

# รายงานการวิจัย

เรื่อง

การสำรวจการปฏิบัติของแพทย์  
เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค

ผู้วิจัย

ดร.วิลาวัลย์ ทองเรือง

พญ.ดร.เพชรวรรณ พึ่งรัมย์

รศ.ดร. นวีวรรณ รัตนจามิตร

โครงการนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจาก  
เงินรายได้มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ประเภทพัฒนานักวิจัย  
ประจำปีงบประมาณ 2553

## บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หลักคือ 1) เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค 2) เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการเมื่อพบผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค และมีวัตถุประสงค์รอง คือ 1) เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะพิษต่อตับก่อนผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรค 2) เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะพิษต่อตับระหว่างผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรค มีรูปแบบการศึกษาคือ cross-sectional study โดยสำรวจแพทย์ที่ปฏิบัติงาน ณ โรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุขทุกโรงพยาบาลทั้งหมด 73 โรงพยาบาล ใน 7 จังหวัดภาคใต้ตอนล่าง (เขต 12) ได้แก่ จังหวัดตรัง พัทลุง สงขลา สตูล ปัตตานี ยะลา นราธิวาส เกณฑ์คัดเข้าคือแพทย์ที่รับผิดชอบดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค (ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป) และสามารถติดต่อได้ในช่วงเวลาที่เก็บข้อมูล เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยประกอบด้วยแบบสอบถามเกี่ยวกับข้อมูลโรงพยาบาล และแบบสอบถามเกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ซึ่งได้ส่งไปยังแพทย์จำนวน 269 คน และแพทย์ส่งแบบสอบถามกลับคืนมา จำนวน 204 คน คิดเป็นอัตราการตอบกลับร้อยละ 75.8 ในจำนวนนี้พบว่า ก่อนเริ่มการรักษาวัณโรคแพทย์ 162 คน (ร้อยละ 79.4) ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับเป็นค่าเริ่มต้นก่อนการรักษา ซึ่งแพทย์ส่วนใหญ่ส่งตรวจผู้ป่วยทุกราย โดยค่าทางห้องปฏิบัติการที่แพทย์มากกว่าร้อยละ 70 ส่งตรวจ คือ aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) นอกจากนี้พบว่า แพทย์ 46 คน (ร้อยละ 22.6) ได้ตรวจเลือดเพื่อหาไวรัสตับอักเสบบก่อนเริ่มการรักษา โดยส่วนใหญ่ส่งตรวจหาไวรัสตับอักเสบบีและซี สำหรับการปฏิบัติของแพทย์ระหว่างการรักษาวัณโรคนั้นพบว่า แพทย์ร้อยละ 92.6 ได้สอบถามพูดคุยกับผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการที่อาจบ่งชี้ถึงความผิดปกติของตับ แต่ประมาณหนึ่งในสามของแพทย์กลุ่มนี้ไม่ได้สอบถามในผู้ป่วยทุกราย นอกจากนี้พบว่า แพทย์ร้อยละ 83.9 ได้ส่งตรวจติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับในระหว่างการรักษาด้วย โดยแพทย์ร้อยละ 67.6 ส่งตรวจค่า AST และ ALT และร้อยละ 18.1 ของแพทย์ที่ส่งตรวจการทำงานของตับนี้ ส่งตรวจทุก 2 สัปดาห์ ภายใน 2 เดือนแรก ร้อยละ 8.8 ส่งตรวจเมื่อผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกของภาวะพิษต่อตับเท่านั้น สำหรับการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคนั้น แพทย์ร้อยละ 31.5 ใช้ AST ร่วมกับ ALT และ bilirubin โดยอาจพิจารณาค่า ALP ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ เป็นเกณฑ์สำหรับการวินิจฉัย เมื่อพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค แพทย์ส่วนใหญ่จำนวน 197 คน (ร้อยละ 96.5) พิจารณาหยุดยาต้านวัณโรคเดิม ระหว่างการหยุดยาด้านวัณโรคเดิมแพทย์เกือบครึ่งให้ยาที่มีพิษต่อตับน้อย 3 ชนิด ได้แก่ ofloxacin ethambutol streptomycin เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว แพทย์

ส่วนใหญ่ให้ยากลับเข้าไปใหม่ ในกรณีที่ต้องให้ยากลับเข้าไปใหม่พบว่า แพทย์ร้อยละ 96.6 ให้ยา  
กลับเข้าไปที่ละตัว โดยในจำนวนนี้ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 71.4) ค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาจนได้ขนาดยาปกติ  
แพทย์ร้อยละ 73.3 ให้ยาตัวที่สองร่วมกับยาตัวแรก (เช่น isoniazid -> isoniazid และ rifampicin) สำ  
สำหรับการพิจารณาให้ยา pyrazinamide กลับเข้าไปใหม่ พบว่าแพทย์ร้อยละ 37.3 ไม่ให้  
pyrazinamide กลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยทุกราย สำหรับแพทย์ที่ให้ยากลับเข้าไปที่ละชนิด ลำดับการ  
ให้ยากลับเข้าไปใหม่ มีดังนี้ แพทย์ร้อยละ 77.5 ให้ isoniazid กลับเข้าไปเป็นชนิดแรก แพทย์ร้อยละ  
6.5 ให้ rifampicin กลับเข้าไปเป็นชนิดแรก ส่วนระยะเวลาระหว่างการให้ยาชนิดเดิมและการให้ยา  
ชนิดถัดไป พบว่า แพทย์ร้อยละ 79.3 ให้ยาชนิดเดิมและยาชนิดถัดไปโดยมีระยะห่างเท่ากันทุกครั้ง  
(ร้อยละ 41.2 ให้ยาชนิดเดิมและยาชนิดถัดไปห่างกันเป็นระยะเวลา 7 วัน ร้อยละ 17.8 ให้ยาห่างกัน  
เป็นระยะเวลา 3 วัน และ ร้อยละ 11.3 ให้ยาห่างกันเป็นระยะเวลา 5 วัน) จากการศึกษาพบว่า การ  
ปฏิบัติของแพทย์ส่วนใหญ่ในการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคนั้นปฏิบัติได้อย่าง  
เหมาะสม และตรงตามคำแนะนำของแนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2551 หรือ  
แนวทางของสมาคมโรคทรวงอก ประเทศสหรัฐอเมริกา ปี ค.ศ. 2006 ข้อมูลการปฏิบัติของแพทย์นี้  
จะนำไปใช้เป็นพื้นฐานเพื่อปรับปรุงเนื้อหาการฝึกอบรม และทบทวนแก้ไขแนวทางการจัดการ  
ภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคของประเทศไทย ให้มีความละเอียด ชัดเจน ครอบคลุม ซึ่งจะทำ  
ให้แพทย์สามารถปฏิบัติตามได้มากยิ่งขึ้นต่อไป

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากเงินรายได้มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ประเภทพัฒนา  
นักวิจัย ประจำปี 2553

ขอขอบคุณ นายแพทย์พันธ์ชัย รัตนสุวรรณ, นายแพทย์วรพจน์ เหลืองจิร โณทัย และ  
นายแพทย์สมภพ มหัทธนพรรค ที่ได้กรุณาตรวจสอบความตรงของเนื้อหาในแบบสอบถาม  
ขอบคุณผู้อำนวยการ โรงพยาบาลทุกแห่งที่อนุญาตให้ทำการวิจัย ขอขอบคุณแพทย์ทุกท่านที่กรุณา  
เสียสละเวลาตอบแบบสอบถาม ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรคทุกท่านที่ช่วยติดตามรวบรวม  
แบบสอบถามส่งคืนให้กับผู้วิจัย

วิลาวัณย์ ทองเรือง  
หัวหน้าโครงการวิจัย

## สารบัญ

สารบัญ.....	i
สารบัญรูป.....	iii
สารบัญตาราง.....	iv
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
บทที่ 2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	4
2.1 แนวทางการรักษาวัณโรค.....	4
2.2 อาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค.....	6
2.3 อุบัติการณ์ และ ความชุกของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค.....	6
2.4 แนวทางการจัดการพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค.....	11
2.5 ความรู้และการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ในประเทศไทย.....	12
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย.....	14
3.1 รูปแบบการศึกษา.....	14
3.2 สถานที่ศึกษาวิจัย.....	14
3.3 ประชากร.....	14
3.4 กลุ่มตัวอย่าง.....	15
3.5 ขนาดตัวอย่าง.....	15
3.6 ตัวแปร.....	16
3.7 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย.....	19
3.8 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	20
3.9 การตรวจสอบคุณภาพเครื่องมือ.....	20
3.10 การพิจารณาจริยธรรมการวิจัย.....	20
3.11 การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ.....	21

บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	22
4.1 ข้อมูลโรงพยาบาล.....	24
4.2 ลักษณะของแพทย์.....	25
4.3 การปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส.....	31
4.4 การปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการเมื่อพบผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค.....	43
บทที่ 5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ .....	52
5.1 ผลการวิจัยที่สำคัญ.....	52
5.2 อภิปรายผลการศึกษา .....	53
5.3 ข้อดีของการวิจัย .....	59
5.4 ข้อจำกัดของการวิจัย .....	59
5.5 ประโยชน์ที่ได้รับ.....	60
5.6 ข้อเสนอแนะ .....	60
เอกสารอ้างอิง .....	61
ภาคผนวก.....	67

