เพศ <input type="checkbox"/> 1. ชาย <input type="checkbox"/> 2. หญิง	[]
B2	อายุ.....ปี	[][]
B3	โรงพยาบาลของท่านคือ <input type="checkbox"/> 1. โรงพยาบาลศูนย์ <input type="checkbox"/> 2. โรงพยาบาลทั่วไป <input type="checkbox"/> 3. โรงพยาบาลชุมชน	[]
B4	ความเชี่ยวชาญเฉพาะด้านของท่าน คือ <input type="checkbox"/> 1. แพทย์รักษาโรคทั่วไป <input type="checkbox"/> 2. แพทย์อายุรกรรมทั่วไป <input type="checkbox"/> 3. แพทย์อายุรกรรมเฉพาะทาง สาขา..... <input type="checkbox"/> 4. อื่น ๆ.....	[]
B5	ท่านจบการศึกษาสูงสุด เมื่อปีพ.ศ.	[][][][]
B6	ท่านเริ่มดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค เมื่อปี พ.ศ.	[][][][][]
B7	ท่านมีประสบการณ์ดูแลรักษาผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรคหรือไม่ <input type="checkbox"/> 1. มี <input type="checkbox"/> 2. ไม่มี (ข้ามไปต่อข้อ B9)	[]
B8	ผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรครายสุดท้ายที่ท่านดูแลคือเมื่อใด <input type="checkbox"/> 1. 0 - 6 เดือนก่อน <input type="checkbox"/> 2. 7 - 12 เดือนก่อน <input type="checkbox"/> 3. มากกว่า 1 ปี <input type="checkbox"/> 4. อื่น ๆ.....	[]
B9	ท่านเคยรับการฝึกอบรมเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคหรือไม่ <input type="checkbox"/> 1. ไม่เคย (ข้ามไปต่อข้อ B11) <input type="checkbox"/> 2. ได้รับการฝึกอบรมมาแล้ว.....ครั้ง จากสถาบัน (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ) <input type="radio"/> 2.1 ศูนย์วัณโรค เมื่อ พ.ศ. <input type="radio"/> 2.2 สำนักวัณโรค เมื่อ พ.ศ. <input type="radio"/> 2.3 สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย เมื่อ พ.ศ. <input type="radio"/> 2.4 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย.....เมื่อ พ.ศ. <input type="radio"/> 2.5 อื่น ๆ.....เมื่อ พ.ศ.	[]
B10	การฝึกอบรมดังกล่าวมีเนื้อหาเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคหรือไม่ <input type="checkbox"/> 1. มี <input type="checkbox"/> 2. ไม่มี	[]
B11	ท่านทราบหรือไม่ว่ามีแนวทาง (guidelines) เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค <input type="checkbox"/> 1. ทราบ <input type="checkbox"/> 2. ไม่ทราบ (ต่อส่วนที่ 2 หน้าถัดไป)	[]
B12	ท่านได้ใช้แนวทางดังกล่าวในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคหรือไม่ <input type="checkbox"/> 1. ใช่ <input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่ (ต่อส่วนที่ 2 หน้าถัดไป)	[]
B13	ท่านใช้แนวทาง (guidelines) ของสถาบันใด ในการดูแลผู้ป่วย (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ) <input type="checkbox"/> 1. สำนักวัณโรคฯ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ปีพ.ศ. 2552 <input type="checkbox"/> 2. สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย <input type="checkbox"/> 3. American Thoracic Society (ATS) ปี ค.ศ. 2006 <input type="checkbox"/> 4. The US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ปี ค.ศ. 2003 <input type="checkbox"/> 5. World Health Organization (WHO) ปี ค.ศ. 2003 <input type="checkbox"/> 6. Task Force of ERS, WHO and the Europe Region of IUATLD (ERS) ปี ค.ศ. 1999 <input type="checkbox"/> 7. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society (BTS) ปี ค.ศ. 1998 <input type="checkbox"/> 8. อื่น ๆ.....	[]