## สารบัญรูป

รูปที่ 1 ประเภทของโรงพยาบาล.....	14
รูปที่ 2 กลุ่มตัวอย่าง .....	23
รูปที่ 3 การปฏิบัติของแพทย์ในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มการรักษา .....	32
รูปที่ 4 การปฏิบัติของแพทย์ในการส่งตรวจหาไวรัสตับอักเสบบก่อนเริ่มการรักษา.....	33
รูปที่ 5 การปฏิบัติของแพทย์โดยการสอบถามผู้ป่วยเพื่อประเมินอาการของการเกิดภาวะพิษต่อ ตับระหว่างการรักษา.....	34
รูปที่ 6 การปฏิบัติของแพทย์ในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของตับระหว่าง การรักษา .....	35
รูปที่ 7 ความถี่ในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของตับระหว่างการรักษา...37	
รูปที่ 8 การปฏิบัติเมื่อพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค.....	44
รูปที่ 9 การพิจารณาให้ยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ (กรณีหยุดยาต้านวัณโรค) .....	46
รูปที่ 10 เกณฑ์ที่ใช้พิจารณาเมื่อให้ยากลับเข้าไปใหม่ .....	47
รูปที่ 11 วิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ (Re-challenge).....	49
รูปที่ 12 วิธีการให้ยาตัวที่สอง และการพิจารณาให้ pyrazinamide กลับเข้าไปใหม่ ในกรณีให้ยากลับ เข้าไปที่ละตัว (n=169).....	49
รูปที่ 13 ชนิดของยาต้านวัณโรคที่ให้กลับเข้าไปใหม่เป็นตัวแรก.....	50
รูปที่ 14 ระยะเวลาระหว่างการให้ยาชนิดเดิมและยาชนิดถัดไป.....	51

## สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	ลักษณะของแพทย์ที่ตอบแบบสอบถาม และแพทย์ไม่ตอบแบบสอบถาม.....	24
ตารางที่ 2	ข้อมูลโรงพยาบาล .....	25
ตารางที่ 3	ลักษณะทั่วไปของแพทย์ (n = 204) .....	26
ตารางที่ 4	ข้อมูลของแพทย์เกี่ยวกับประสบการณ์การทำงานในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค .....	27
ตารางที่ 5	ข้อมูลของแพทย์เกี่ยวกับการอบรมที่เกี่ยวข้องกับวัณโรค .....	29
ตารางที่ 6	การรับทราบของแพทย์เกี่ยวกับแนวทางการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค .....	30
ตารางที่ 7	การพิจารณาเกี่ยวกับสาเหตุอื่นเมื่อสงสัยผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ .....	38
ตารางที่ 8	เกณฑ์ที่แพทย์ใช้วินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค.....	39
ตารางที่ 9	รูปแบบค่าทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (n = 200).....	41
ตารางที่ 10	ระดับ aspartate aminotrasferase (AST) และ alanine aminotrasferase (ALT) ที่ใช้เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค .....	42
ตารางที่ 11	ระดับ bilirubin ที่ใช้เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (n = 87).....	42



## บทที่ 1 บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศต่างๆ ทั่วโลก องค์การอนามัยโลกคาดว่า ในปีค.ศ.2010 มีผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ประมาณ (estimated incident case) 8.8 ล้านคนทั่วโลก สำหรับประเทศไทยมีผู้ป่วยวัณโรคมากเป็นลำดับที่ 18 ใน 22 ประเทศที่มีภาระวัณโรคสูง (high TB-burden countries) โดยคาดว่าจะมีผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ทุกประเภทประมาณ 137 คนต่อประชากรแสนคนต่อปี<sup>1</sup> วัณโรคเป็นโรคที่สามารถรักษาให้หายขาดได้หากผู้ป่วยได้รับยาที่เหมาะสม ดังนั้นองค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้ประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก รวมถึงประเทศไทยใช้ระบบยามาตรฐานระยะสั้น (Standard Short Course Chemotherapy) ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค ซึ่งระบบยานี้ประกอบด้วยยาหลายชนิดรวมกัน ได้แก่ isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z), ethambutol (E) และ streptomycin (S)<sup>2</sup> สูตรยานี้มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษา แต่ผู้ป่วยต้องได้รับยาหลายตัวร่วมกัน ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสสูงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคของผู้ป่วยในประเทศไทยคือร้อยละ 29-74 ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ปวดข้อ ชาปลายมือปลายเท้า ตามัว วิงเวียน การทรงตัวผิดปกติ หูอื้อ ไม่ได้ยินเสียง ผื่นคัน ผื่นคัน ผื่นคัน ผื่นคัน ผื่นคัน<sup>3-8</sup> อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ มีวิธีการรักษาและแก้ไขตามชนิดของความรุนแรงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ การหยุดยาต้านวัณโรค การลดขนาดยาต้านวัณโรคแต่ละชนิด การเปลี่ยนวิธีการรับประทานยา การเปลี่ยนสูตรยาต้านวัณโรค และการรักษาเพื่อบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้อาจมีผลทำให้ผู้ป่วยใช้ยาต้านวัณโรคไม่สม่ำเสมอ เป็นผลให้การรักษาวัณโรคไม่สำเร็จ<sup>8-10</sup> หรือทำให้เกิดเชื้อดื้อยาได้<sup>11, 12</sup>

การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (antituberculosis drug-induced hepatotoxicity) พบได้เป็นอันดับ 1<sup>13-15</sup> หรืออันดับ 2<sup>8, 16</sup> เมื่อเทียบกับอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่พบจากการใช้ยาต้านวัณโรค สำหรับประเทศไทยมีรายงานการเกิดพิษต่อตับร้อยละ 1-9<sup>5-8, 17, 18</sup> และการศึกษาในต่างประเทศพบการเกิดพิษต่อตับร้อยละ 3-15<sup>16, 19, 20</sup> การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยาหรือเปลี่ยนแปลงการรักษาได้ถึงร้อยละ 2-8<sup>21</sup> หรือ ผู้ป่วยบางรายอาจรุนแรงจนเสียชีวิตได้ร้อยละ 5-10<sup>13, 22, 23</sup>

สำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคนั้น ได้มีองค์กรและสถาบันต่าง ๆ ทั้งในประเทศและต่างประเทศ เสนอแนวทาง (guideline) ต่างๆไว้หลายแนวทาง<sup>2, 24, 25, 26</sup> เนื้อหาที่แนวทางเหล่านี้กำหนดไว้ ได้แก่ การดูแลผู้ป่วยเพื่อป้องกันการเกิดพิษต่อตับก่อนเริ่มใช้ยา การติดตามภาวะพิษต่อตับระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับยา เกณฑ์สำหรับการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยา และการดูแลรักษาเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับ แนวทางเหล่านี้ได้มาจากความคิดเห็นหรือประสบการณ์ของผู้เชี่ยวชาญ ไม่ได้เป็นแนวทางที่มาจากหลักฐานเชิงประจักษ์ (evidence based guidelines) จึงทำให้แนวทางเหล่านี้ยังมีรายละเอียดที่แตกต่างกัน ไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจน ทำให้ยากต่อการปฏิบัติ และเนื่องจากความหลากหลายของแนวปฏิบัติดังกล่าว จึงทำให้แพทย์มีวิธีการจัดการผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคที่แตกต่างกัน สำหรับประเทศไทยมีข้อมูลเพียงจาก 1 การศึกษาเท่านั้น<sup>17</sup> ที่ศึกษาเกี่ยวกับการปฏิบัติจริงของแพทย์ในเรื่องดังกล่าวและพบว่า ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับได้รับการดูแลที่แตกต่างกัน มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 55.0 เท่านั้นที่หยุดยาต้านวัณโรคที่มีโอกาสสูงที่ทำให้เกิดพิษต่อตับ และผู้ป่วยร้อยละ 30 ไม่ได้รับยาต้านวัณโรคใด ๆ เลยระหว่างหยุดยาด้านวัณ นอกจากนี้เมื่ออาการของพิษต่อตับกลับเข้าสู่ภาวะปกติแล้ว หยุดยาแล้ววิธีการให้ยาด้านวัณโรคลกลับเข้าไปใหม่ (re-challenge) ก็ยังแตกต่างกันคือ ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งได้รับยาต้านวัณโรคเข้าไปใหม่พร้อมกันทุกตัว บางส่วนได้รับยากลับเข้าไปใหม่แบบทีละตัว ซึ่งบางคนได้รับยา isoniazid กลับเข้าไปก่อนเป็นตัวแรก แต่บางคนได้รับยา rifampicin กลับเข้าไปเป็นตัวแรก เป็นต้น อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าว มีวิธีการเก็บข้อมูลจากการทบทวนบันทึกประวัติผู้ป่วย ซึ่งอาจมีการบันทึกข้อมูลไม่ครบถ้วน และทำการศึกษาในโรงพยาบาลเพียง 1 โรงพยาบาลเท่านั้น ซึ่งอาจไม่ได้เป็นตัวแทนที่ดีของแพทย์ทั้งหมด ดังนั้นการศึกษานี้จึงทำเพื่อสำรวจรูปแบบการปฏิบัติของแพทย์ในการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค โดยการใช้แบบสอบถามชนิดตอบด้วยตนเอง (self-administered questionnaire) ทำการสำรวจในโรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ทุกโรงพยาบาลในเขตภาคใต้ตอนล่าง ซึ่งใช้วิธีการเก็บข้อมูลและมีกลุ่มตัวอย่างที่แตกต่างจากการศึกษาดังกล่าวข้างต้น ข้อมูลเหล่านี้จะทำให้ทราบเกี่ยวกับสถานการณ์จริงของการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค และจะนำเสนอข้อมูลที่ได้ไปยังกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข เพื่อใช้เป็นแนวทางในการกำหนดเนื้อหาในการฝึกอบรม และกำหนดกลุ่มเป้าหมายที่จะอบรม เพื่อให้ผู้ป่วยวัณโรคได้รับการดูแลเมื่อเกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคอย่างเหมาะสมต่อไป

## 1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

### 1.2.1 วัตถุประสงค์หลัก

1. เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค
2. เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการเมื่อพบผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค

### 1.2.2 วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะพิษต่อตับก่อนผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสโรค
2. เพื่อศึกษาการปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะพิษต่อตับระหว่างผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสโรค