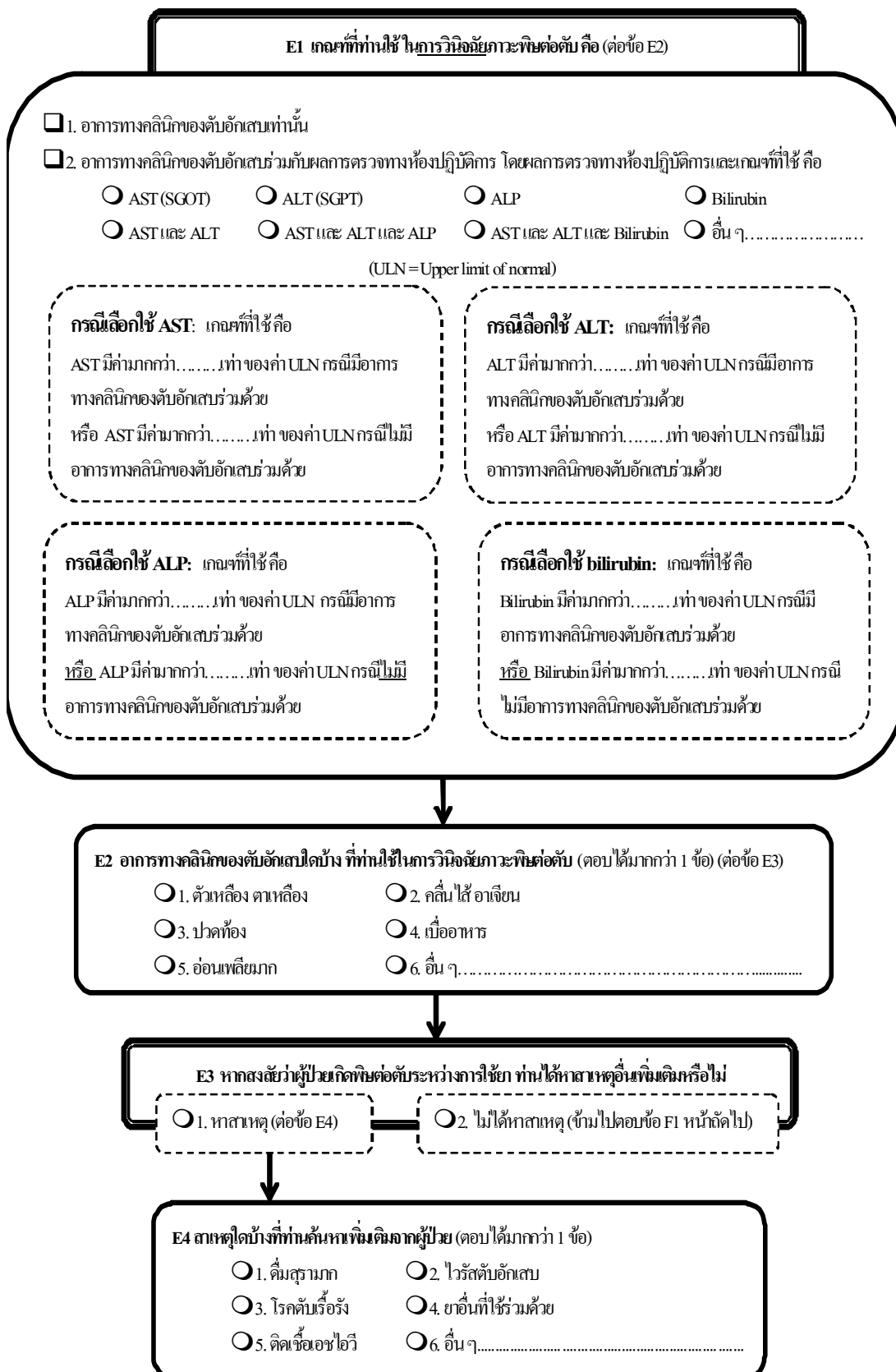
ส่วนที่ 2. ก่อนเริ่มการรักษาไวรัสโรค



ส่วนที่ 3. ระหว่างการรักษาวัณโรค

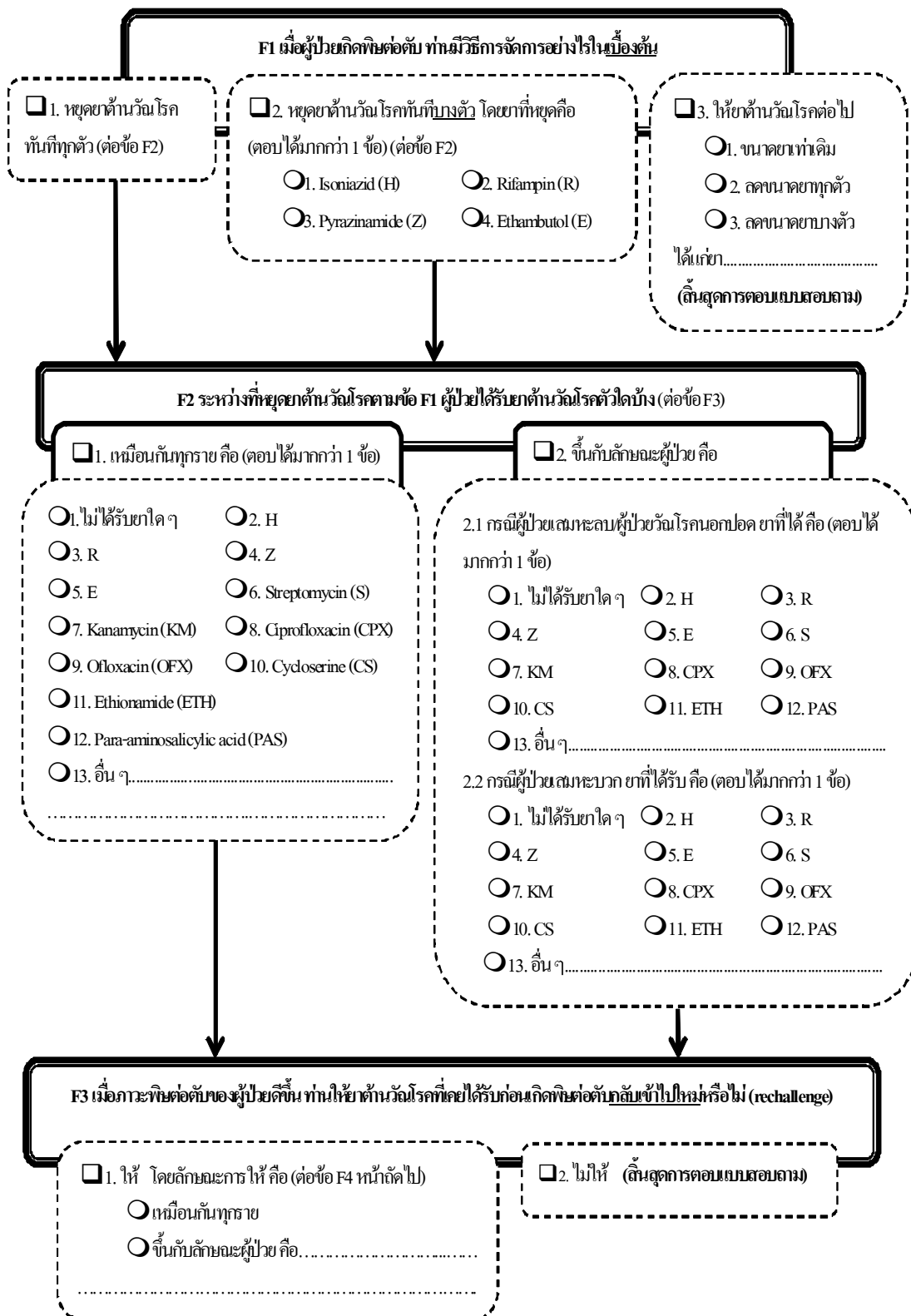


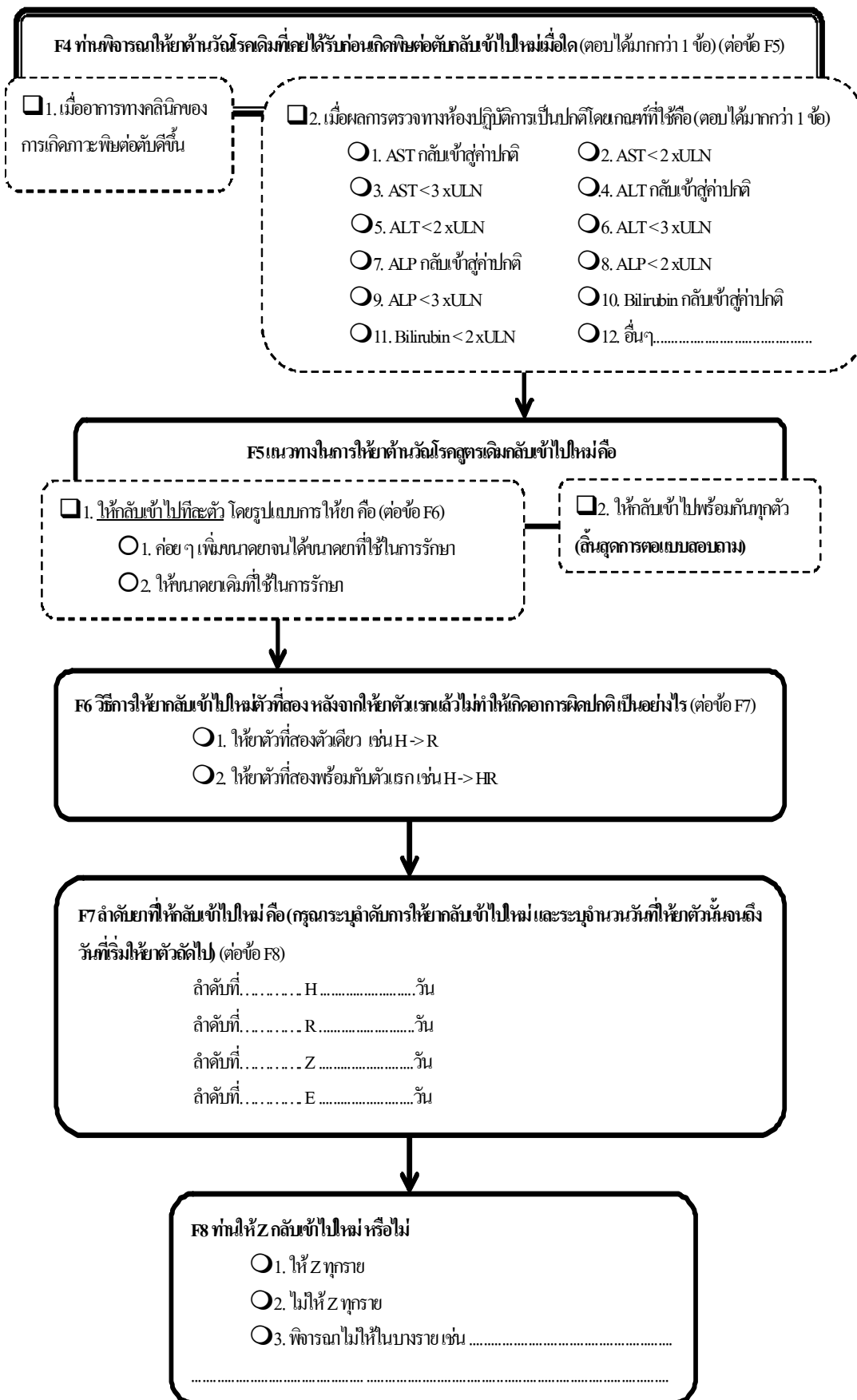
ส่วนที่ 4. การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค



ส่วนที่ 5. การปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

(สมมติให้ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคสูตร CATI (2HRZE/4HR) และผู้ป่วยไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงอื่นๆ)





ภาคผนวก ก

หนังสือรับรองการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย



ที่ สธ 0327/ 0529

กระทรวงสาธารณสุข
ถนนติวานนท์ จังหวัดนครพนธ์ 11000

3 มีนาคม 2553

เรื่อง อนุมัติให้ดำเนินการวิจัย

เรียน คณบดีคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

- สิ่งที่ส่งมาด้วย
1. หนังสืออนุมัติ ฉบับภาษาไทย จำนวน 1 ฉบับ
 2. หนังสืออนุมัติ ฉบับภาษาอังกฤษ จำนวน 1 ฉบับ
 3. รายชื่อคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน กระทรวงสาธารณสุข จำนวน 1 ฉบับ

ตามที่ นางวิลาวัลย์ ทองเวียง ซึ่งเป็นหัวหน้าโครงการวิจัย เรื่อง "การสำรวจการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส (Ref. no. 101/2552)" ได้เสนอโครงการดังกล่าวให้คณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน กระทรวงสาธารณสุข พิจารณาอนุมัติ นั้น

ในการนี้ กระทรวงสาธารณสุข โดยคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน กระทรวงสาธารณสุข อนุมัติให้ดำเนินการตามโครงการดังกล่าวได้ อนึ่งคณะกรรมการฯ ขอแจ้งเกี่ยวกับหน้าที่ และความรับผิดชอบของผู้วิจัย ภายหลังได้รับการอนุมัติ โดยต้องดำเนินการตามหลักเกณฑ์ของคณะกรรมการฯ และจะต้องแจ้งหรือรายงานสถานะ(status) ให้คณะกรรมการฯ ทราบทุกปีและเมื่อเกิดเหตุการณ์ ต่อไปนี้ทุกครั้ง ได้แก่

1. เมื่อโครงการวิจัยยุติลง ซึ่งอาจจะเป็นการดำเนินการวิจัยเสร็จสิ้นสมบูรณ์ หรืออาจจะไม่สามารถดำเนินการวิจัยต่อไปได้ พร้อมทั้งแจ้งสาเหตุของการยุติโครงการวิจัยให้ทราบด้วย
2. เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงในโครงการวิจัยต้องระบุให้ชัดเจนว่า มีการเปลี่ยนแปลงอะไร อย่างไร พร้อมเหตุผลที่ต้องเปลี่ยนแปลง
3. เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงหัวหน้าโครงการวิจัยหรือเพิ่มเติมคณะผู้วิจัย ต้องส่งประวัติของคนที่เปลี่ยนแปลงพร้อมเหตุผลให้คณะกรรมการฯ ทราบด้วย
4. เมื่อมีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นในโครงการวิจัย ขอให้ผู้วิจัยวิเคราะห์สถานการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง relate, possible/likely, probably related, fatal กับโครงการวิจัยที่ท่านรับผิดชอบอย่างไร รวมทั้งขอทราบมาตรการในการดูแลป้องกันอาสาสมัครในประเทศไทยด้วย ภายใน 10 วันหลังจากทราบข้อมูล

จึงเรียนมาเพื่อโปรดทราบ

ขอแสดงความนับถือ

(นายทรงสวรรค์ สุธารธรรม)

ประธานคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน

กรมการแพทย์

สำนักงานเลขานุการคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน

โทรศัพท์ 02-590-6171-2 โทรสาร 02-591-8251



เอกสารเลขที่ ๗๖...../2553

คณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน
กระทรวงสาธารณสุข

โครงการวิจัย :	การสำรวจการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส	
รหัสโครงการ :	Ref. no. 101/2552	
ผู้ดำเนินการวิจัย :	นางวิลาวัลย์ ทองเรือง	
สถานที่ดำเนินการวิจัย :	โรงพยาบาลหาดใหญ่	โรงพยาบาลตรัง
	โรงพยาบาลยะลา	โรงพยาบาลสงขลา
	โรงพยาบาลพัทลุง	โรงพยาบาลสตูล
	โรงพยาบาลเบตง	โรงพยาบาลปัตตานี
	โรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์	โรงพยาบาลสุโขทัย
	โรงพยาบาลระโนด	โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชินีนาถนาทวี
	โรงพยาบาลเทพา	โรงพยาบาลสะเดา
	โรงพยาบาลควนเนียง	โรงพยาบาลนาหม่อม
	โรงพยาบาลบางกล่ำ	โรงพยาบาลรัตภูมิ
	โรงพยาบาลสิงหนคร	โรงพยาบาลสิงหนคร
	โรงพยาบาลกระแสสินธุ์	โรงพยาบาลคลองหอยโข่ง
	โรงพยาบาลป่าตอง	โรงพยาบาลจะนะ
	โรงพยาบาลสะบ้าย้อย	โรงพยาบาลละงู
	โรงพยาบาลท่าแพ	โรงพยาบาลควนโดน
	โรงพยาบาลทุ่งหว้า	โรงพยาบาลควนกาหลง
	โรงพยาบาลห้วยยอด	โรงพยาบาลนาโยง
	โรงพยาบาลรัฐา	โรงพยาบาลสิเกา
	โรงพยาบาลกันตัง	โรงพยาบาลวังวิเศษ
	โรงพยาบาลย่านตาขาว	โรงพยาบาลปะเหลียน
	โรงพยาบาลกงหรา	โรงพยาบาลตะโหมด
	โรงพยาบาลป่าบอน	โรงพยาบาลบางแก้ว
	โรงพยาบาลป่าพะยอม	โรงพยาบาลเขาชัยสน
	โรงพยาบาลศรีบรรพต	โรงพยาบาลปากพะยูน
	โรงพยาบาลควนขนุน	โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชยะหา
	โรงพยาบาลรามัน	โรงพยาบาลกาบัง
	โรงพยาบาลธารโต	โรงพยาบาลบันนังสตา