## 1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบข้อมูลวิธีการปฏิบัติของแพทย์ในการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค ซึ่งจะนำไปเป็นข้อมูลพื้นฐานเพื่อใช้ประโยชน์ในการปรับปรุงแก้ไขแนวทางการจัดการภาวะพิษต่อตับให้เหมาะสมกับสถานการณ์ของประเทศไทย
2. นำข้อมูลดังกล่าว มาใช้เป็นประโยชน์ในการจัดเนื้อหาการฝึกอบรมเกี่ยวกับเรื่องดังกล่าวต่อไป ซึ่งจะส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิภาพสูงสุดและปลอดภัยจากการใช้ยาต้านไวรัสโรค

## บทที่ 2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

### 2.1 แนวทางการรักษาวัณโรค

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่เกิดจากการติดเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ซึ่งติดต่อระหว่างคนสู่คนโดยการหายใจเอาละอองเสมหะขนาดเล็ก (droplet nuclei) ที่ฟุ้งกระจายในอากาศจากผู้ป่วยวัณโรคระยะแพร่เชื้อที่ไอ จาม ออกมาโดยไม่ปิดปากและจมูก ผู้ติดเชื้อวัณโรคส่วนหนึ่งจะป่วยเป็นวัณโรค ผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่ได้รับการรักษาหรือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแต่ไม่หาย สามารถแพร่เชื้อต่อให้ผู้อื่นไปได้เรื่อย ๆ เชื้อวัณโรคที่ถูกหายใจเข้าไปในระยะแรกจะอยู่ที่ปอดต่อมาอาจแพร่กระจายไปสู่อวัยวะอื่น ๆ ทางกระแสเลือดหรือระบบน้ำเหลือง ทำให้เกิดวัณโรคในอวัยวะต่าง ๆ ได้ โดยทั่วไปวัณโรคสามารถจำแนกได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ คือวัณโรคปอด (pulmonary tuberculosis) และวัณโรคนอกปอด (extrapulmonary tuberculosis) หลักการรักษวัณโรคคือ การเลือกใช้ยาให้ถูกต้องเหมาะสมกับผู้ป่วยและผู้ป่วยต้องได้รับยาอย่างครบถ้วน ยารักษวัณโรคที่ใช้ในปัจจุบันสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

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

2. ยาด้านวัณโรครุ่นที่ 2 (second-line drugs) ได้แก่ยา cycloserine (CS), ethionamide (Eth), para-aminosalicylic acid (PAS), prothionamide (PTH), fluoroquinolones และ aminoglycosides จะพิจารณาเลือกใช้ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยาด้านวัณโรครุ่นที่ 1 ได้ โดยเฉพาะกรณีที่เชื้อคือยา

สูตรยาที่ใช้ในการรักษวัณโรค แบ่งสูตรยาเป็น 4 category ดังนี้<sup>24</sup> คือ

#### CATEGORY 1: 2HRZE(S)/4HR

การรักษาแบ่งเป็น 2 ช่วง คือ

ช่วงที่ 1 ระยะเข้มข้น (initial phase or intensive phase) ช่วง 2 เดือนแรก จะใช้ยา 4 ชนิด คือ

H, R, Z, E (หรือใช้ S แทน E) ทุกวัน ระยะนี้จะมีค่าสำคัญมาก เพราะแสดงถึงประสิทธิภาพของระบบยาที่จะช่วยตัดการแพร่กระจายเชื้อ

ช่วงที่ 2 ระยะต่อเนื่องอีก 4 เดือนหลัง (continuation phase or maintenance phase) ให้ยาเพียง 2 ชนิด คือ H, R เป็นการรักษาเพื่อหวังผล sterilization ที่สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้ สูตรยานี้ใช้สำหรับผู้ป่วยดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยใหม่ วันโรคปอดเสมหะบวก (New M+)
2. ผู้ป่วยใหม่เสมหะลบที่มีอาการรุนแรง เช่น มีแผลโพรง หรือแผลขนาดใหญ่ในเนื้อปอด
3. ผู้ป่วยวันโรคนอกปอดชนิดรุนแรง
4. ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอคส์ร่วมด้วย

#### **CATEGORY 2: 2HRZES/1HRZE/5HRE**

การรักษาแบ่งเป็น 2 ช่วง คือ

ช่วงที่ 1 ระเข้มขั้น 3 เดือน โดย 2 เดือนแรกจะให้ยา 5 ชนิดคือ H, R, Z, E, S ต่อด้วยยา 4 ชนิดคือ H, R, Z, E อีก 1 เดือน

ช่วงที่ 2 ระยะต่อเนื่อง ให้ยา 3 ชนิดคือ H, R, E, S อีก 5 เดือน

สูตรยานี้ใช้สำหรับผู้ป่วยเคยรักษามาก่อน และเสมหะเป็นบวกได้แก่

1. ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ (relapse)
2. ผู้ป่วยรักษาซ้ำ หลังจากขาดยาติดต่อกัน 2 เดือน (treatment after default)
3. ผู้ป่วยรักษาซ้ำ หลังจากล้มเหลว ซึ่งไม่ใช่ เชื้อวัน โรคคือยา (multidrug resistance tuberculosis: MDR-TB)

#### **CATEGORY 3: สูตรยาเหมือน CATEGORY 1 คือ 2HRZE/4HR**

ใช้สำหรับผู้ป่วยใหม่ ดังนี้

1. ผู้ป่วยใหม่เสมหะลบ แผลไม่มาก
2. ผู้ป่วยวันโรคนอกปอดชนิดไม่รุนแรง เช่น วันโรคต่อมน้ำเหลือง อาจไม่ใช่ ethambutol ร่วมด้วยในกรณีต่อไปนี้
  - ผู้ป่วยวันโรคปอด เสมหะไม่พบเชื้อ รอยแผลไม่มาก ไม่มีแผลโพรงในปอด และผลตรวจเชื้อเอชไอวีเป็นลบ
  - ผู้ป่วยที่ไม่สามารถสื่อสารเพื่อข้อมูลเกี่ยวกับการมองเห็น เช่น ผู้ป่วยเด็ก
  - มีผลทดสอบความไวของเชื้อต่อยา แสดงว่าเชื้อยังไวต่อยา H, R, Z

#### **CATEGORY 4**

ใช้ยาต้านวัณโรครุ่นที่ 2 (second line) ที่ไม่เคยได้มาก่อน (อย่างน้อย 4 ชนิดขึ้นไป) โดยที่ต้องมียาชนิด 1 ชนิด และระยะเวลาที่ฉีดยาไม่ควรน้อยกว่า 6 เดือน และรักษาทั้งหมดต้องไม่น้อยกว่า 18 เดือน

ใช้สำหรับผู้ป่วยดังต่อไปนี้ คือ ผู้ป่วยล้มเหลวต่อการรักษา (failure case) ที่เป็น MDR-TB และ ผู้ป่วยเรื้อรัง (chronic case)

## 2.2 อาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค

จากแนวทางการรักษาวัณโรคที่ได้กล่าวไว้แล้วในหัวข้อ 2.1 จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยวัณโรคต้องใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน จึงมีโอกาสสูงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้นได้ อาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรคแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่<sup>2,24</sup> คือ

### 2.2.1 Minor adverse effect reactions

อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง หมายถึง มีผลทำให้ร่างกายเกิดความผิดปกติได้ แต่สามารถรักษาตามอาการหรือปรับแผนการรักษาเพียงเล็กน้อย โดยไม่ต้องหยุดยาต้านวัณโรค อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ ได้แก่ เบื่ออาหาร (anorexia) คลื่นไส้ (nausea) อาเจียน (vomiting) ปวดท้อง (abdominal pain) ปวดข้อ (joint pain) ปลายประสาทอักเสบ (peripheral neuropathy)

### 2.2.2 Major adverse effect reactions

อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ซึ่งหมายถึง ส่งผลให้เกิดอันตรายต่อร่างกาย อาจก่อให้เกิดความพิการหรือเสียชีวิต ต้องหยุดยาต้านวัณโรคทันที อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ ได้แก่ การเกิดพิษต่อหู (ototoxicity) ความผิดปกติทางการมองเห็น (visual impairment) ความผิดปกติทางระบบผิวหนัง (skin reactions) และพิษต่อตับ (hepatotoxicity)

## 2.3 อุบัติการณ์ และ ความชุกของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

การเกิดพิษต่อตับเป็นอาการไม่พึงประสงค์ชนิดหนึ่งที่พบได้บ่อยเป็นอันดับ 1<sup>13-15</sup> หรืออันดับ 2<sup>8,16</sup> เมื่อเทียบกับอาการไม่พึงประสงค์อื่นจากยาต้านวัณโรค

### 2.3.1 การศึกษาในประเทศไทย

พรรณี หัสภาค และคณะ<sup>3</sup> ศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรค โดยการสัมภาษณ์ และสังเกตอาการของผู้ป่วย ในผู้ป่วยวัณโรคปอดที่รับการรักษาศูนย์วัณโรคเขต 12 ยะลา จำนวน 308 ราย เป็นระยะเวลา 12 เดือน พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคในผู้ป่วย

จำนวน 228 ราย (ร้อยละ 74.0) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด คือผื่นคันจำนวน 128 ราย (ร้อยละ 41.6) และพบพิษต่อตับ (ตัวเหลือง ตาเหลือง) 2 ราย (ร้อยละ 0.6)

กรณีการ วิชาชีววรรณ และคณะ<sup>4</sup> ศึกษาผลข้างเคียงจากการรักษาวัณโรคด้วยยาเม็ดรวม 3 ขนาน โดยวิธีการสัมภาษณ์ผู้ป่วยรายใหม่ที่มารับการตรวจรักษาที่ศูนย์วัณโรคเขต 3 ชลบุรี จำนวน 160 ราย ทุกเดือนเป็นเวลา 6 เดือน พบอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรครวมทุกระบบ 98 ราย โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบผิวหนังมากที่สุด 71 ราย (ร้อยละ 44.3) และพบอาการไม่พึงประสงค์ต่อตับจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 1.9)

อุไร พุ่มฤกษ์ และคณะ<sup>5</sup> ศึกษาอาการแทรกซ้อนที่เกิดจากยาต้านวัณโรคแบบเม็ดแยกขนาน จำนวน 4 ชนิด โดยวิธีสัมภาษณ์ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่อายุ 15 ปีขึ้นไป และไม่มีประวัติโรคตับ ไม่อยู่ในระยะตั้งครรภ์ และไม่มีเชื้อเอชไอวี ที่รับการรักษาด้วยระบบยาระยะสั้น 6 เดือน จำนวน 226 ราย พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคจำนวน 82 ราย (ร้อยละ 36.3) อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบผิวหนังพบมากเป็นอันดับ 1 คือ 36 ราย (ร้อยละ 15.9) และพบผู้ป่วยเกิดตับอักเสบ คือ มีอาการร่วมกับค่าเอนไซม์ของตับเพิ่มมากกว่า 2 เท่าของปกติ และภาวะดีซ่านชัดเจน จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 1.3)

เบญจวรรณ สายพันธ์ และคณะ<sup>6</sup> ศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค โดยทบทวนข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ ที่ได้รับยาต้านวัณโรคมาตรฐานระยะสั้น จำนวน 138 ราย พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคจำนวน 74 ราย (ร้อยละ 53.6) โดยเกิดพิษต่อตับ 3 ราย (ร้อยละ 2.2)

วิศิษฐ์ อุดมพานิชย์ และคณะ<sup>7</sup> ศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากยารักษาวัณโรค โดยเฝ้าสังเกตและสอบถามถึงผลข้างเคียงจากการใช้ยา ในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐานระยะสั้นจำนวน 200 ราย พบผลข้างเคียงจากใช้ยาต้านวัณโรคจำนวน 58 คน (ร้อยละ 29.0) โดยพบภาวะดีซ่านและตับอักเสบเกิดใน 1-2 สัปดาห์แรกของการรักษา จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 4.5) พบว่าทุกรายมี total bilirubin สูง และ alanine aminotransferase: ALT สูงเกิน 3 เท่าของค่าปกติ (ค่าปกติ 35 units)

วิลาวัลย์ ทองเรือง และคณะ<sup>8</sup> ศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค โดยวิธีการรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและ TB treatment card ในผู้ป่วยวัณโรคทุกประเภทอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป จำนวน 500 ราย พบอาการไม่พึงประสงค์จากใช้ยาต้านวัณโรคจำนวน 183 ราย (ร้อยละ 36.6) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด คืออาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง (ร้อยละ 15.4) และพบพิษต่อตับมากเป็นอันดับ 2 (ร้อยละ 9.2)

### 2.3.2 การศึกษาในต่างประเทศ

Steele และคณะ<sup>27</sup> ศึกษาแบบ meta-analysis โดยการรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาจำนวน 34 การศึกษา ระหว่างปี ค.ศ. 1966-1989 เพื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดตับอักเสบจากยา isoniazid และ rifampicin โดยกำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยการเกิดตับอักเสบคือ มีภาวะดีซ่านหรือมีการเพิ่มขึ้นของระดับ bilirubin หรือ aspartate aminotransferase (AST) มากกว่า 100 units/dl การศึกษาที่รวบรวมได้จะแบ่งเป็น 4 กลุ่มคือ 1) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา isoniazid อย่างเดียว 2) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา isoniazid ร่วมกับยาต้านวัณโรคตัวอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ rifampicin 3) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา isoniazid และ rifampicin ร่วมกัน 4) กลุ่มที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา rifampicin ร่วมกับยาต้านวัณโรคตัวอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ isoniazid พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา isoniazid และ rifampicin ร่วมกัน จะเกิดตับอักเสบสูงสุดคือ ร้อยละ 2.7 รองลงมาคือ การได้รับยา isoniazid ร่วมกับยาต้านวัณโรคตัวอื่นที่ไม่ใช่ rifampicin เกิดตับอักเสบร้อยละ 1.6 ขณะที่การได้ยา rifampicin ร่วมกับยาต้านวัณโรคตัวอื่นที่ไม่ใช่ isoniazid เกิดตับอักเสบร้อยละ 1.1 และการได้รับยา isoniazid เพียงชนิดเดียวจะเกิดตับอักเสบน้อยที่สุดร้อยละ 0.6

Ormerod และคณะ<sup>28</sup> การศึกษาในประเทศอังกฤษ ในผู้ป่วยวัณโรคทุกประเภทโดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง 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 เกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะตับอักเสบคือ มีค่าทางห้องปฏิบัติการแสดงถึงภาวะดีซ่าน (jaundice) และ/หรือ มีการเพิ่มขึ้นของระดับ ALT มากกว่า 5 เท่าของค่าเริ่มต้นก่อนการรักษา พบผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากใช้ยาจำนวน 67 ราย (ร้อยละ 5.1) ผู้ป่วยเกิดตับอักเสบจำนวน 30 ราย (ร้อยละ 2.3)

Teleman และคณะ<sup>22</sup> ศึกษาในประเทศสิงคโปร์ โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังในผู้ป่วย 1036 ราย ที่ได้รับยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐานระยะสั้นในปี ค.ศ. 1998 เป็นระยะเวลา 1 ปี โดยผู้ป่วยที่จัดว่าเกิดตับอักเสบคือ ผู้ป่วยที่มีลักษณะตรงตามเกณฑ์ในข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ 1) ALT และ/หรือ AST มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิสัยบน (Upper Limit of Normal: ULN) 2) ระดับ bilirubin เพิ่มขึ้นมากกว่าค่าปกติพิสัยบน ร่วมกับ ALT และ/หรือ AST มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติพิสัยบน จากการศึกษาพบผู้ป่วยเกิดตับอักเสบจำนวน 55 ราย (ร้อยละ 5.3)

Yee D และคณะ<sup>16</sup> ศึกษาในประเทศแคนาดา โดยใช้วิธีการสัมภาษณ์และติดตามผู้ป่วยวัณโรคจำนวน จำนวน 430 ราย ที่ได้รับยาต้านวัณโรคระบบยา รุ่นที่ 1 (first-line drugs) ระหว่างปี ค.ศ. 1990-1999 เพื่อเฝ้าติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ อาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้ต้องหยุด



ยาต้านวัณโรคอย่างน้อย 1 ชนิด และ/หรือมีผลให้ผู้ป่วยต้องรับการรักษาตัวในโรงพยาบาล พบผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 37 ราย (ร้อยละ 9) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือ ผื่นคัน ร้อยละ 4 และเกิดตับอักเสบร้อยละ 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 โดยจะมีหรือไม่มีอาการทางคลินิกไปด้วย สำหรับยาที่เป็นสาเหตุของตับอักเสบพบว่าเกิดจากยา isoniazid จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 2.0) ยา pyrazinamide จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 2.0) และไม่พบตับอักเสบจากการใช้ยา rifampicin

Fernandez - Villar และคณะ<sup>20</sup> ศึกษาในประเทศสเปน แบบ prospective observational study ระหว่างปี ค.ศ. 1998-2002 ในผู้ป่วยอายุ 14 ปี ขึ้นไป ที่ได้รับยาต้านวัณโรคอย่างน้อย 3 ชนิด คือ 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 หรือมีอาการทางคลินิกไปด้วย 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 (ร้อยละ 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)

Gulbay และคณะ<sup>15</sup> ศึกษาในประเทศตุรกี โดยทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ระหว่างปี ค.ศ. 1984-2001 และได้รับยาต้านวัณโรคสูตร 2HRZE(S)/7HR เป็นระยะเวลา 9 เดือน จำนวน 1149 ราย พบอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรคจำนวน 95 ราย (ร้อยละ 8.0) โดยผู้ป่วยที่จัดว่าเกิดตับอักเสบคือ ผู้ป่วยที่มีลักษณะตรงตามเกณฑ์ในข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ คือ 1) ALT และ/หรือ AST มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิคคบนร่วมกับอาการทางคลินิก ได้แก่ เบื่ออาหาร (anorexia) คลื่นไส้ (nausea) อาเจียน (vomiting) หรือ ปวดท้อง (abdominal pain)

2) ALT และ/หรือ AST มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิคคบน โดยมีหรือไม่มีอาการทางคลินิกร่วมด้วยก็ได้ และ/หรือระดับ total bilirubin เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 mg/dl จากการศึกษานี้พบผู้ป่วยเกิดตับอักเสบจำนวน 28 ราย (ร้อยละ 2.4)

Anand และคณะ<sup>23</sup> ศึกษาในอินเดีย โดยการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสโรค และเกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัสโรคในโรงพยาบาล 2 แห่ง ระหว่างปี ค.ศ. 2000-2002 เป็นระยะเวลา 2 ปี เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดตับอักเสบ ผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับการตรวจไวรัสตับอักเสบก่อนเริ่มต้นการรักษา ผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน (acute hepatitis) จะถูกคัดออกจากการศึกษา โดยเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะตับอักเสบคือระดับเอนไซม์ aminotransferase มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิคคบน พบผู้ป่วยเกิดตับอักเสบจำนวน 69 คน (ร้อยละ 10.1)

Shakya และคณะ<sup>29</sup> ศึกษาในเนปาล โดยการติดตามผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ทุกประเภทที่ได้รับยาต้านไวรัสโรค 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 (ร้อยละ 8.0)

Marra และคณะ<sup>14</sup> ศึกษาในประเทศแคนาดา โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย จำนวน 1061 ราย ที่ได้รับยาต้านไวรัสโรคแนวที่ 1 (first-line drugs) ระหว่างปี ค.ศ. 2000-2005 เพื่อเฝ้าติดตามอาการไม่พึงประสงค์ ผลการศึกษาพบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านไวรัสโรคทุกประเภทในผู้ป่วยจำนวน 318 ราย คิดเป็นร้อยละ 30 โดยผู้ป่วยที่จัดว่าเกิดตับอักเสบคือ ผู้ป่วยที่มีลักษณะตรงตามเกณฑ์ในข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ คือ 1) AST มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิคคบน ร่วมกับอาการแสดงของระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal symptoms) 2) AST มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิคคบน โดยจะมีหรือไม่มีอาการทางคลินิกร่วมด้วย อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคือตับอักเสบ (ร้อยละ 13.9)