ERC MOPH

ERC MOPH

ERC MOPH

ERC MOPH

ERC MOPH

ERC MOPH

ERC MOPH

ERC MOPH

-2-

เอกสารเลขที่16...../2553

โรงพยาบาลโคกโพธิ์	โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสายบุรี
โรงพยาบาลมายอ	โรงพยาบาลยะรัง
โรงพยาบาลแม่ลาน	โรงพยาบาลยะหริ่ง
โรงพยาบาลหนองจิก	โรงพยาบาลไม้แก่น
โรงพยาบาลทุ่งยางแดง	โรงพยาบาลปะนาเระ
โรงพยาบาลกะพ้อ	โรงพยาบาลระแงะ
โรงพยาบาลศรีเสา	โรงพยาบาลแว้ง
โรงพยาบาลจะนะ	โรงพยาบาลตากใบ
โรงพยาบาลบาเจาะ	โรงพยาบาลศรีสาคร
โรงพยาบาลสูงปาดี้	โรงพยาบาลเจาะไอร้อง
โรงพยาบาลยี่งอเฉลิมพระเกียรติ 80 พรรษา	โรงพยาบาลสุดีริน

เอกสารที่อนุมัติ :

1. โครงร่างวิจัยฉบับที่ 1 ลงวันที่ 11 มกราคม 2553
2. หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยโรงพยาบาล ฉบับที่ 1 ลงวันที่ 11 มกราคม 2553
3. เอกสารคำอธิบายแก่อาสาสมัครผู้ตอบแบบสอบถาม ฉบับที่ 1 ลงวันที่ 11 มกราคม 2553
4. หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยของแพทย์ ฉบับที่ 1 ลงวันที่ 11 มกราคม 2553
5. แบบบันทึกข้อมูลโรงพยาบาล ฉบับที่ 1 ลงวันที่ 11 มกราคม 2553
6. แบบสอบถาม ฉบับที่ 1 ลงวันที่ 11 มกราคม 2553
7. ประวัติผู้วิจัย

คณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน กระทรวงสาธารณสุข ได้พิจารณาโครงการแล้ว คณะกรรมการฯ พิจารณาอนุมัติในแจ้งจริยธรรมให้ดำเนินการศึกษาวิจัยเรื่องข้างต้นได้ ทั้งนี้โดยยึดตามเอกสารฉบับภาษาไทยเป็นหลัก อนึ่ง ท่านต้องรายงานสถานะของโครงการให้คณะกรรมการฯ ทราบทุกปี เพื่อขออนุมัติดำเนินการต่อจนกว่าจะหมดอายุโครงการ

.....
(นายทองสรรค์ สุธาธรรม) ประธานกรรมการ

.....
(นายปกรณ์ ศิริยง) กรรมการและเลขานุการ

รับรองตั้งแต่วันที่ 10 มีนาคม 2553 ถึงวันที่ 9 มีนาคม 2554

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ สกุล	นางสาววิรงรอง เลิศพงษ์พิรุพท์		
รหัสประจำตัวนักศึกษา	5110720014		
วุฒิการศึกษา			
วุฒิ	ชื่อสถาบัน	ปีที่สำเร็จการศึกษา	
เภสัชศาสตรบัณฑิต	มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	2543	

ทุนการศึกษา (ที่ได้รับระหว่างการศึกษา)

- ทุนสนับสนุนการศึกษา ประจำปีการศึกษา 2552 ประเภทค่าธรรมเนียมการศึกษาเงินรายได้คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
- ทุนสนับสนุนการศึกษา ประจำปีการศึกษา 2553 ประเภทค่าธรรมเนียมการศึกษาเงินรายได้คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ตำแหน่งและสถานที่ทำงาน

เภสัชกรระดับชำนาญการ กลุ่มงานเภสัชกรรมชุมชน
โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชยะหา จังหวัดยะลา

การตีพิมพ์เผยแพร่ผลงาน

Lertphongpiroon W, Thongraung W, Pungrassamiand P, Ratanajamit C. Physicians' Practices related to Antituberculosis Drug-induced Hepatotoxicity: Before and During the Treatment. Proceeding of the 20th Thaksin University Annual Conference : Thai Society Development with Creative Research; 2010 Sep 16-18; JB. hotel Hat Yai, Songkla, Thailand.