Marzuki และคณะ<sup>30</sup> ศึกษาในประเทศมาเลเซีย โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยวัณโรค จำนวน 473 ราย ระหว่างปี ค.ศ. 2003-2005 เป็นระยะเวลา 30 เดือน ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีต้องมีค่า LFTs เป็นปกติ ไม่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ หรือใช้ยาอื่น ๆ ภายใน 10 วัน ก่อนเริ่มต้นการรักษา ส่วนผู้ป่วยที่เป็นตับอักเสบจากไวรัสตับอักเสบบี (viral hepatitis B) ไวรัสตับอักเสบบี

(viral hepatitis C) หรือได้รับยาอื่น ๆ ที่มีพิษต่อดับ จะถูกคัดออกจากการศึกษา โดยผู้ป่วยที่จัดว่าเกิดดับอักเสบคือ ผู้ป่วยที่มีลักษณะตรงตามเกณฑ์ในข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ คือ 1) ALT และ/หรือ AST มากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าของค่าปกติ (ไม่เกิน 40 IU/L) โดยจะมีหรือไม่มีอาการทางคลินิกร่วมด้วย 2) ระดับ total bilirubin เพิ่มขึ้นมากกว่า 1.5 mg/dl ค่าเหล่านี้ต้องเพิ่มขึ้นตามเกณฑ์การวินิจฉัยอย่างน้อย 5 วันหลังได้รับยาต้านวัณโรค พบผู้ป่วยเกิดดับอักเสบ 46 ราย (ร้อยละ 9.7)

## สรุป

อุบัติการณ์และความชุกของการเกิดพิษต่อดับจากการใช้ยาต้านวัณโรคแตกต่างกัน โดยข้อมูลจากการศึกษาในประเทศไทย พบอุบัติการณ์การเกิดความเป็นพิษต่อดับประมาณ ร้อยละ 4-9 ส่วนการศึกษาในต่างประเทศพบอุบัติการณ์การเกิดความเป็นพิษต่อดับประมาณร้อยละ 3-15 ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกันในรายละเอียด เช่นวิธีการเก็บข้อมูล สำหรับการศึกษที่ใช้วิธีการติดตามผู้ป่วยโดยการสัมภาษณ์ สังเกตอาการหรือตรวจร่างกายผู้ป่วย จะพบอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อดับได้สูงกว่าการศึกษาที่ได้ข้อมูลการเกิดพิษต่อดับจากบันทึกประวัติผู้ป่วย ซึ่งอาจมีข้อมูลไม่ครบถ้วน เช่นไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นค่าพื้นฐาน นอกจากนี้ลักษณะของผู้ป่วยแต่ละการศึกษาก็อาจมีลักษณะไม่เหมือนกันเช่น ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ ประวัติการใช้ยาอื่น ๆ ที่มีพิษต่อดับร่วมด้วย ประวัติการติดเชื้อเอชไอวี หรือ การตรวจไวรัสตับอักเสบบ่งชี้ข้อมูลเหล่านี้เป็นปัจจัยที่อาจส่งผลต่อโอกาสเกิดพิษต่อดับได้ นอกจากนี้อาจมีความแตกต่างกันในการให้คำนิยามในการเกิดความเป็นพิษต่อดับ เช่น เกณฑ์ระดับเอนไซม์ aminotransferase ที่ใช้แตกต่างกัน หรือการใช้ค่า bilirubin ร่วมด้วยในการวินิจฉัย เป็นต้นหรือบางการศึกษาไม่มีนิยามเกี่ยวกับภาวะพิษต่อดับที่ชัดเจน นอกจากนี้ความเป็นพิษต่อดับในรายงานการศึกษาวิจัยที่เป็นผู้ป่วยชาวเอเชีย พบอัตราการเกิดความเป็นพิษต่อดับค่อนข้างสูงคือ ประมาณร้อยละ 8.0-19.8 ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากลักษณะทางพันธุกรรม เช่น การเป็น slow acetylator ในชาวเอเชีย จะทำให้มีโอกาสสูงที่จะเกิดพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรคเมื่อเทียบกับ slow acetylator

## 2.4 แนวทางการจัดการพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรค

ในปัจจุบันมีองค์กรต่างๆ ได้เสนอแนวทางการจัดการภาวะพิษต่อดับจากการใช้ยาต้านวัณโรคไว้ 4 แนวทาง ดังนี้

1. แนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค 2551<sup>24</sup>
2. American Thoracic Society/Centers of Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America 2006 (ATS 2006)<sup>25</sup>
3. World Health Organization 2009 (WHO 2009)<sup>2</sup>

4. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society 1998 (BTS 1998)<sup>26</sup>

โดยรายละเอียดของเนื้อหาเกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับ แบ่งเป็นประเด็นต่างๆ ได้ดังต่อไปนี้

**ประเด็นที่ 1 การป้องกันการเกิดพิษต่อตับก่อนการให้ยาต้านวัณโรค**

เนื้อหาในหัวข้อนี้มี 4 ประเด็นย่อย คือ 1) การค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยก่อนเริ่มต้นการรักษา 2) การอธิบายอาการของการเกิดพิษต่อตับและสิ่งที่ควรหลีกเลี่ยง 3) การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงความผิดปกติของตับ เพื่อเป็นค่าเริ่มต้นก่อนการรักษา 4) การตรวจหาไวรัสตับอักเสบ รายละเอียดดูภาคผนวก 1

**ประเด็นที่ 2 การติดตามเฝ้าระวังผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับระหว่างการให้ยาต้านวัณโรค**

เนื้อหาในส่วนนี้มี 2 ประเด็นย่อยที่ต้องพิจารณา คือ 1) การพูดคุย สอบถาม ประเมินอาการผิดปกติที่อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อตับ และ 2) การตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับการเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อตับ 3) ชนิดของค่าทางห้องปฏิบัติการที่ส่งตรวจ 4) ความถี่ของการส่งตรวจติดตาม รายละเอียดดูภาคผนวก 2

**ประเด็นที่ 3: การวินิจฉัยและการจัดการเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค**

เนื้อหาในส่วนนี้มี 5 ประเด็นคือ 1) เกณฑ์วินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ 2) การจัดการเบื้องต้น 3) การให้ยารักษาวัณโรคอื่นในขณะรอให้การทำงานของตับปกติ 4) เกณฑ์การให้ยากลับเข้าไปใหม่ 5) วิธีให้ยากลับเข้าไปใหม่ รายละเอียดดูภาคผนวก 3

**2.5 ความรู้และการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ในประเทศไทย**

ในประเทศไทยมี 1 การศึกษา ที่รายงานเกี่ยวกับการปฏิบัติของแพทย์ในการวินิจฉัยและการจัดการผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค<sup>17</sup> โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาต้านวัณโรครุ่นที่ 1 อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป จำนวน 625 ราย ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ระหว่างปี ค.ศ. 2006-2009 เกณฑ์คัดออกคือ ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาวัณโรคมามาก่อน และ ผู้ป่วยที่มีค่าทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มรักษาผิดปกติ ผู้ป่วยที่จัดว่าเกิดพิษต่อตับคือ ผู้ป่วยที่มีลักษณะตรงตามเกณฑ์ต่อไปนี้ 1) ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ผู้ดูแลว่ามีภาวะ transaminitis, hepatitis หรือ hepatotoxicity จากยาต้านวัณโรค 2) ผู้ป่วยที่ได้รับการปรับสูตรยาที่ใช้รักษาวัณโรคโดยแพทย์ผู้ดูแล และ 3) ผู้ป่วยที่ค่าเอนไซม์ตับกลับเข้าสู่ภาวะปกติเมื่อมีการหยุดยาด้านวัณโรคที่คาดว่าเป็นสาเหตุ ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วย 42 ราย (ร้อยละ 6.7) เกิดภาวะพิษต่อตับในจำนวนนี้ 31 ราย (ร้อยละ 73.8) ได้รับการวินิจฉัยโดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคของสมาคมโรคทรวงอกของสหรัฐอเมริกา โดยมีผู้ป่วย 40 ราย ที่มีข้อมูลการจัดการ

ภาวะพิษต่อตับ เมื่อพิจารณารูปแบบการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วย 42 รายนี้ ผู้ป่วย 17 ราย (ร้อยละ 42.5) หยุดยาต้านวัณโรคทุกตัว และผู้ป่วยอีก 23 ราย (ร้อยละ 57.5) หยุดยาต้านวัณโรคบางตัว ในระหว่างหยุดยาต้านวัณโรค และรอให้การทำงานของตับเป็นปกติ ผู้ป่วย 12 ราย (ร้อยละ 30.0) ไม่ได้รับยาต้านวัณโรคใด ๆ เลย และผู้ป่วย 28 ราย (ร้อยละ 70.0) ได้รับยาต้านวัณโรคที่มีพิษต่อตับน้อย ยาที่ได้รับ คือ EOS (ร้อยละ 47.5), EO (ร้อยละ 12.5), OS (ร้อยละ 12.5) เป็นต้น ในจำนวนผู้ป่วยวัณโรค 35 รายที่หยุดยาต้านวัณโรคและได้รับการติดตามอย่างต่อเนื่อง เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว แพทย์ได้ให้ยากลับเข้าไปใหม่ (re-challenge) กับผู้ป่วย 34 ราย (ร้อยละ 97.1) ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 11.8) ได้รับยาพร้อมกันทุกตัว และ ผู้ป่วย 30 ราย (ร้อยละ 88.2) ได้รับยากลับเข้าไปใหม่ที่ละตัว และยาที่ผู้ป่วยได้รับกลับเข้าไปเป็นครั้งแรกมากที่สุด คือ isoniazid รองลงมา คือ rifampicin

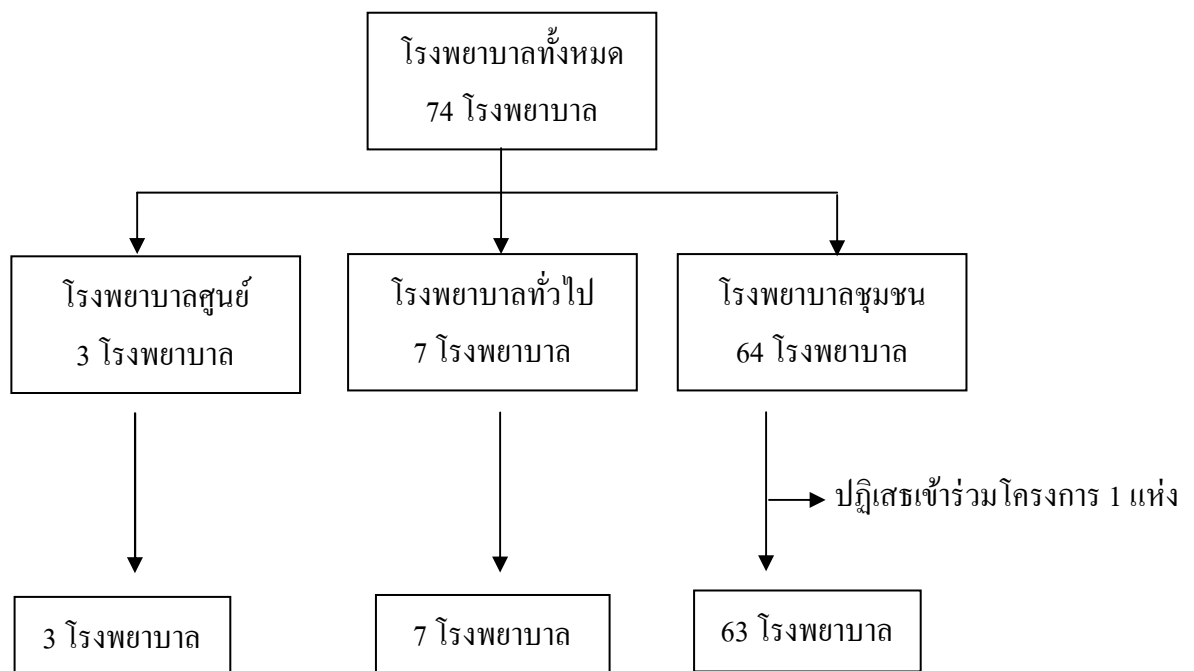
### บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษาแบบ cross-sectional study

#### 3.2 สถานที่ศึกษาวิจัย:

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



#### รูปที่ 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 ในช่วงระหว่างเวลาที่เก็บข้อมูลคือ เดือนมีนาคม 2553 – มิถุนายน 2553

#### เกณฑ์คัดเลือกเข้า (Inclusion criteria)

1. แพทย์ที่รับผิดชอบดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค (ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป)

#### เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

1. แพทย์ที่ปฏิเสธเข้าร่วมโครงการ
2. แพทย์ที่ไม่สามารถติดต่อได้ ในช่วงเวลารวบรวมข้อมูล

### 3.5 ขนาดตัวอย่าง

การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษารูปแบบการปฏิบัติของแพทย์ในการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค หมายถึงร้อยละของแพทย์ที่ปฏิบัติตามแนวทางของสถาบันต่าง ๆ ดังนั้นการคำนวณขนาดตัวอย่างจึงใช้สูตรคำนวณสำหรับการประมาณค่าสัดส่วน คือ

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

$N$  = ขนาดตัวอย่าง (sample size)

$P$  = สัดส่วนของแพทย์ที่ปฏิบัติตามแนวทางของสถาบันต่าง ๆ

$d$  = ความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับ

กำหนดระดับนัยสำคัญ ( $\alpha$ ) เท่ากับ 0.05 และ  $Z_{0.025} = 1.96$

เพื่อให้ขนาดตัวอย่างมีขนาดใหญ่ที่สุด จึงกำหนดให้ร้อยละของแพทย์ที่ปฏิบัติตามแนวทางของสถาบันต่าง ๆ ( $P$ ) มีค่าเท่ากับ 0.5 และกำหนดค่าความคลาดเคลื่อน ( $d$ ) ที่ยอมรับเท่ากับร้อยละ 10

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

แทนค่า  $Z_{\alpha/2} = 1.96$ ,  $P = 0.5$ ,  $d = 0.10$

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

$$N = 96.04$$

ดังนั้นขนาดตัวอย่างน้อยที่สุดที่ต้องการคือ แพทย์จำนวน 96 คน

อย่างไรก็ตามการใช้วิธีเก็บข้อมูลโดยใช้แบบสอบถามชนิดตอบด้วยตนเองนั้น โดยทั่วไปจะมีอัตราการตอบกลับ (response rate) ของแพทย์ประมาณร้อยละ 61<sup>31</sup> หากใช้ข้อมูลอัตราการตอบกลับดังกล่าวข้างต้น ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้เบื้องต้นคือ 96 คน จำเป็นต้องเพิ่มเป็นอย่างน้อยคือ 157 คน ดังนั้นในการศึกษานี้จึงวางแผนส่งแบบสอบถามให้แพทย์ทุกคนที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเลือกตัวอย่างเข้าการศึกษา

### 3.6 ตัวแปร

#### 3.6.1 ข้อมูลโรงพยาบาล

ตัวแปร	ประเภทตัวแปร	แบบเก็บข้อมูล
ประเภทโรงพยาบาล	categorical variable	A1
จำนวนผู้ป่วยฉับพลันโรคทุกประเภทที่รับการรักษา	continuous variable	A2
จำนวนผู้ป่วยฉับพลันโรคทุกประเภทที่เกิดภาวะพิษต่อตับ	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
ระยะเวลาที่ดูแลรักษาผู้ป่วยฉับพลันโรค	continuous variable	B6
ประสบการณ์ดูแลรักษาผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยา	categorical variable	B7
ระยะเวลาที่ดูแลผู้ป่วยรายสุดท้ายที่เกิดพิษต่อตับจากยา	categorical variable	B8
การฝึกอบรมเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยฉับพลันโรค	categorical variable	B9
การฝึกอบรมที่มีเนื้อหาเกี่ยวกับการดูแลผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส	categorical variable	B10
การรับทราบเกี่ยวกับแนวทาง (guidelines) การจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส	categorical variable	B11



การใช้แนวทางในการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค	categorical variable	B12
แนวทางที่ใช้ในการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค	categorical variable	B13

### 3.6.3 ข้อมูลเกี่ยวกับการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

3.6.3.1 การปฏิบัติก่อนเริ่มการรักษาวัณโรค

3.6.3.2 การปฏิบัติระหว่างการรักษาวัณโรค

3.6.3.3 การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

3.6.3.4 การปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

#### 3.6.3.1 การปฏิบัติก่อนเริ่มการรักษาวัณโรค

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 การปฏิบัติระหว่างการรักษาวัณโรค

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 การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

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

### 3.6.3.4 การปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ตัวแปรที่ศึกษา	ประเภทตัวแปร	แบบเก็บข้อมูล
การพิจารณาหยุดยาต้านวัณโรคที่ผู้ป่วยได้รับเมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ	categorical variable	F1
การจัดการระหว่างแพทย์หยุดยาต้านวัณโรคเดิม	categorical variable	F2
การพิจารณาให้ยาต้านวัณโรคเดิมกลับเข้าไปใหม่	categorical variable	F3
เกณฑ์การให้ยากลับเข้าไปใหม่	categorical variable	F4
วิธีให้ยากลับเข้าไปใหม่	categorical variable	F5
วิธีการให้ยาตัวที่สอง หลังจากให้ยาตัวแรกแล้วไม่ทำให้เกิดอาการผิดปกติ	categorical variable	F6
ลำดับการให้ยากลับเข้าไปใหม่	categorical variable	F7
การพิจารณาให้ pyrazinamide กลับเข้าไปใหม่	categorical variable	F8

### 3.7 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูล โดยมี 2 ขั้นตอนดังนี้

#### 3.7.1 ขั้นเตรียมการ

1. ส่งหนังสือจากศูนย์วัน โรคที่ 12 ประกอบด้วยโครงการวิจัย พร้อมหนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยโรงพยาบาล (ภาคผนวก 4) ถึงผู้อำนวยการโรงพยาบาลต่าง ๆ เพื่อขออนุญาตในการดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูล โดยชี้แจงวัตถุประสงค์ของการวิจัยและรายละเอียดการวิจัย
2. ส่งโครงการวิจัยยื่นต่อคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคนกระทรวงสาธารณสุขเพื่อพิจารณาด้านจริยธรรม
3. สสำรวจจำนวนและรายชื่อแพทย์ที่ดูแลรักษาผู้ป่วยวัน โรคทุกคน จากเจ้าหน้าที่คลินิกวัน โรคทุกโรงพยาบาล และขอความร่วมมือในการติดตามส่งแบบสอบถามกลับคืนยังผู้วิจัย

#### 3.7.2 ขั้นตอนดำเนินการ

1. ผู้วิจัยส่งแบบสอบถามชุดที่ 1 และแบบสอบถามชุดที่ 2 โดยจัดส่งทางไปรษณีย์ ไปยังเจ้าหน้าที่คลินิกวัน โรคของโรงพยาบาลทั้งหมด โดยในช่องแบบสอบถามที่จัดส่งถึงกลุ่มตัวอย่าง ประกอบด้วยคำอธิบายโครงการวิจัยสำหรับเจ้าหน้าที่คลินิกวัน โรค (ภาคผนวก 5) เอกสารแนะนำโครงการวิจัยสำหรับแพทย์ผู้ตอบแบบสอบถาม (ภาคผนวก 6) รวมทั้งซองจดหมายติดแสตมป์ (ไปรษณีย์ลงทะเบียน) ที่จ่ายหน้าซองถึงผู้วิจัยแนบไปด้วย
2. หลังส่งแบบสอบถามแล้ว 1 สัปดาห์ ผู้วิจัยได้ติดตามทางโทรศัพท์กับเจ้าหน้าที่คลินิกวัน โรคของแต่ละโรงพยาบาล เพื่อยืนยันว่าแบบสอบถามได้กระจายไปยังแพทย์กลุ่มตัวอย่างแล้วทุกคน
3. หลังจากโทรศัพท์ยืนยันการได้รับแบบสอบถามแล้วเป็นเวลา 2 สัปดาห์ หากมีแบบสอบถามบางส่วนยังไม่ได้รับกลับคืน ผู้วิจัยติดตามแบบสอบถาม โดยติดตามจากเจ้าหน้าที่คลินิกวัน โรคผู้รับผิดชอบรวบรวมแบบสอบถามกลับคืน โดยการโทรศัพท์ทั้งหมด 4 ครั้ง การติดตามในครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 แต่ละครั้งห่างกัน 2 สัปดาห์ ส่วนการติดตามครั้งที่ 3 และครั้งที่ 4 แต่ละครั้งห่างกัน 1 เดือน รวมระยะเวลาในการเก็บรวบรวมข้อมูลทั้งสิ้นประมาณ 3 เดือน หลังจากโทรศัพท์ยืนยันแบบสอบถาม
4. หลังได้รับแบบสอบถามกลับคืน ผู้วิจัยตรวจสอบความสมบูรณ์ของแบบสอบถามทั้งหมด

### 3.8 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือในการเก็บรวบรวมข้อมูล ประกอบด้วยแบบสอบถาม 2 ชุด คือ

#### 3.8.1 แบบสอบถามชุดที่ 1

1. เป็นแบบสอบถามข้อมูลโรงพยาบาล (ภาคผนวก 7) มีลักษณะเป็นคำถามปลายเปิด ให้ตอบจำนวน 3 ข้อ คือ ประเภทโรงพยาบาล จำนวนผู้ป่วยวันโรคทุกประเภทที่รับการรักษา ปีงบประมาณ 2552 จำนวนผู้ป่วยวันโรคทุกประเภทที่เกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ปีงบประมาณ 2552

2. ผู้รับผิดชอบตอบแบบสอบถาม คือ เจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรคที่เป็นผู้รับผิดชอบจัดทำทะเบียนผู้ป่วยวัณโรค (TB 03)

#### 3.8.2 แบบสอบถามชุดที่ 2

1. เป็นแบบสอบถามเกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (ภาคผนวก 8) แบ่งเป็น 2 ส่วน คือ คำถามข้อมูลทั่วไปของแพทย์ และคำถามเกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค มีลักษณะเป็นทั้งคำถามปลายเปิดและคำถามแบบเลือกตอบ

2. ผู้รับผิดชอบตอบแบบสอบถาม คือแพทย์ที่เป็นกลุ่มตัวอย่าง

### 3.9 การตรวจสอบคุณภาพเครื่องมือ

การทดสอบความตรงของเนื้อหา (Face validity) และภาษาที่ใช้ของแบบสอบถาม ทำโดยผู้เชี่ยวชาญที่มีความรู้ความสามารถและมีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยวัณโรค จำนวน 3 ท่านตรวจสอบ ประกอบด้วย แพทย์อายุรกรรมโรคปอด จำนวน 2 ท่าน และแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปที่มีประสบการณ์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค 1 ท่าน หลังจากตรวจสอบความตรงของเนื้อหาแล้ว ได้ปรับปรุงแบบสอบถามตามคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ และทดสอบแบบสอบถามที่ปรับปรุงแล้ว โดยเก็บข้อมูลจากแพทย์ที่ไม่ได้เป็นกลุ่มตัวอย่างจำนวน 12 ท่าน จากนั้นได้ปรับปรุงแบบสอบถามให้มีความชัดเจนอีกครั้ง ก่อนส่งแบบสอบถามไปยังแพทย์ที่เป็นกลุ่มตัวอย่าง

### 3.10 การพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาและได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการพิจารณาศึกษาวิจัยในคน กระทรวงสาธารณสุข (ภาคผนวก 9)

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

1. ส่งรายละเอียดโครงการวิจัยไปยังผู้อำนวยการโรงพยาบาลต่าง ๆ หากโรงพยาบาลยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้อำนวยการ โรงพยาบาลจะเป็นผู้ลงนามเป็นลายลักษณ์อักษรในหนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยของโรงพยาบาล

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 R-programe version 2.1 โดยสถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) โดยมีรายละเอียดคือ ตัวแปรเชิงปริมาณวิเคราะห์ผลในรูป ค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ค่ามัธยฐาน (median) และพิสัย (range) ตัวแปรเชิงคุณภาพวิเคราะห์ผลในรูป สัดส่วนหรือร้อยละ

## บทที่ 4 ผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาการปฏิบัติของแพทย์ในการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส โดยกลุ่มตัวอย่างคือ แพทย์ทุกคนที่รับผิดชอบดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค (ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป) ณ โรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ใน 7 จังหวัดภาคใต้ตอนล่าง ที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 73 โรงพยาบาล ซึ่งพบว่ามียาชื่อแพทย์ในฐานข้อมูลการจัดสรรบุคลากรทางการแพทย์ด้วยภูมิศาสตร์สารสนเทศ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข<sup>32</sup> จำนวนทั้งสิ้น 894 คน โดยแพทย์ 622 คน ได้ถูกคัดออกจากการศึกษา เนื่องจากไม่ได้ดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค (ที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปี) ดังนั้นจึงเหลือแพทย์จำนวน 272 คน ในจำนวนนี้มีแพทย์ 1 คน ปฏิเสธเข้าร่วมการศึกษา และแพทย์ 2 คน ไม่สามารถติดต่อได้ (รูปที่ 2) จึงเหลือแพทย์ที่ได้รับแบบสอบถามจำนวน 269 คน ซึ่งมีแพทย์ 204 คน ตอบแบบสอบถาม คิดเป็นอัตราการตอบกลับ (response rate) ร้อยละ 75.8 ในจำนวนแพทย์ 65 คน ที่ไม่ตอบแบบสอบถาม มีเพียง 53 คน ที่มีข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะของแพทย์ และเมื่อเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างแพทย์ที่ตอบแบบสอบถาม (Respondent) และแพทย์ไม่ตอบแบบสอบถาม (Non-respondent) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของลักษณะแพทย์ทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่ อายุเฉลี่ย เพศ สถานที่ปฏิบัติงาน และความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน (ตารางที่ 1)

ผลการศึกษาที่ได้จากแพทย์จำนวน 204 คน จะนำเสนอด้วยหัวข้อต่อไปนี้

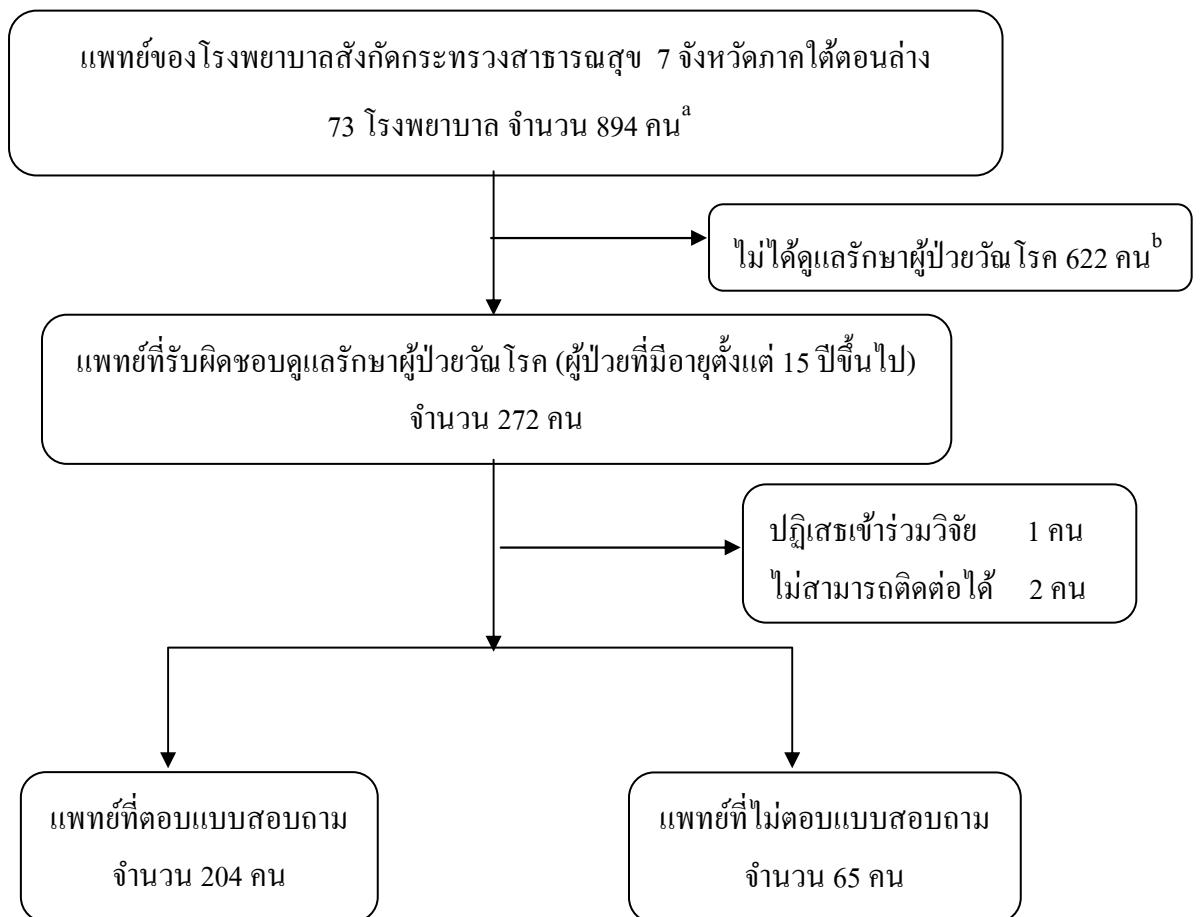
1. ข้อมูลโรงพยาบาล
2. ลักษณะของแพทย์
  - 2.1 ลักษณะทั่วไปของแพทย์
  - 2.2 ประสบการณ์การทำงานในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค
  - 2.3 ประสบการณ์การอบรมที่เกี่ยวข้องกับการรักษาวัณโรค
  - 2.4 การรับทราบของแพทย์เกี่ยวกับแนวทาง (guidelines) การจัดการภาวะพิษต่อตับ

จากยาต้านวัณโรค

3. การปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
  - 3.1 การปฏิบัติก่อนการรักษาวัณโรค
  - 3.2 การปฏิบัติระหว่างการรักษาวัณโรค
  - 3.3 การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
    - 3.3.1 การพิจารณาสาเหตุอื่น เมื่อสงสัยผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ
    - 3.3.2 เกณฑ์ที่ใช้วินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ

- 3.3.3 รูปแบบค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้วินิจฉัย
- 3.3.4 เกณฑ์ค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้วินิจฉัย
- 3.4 การปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
  - 3.4.1 การปฏิบัติเมื่อพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
  - 3.4.2 การพิจารณาให้ยาต้านวัณโรคเดิมกลับเข้าไปใหม่
  - 3.4.3 วิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ (Re-challenge)
  - 3.4.4 ลำดับการให้ยากลับเข้าไปใหม่

รูปที่ 2 กลุ่มตัวอย่าง



<sup>a</sup> สืบค้นจากฐานข้อมูลการจัดสรรบุคลากรทางการแพทย์ด้วยภูมิศาสตร์สารสนเทศ สำนักงาน ปลัดกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข (GIS)

[http://203.157.240.14/gis/report/pop\\_officer.php](http://203.157.240.14/gis/report/pop_officer.php)

<sup>b</sup> สอบถามข้อมูลเพิ่มเติมจากเจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรคของแต่ละโรงพยาบาล

ตารางที่ 1 ลักษณะของแพทย์ที่ตอบแบบสอบถาม และแพทย์ไม่ตอบแบบสอบถาม

	Respondents (n = 204) จำนวน (ร้อยละ)	Non-respondents (n = 53) จำนวน (ร้อยละ)	P-value
อายุเฉลี่ย (ปี)	32.5	34.1	0.1683 <sup>a</sup>
เพศชาย	111 (54.4)	37 (69.8)	0.106 <sup>b</sup>
สถานที่ปฏิบัติงาน			0.629 <sup>b</sup>
โรงพยาบาลชุมชน	171 (83.8)	43 (81.1)	
โรงพยาบาลศูนย์	18 (8.8)	4 (7.6)	
โรงพยาบาลทั่วไป	15 (7.4)	6 (11.3)	
ความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน			0.681 <sup>b</sup>
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)	

<sup>a</sup> Student's t-test, <sup>b</sup> Chi-square test

#### 4.1 ข้อมูลโรงพยาบาล

จากการสำรวจข้อมูลเกี่ยวกับโรงพยาบาลทั้ง 73 โรงพยาบาล (ตารางที่ 2) และเกี่ยวกับจำนวนผู้ป่วยวันโรคที่รับการรักษา ได้แบบสอบถามกลับคืนมา จำนวน 61 โรงพยาบาล พบว่าค่าเฉลี่ยจำนวนผู้ป่วยวันโรคทุกประเภทที่รับการรักษา (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) คือ 65.4 (65.6) รายต่อปี พิสัย 9-332 รายต่อปี และค่าเฉลี่ยจำนวนผู้ป่วยทุกประเภทที่เกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวันโรค (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) 3.1 (6.6) รายต่อปี พิสัย 0 – 45 รายต่อปี



## ตารางที่ 2 ข้อมูลโรงพยาบาล

ข้อมูล	ค่าสถิติ
ประเภทโรงพยาบาล, จำนวน (ร้อยละ) <sup>a</sup>	
โรงพยาบาลศูนย์	4 (5.5)
โรงพยาบาลทั่วไป	5 (6.9)
โรงพยาบาลชุมชน	52 (71.2)
ไม่ตอบ	12 (16.4)
จำนวนผู้ป่วยวัณโรคต่อปี, ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) [พิสัย] <sup>b</sup>	
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	65.4 (65.6) [9 - 332]
จำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดภาวะพิษต่อตับต่อปี <sup>c</sup> , ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) [พิสัย]	3.1 (6.6) [0 - 45]

<sup>a</sup>n = 73, <sup>b</sup>n = 61, <sup>c</sup>n = 58

### 4.2 ลักษณะของแพทย์

#### 4.2.1 ลักษณะทั่วไปของแพทย์

แพทย์กลุ่มตัวอย่างเป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง คือเพศชาย ร้อยละ 54.4 ส่วนใหญ่มีอายุไม่เกิน 30 ปี (ร้อยละ 53.4) โดยอายุเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) คือ 32.5 (7.7) ปี แพทย์ร้อยละ 83.8 ปฏิบัติงานใน โรงพยาบาลชุมชน รองลงมาคือ โรงพยาบาลศูนย์ และ โรงพยาบาลทั่วไป ตามลำดับ ส่วนใหญ่เป็นแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป (ร้อยละ 76.5) รองลงมาคือแพทย์อายุรกรรม (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 3)

ตารางที่ 3 ลักษณะทั่วไปของแพทย์

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ) (n=240)
<b>เพศ</b>	
ชาย	111 (54.4)
หญิง	90 (44.1)
ไม่ตอบ	3 (1.5)
<b>อายุ (ปี)</b>	
≤ 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)	
<b>สถานที่ปฏิบัติงาน</b>	
โรงพยาบาลชุมชน	171 (83.8)
โรงพยาบาลศูนย์	18 (8.8)
โรงพยาบาลทั่วไป	15 (7.4)
<b>ความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน</b>	
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)

**ตารางที่ 3 (ต่อ)**

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
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 ประสบการณ์การทำงานในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค**

แพทย์ร้อยละ 43.6 มีประสบการณ์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคไม่เกิน 3 ปี โดยมีประสบการณ์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค ตั้งแต่ 0 ถึง 29 ปี ซึ่งในจำนวนนี้พบว่าแพทย์ร้อยละ 78.4 มีประสบการณ์ดูแลรักษาผู้ป่วยเกิดพิษต่อดับ และแพทย์ร้อยละ 53.7 ได้ดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรคในช่วงระยะเวลาไม่เกิน 6 เดือนที่ผ่านมา รองลงมาคืออยู่ในช่วง 6-12 เดือน และมากกว่า 1 ปี ซึ่งมีสัดส่วนใกล้เคียงกันคือ ร้อยละ 23.1 และร้อยละ 21.9 ตามลำดับ (ตารางที่ 4)

**ตารางที่ 4 ข้อมูลของแพทย์เกี่ยวกับประสบการณ์การทำงานในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค**

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
ระยะเวลาในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค <sup>๑</sup> (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)	

ตารางที่ 4 (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
มีประสบการณ์ดูแลรักษาผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส <sup>a</sup>	
มี	160 (78.4)
ไม่มี	41 (20.1)
ไม่ตอบ	3 (1.5)
ระยะเวลาในการดูแลรักษาผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสครั้งสุดท้าย <sup>b</sup>	
≤6 เดือน	86 (53.7)
>6-12 เดือน	37 (23.1)
>12 เดือน	35 (21.9)
อื่น ๆ	2 (1.3)

<sup>a</sup> n = 204, <sup>b</sup> n = 160

#### 4.2.3 ประสบการณ์การอบรมที่เกี่ยวข้องกับการรักษาไวรัส

แพทย์ 80 คน (ร้อยละ 39.2) เคยได้รับการอบรมเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัส ในจำนวนนี้ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 67.5) ได้รับการอบรมเพียง 1 ครั้ง โดยแพทย์ร้อยละ 50.0 เข้ารับการอบรมจากศูนย์ไวรัส รองลงมาคือ สำนักไวรัส กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข (ร้อยละ 17.5) ส่วนสถาบันอื่น ๆ ที่มีแพทย์เข้ารับการอบรม (ร้อยละ 20.0) ได้แก่ โรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์ โรงพยาบาลพัทลุง โรงพยาบาลตรัง เป็นต้น ในจำนวนแพทย์ที่ได้รับการอบรมนี้ มีแพทย์เพียง 56 คน (ร้อยละ 70.0) ได้รับการอบรมที่มีเนื้อหาเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 ข้อมูลของแพทย์เกี่ยวกับการอบรมที่เกี่ยวข้องกับวัณโรค

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
การอบรมเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค <sup>a</sup>	
เคยฝึกรอบรม	80 (39.2)
ไม่เคยฝึกรอบรม	123 (60.3)
ไม่ตอบ	1 (0.5)
จำนวนครั้งของการอบรม <sup>b</sup>	
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 <sup>b</sup>	
ศูนย์วัณโรค	40 (50.0)
สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข	14 (17.5)
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	12 (15.0)
สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย	7 (8.8)
คณะแพทยศาสตร์ รามาธิบดี	3 (3.8)
คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล	2 (2.5)
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	1 (1.3)
อื่น ๆ	16 (20.0)
การอบรมมีเนื้อหาเกี่ยวข้องกับดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับ จากยาต้านวัณโรค <sup>b</sup>	
ใช่	56 (70.0)
ไม่ใช่	23 (28.8)
ไม่ตอบ	1 (1.2)

<sup>a</sup> n = 204, <sup>b</sup> n = 80

#### 4.2.4 การรับทราบของแพทย์เกี่ยวกับแนวทาง (guidelines) การจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

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. 2551 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 6)

ตารางที่ 6 การรับทราบของแพทย์เกี่ยวกับแนวทางจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
การรับทราบเกี่ยวกับแนวทางจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค <sup>a</sup>	
ไม่ตอบ	1 (0.5)
ไม่ทราบ	54 (26.5)
ทราบ	149 (73.0)
การใช้แนวทางในการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค <sup>b</sup>	
ไม่ตอบ	1 (0.7)
ไม่ใช้	20 (13.4)
ใช้แนวทาง (guidelines) จากสถาบัน	128 (85.9)
สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข	104 (81.3)
ปี พ.ศ. 2551	
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 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)

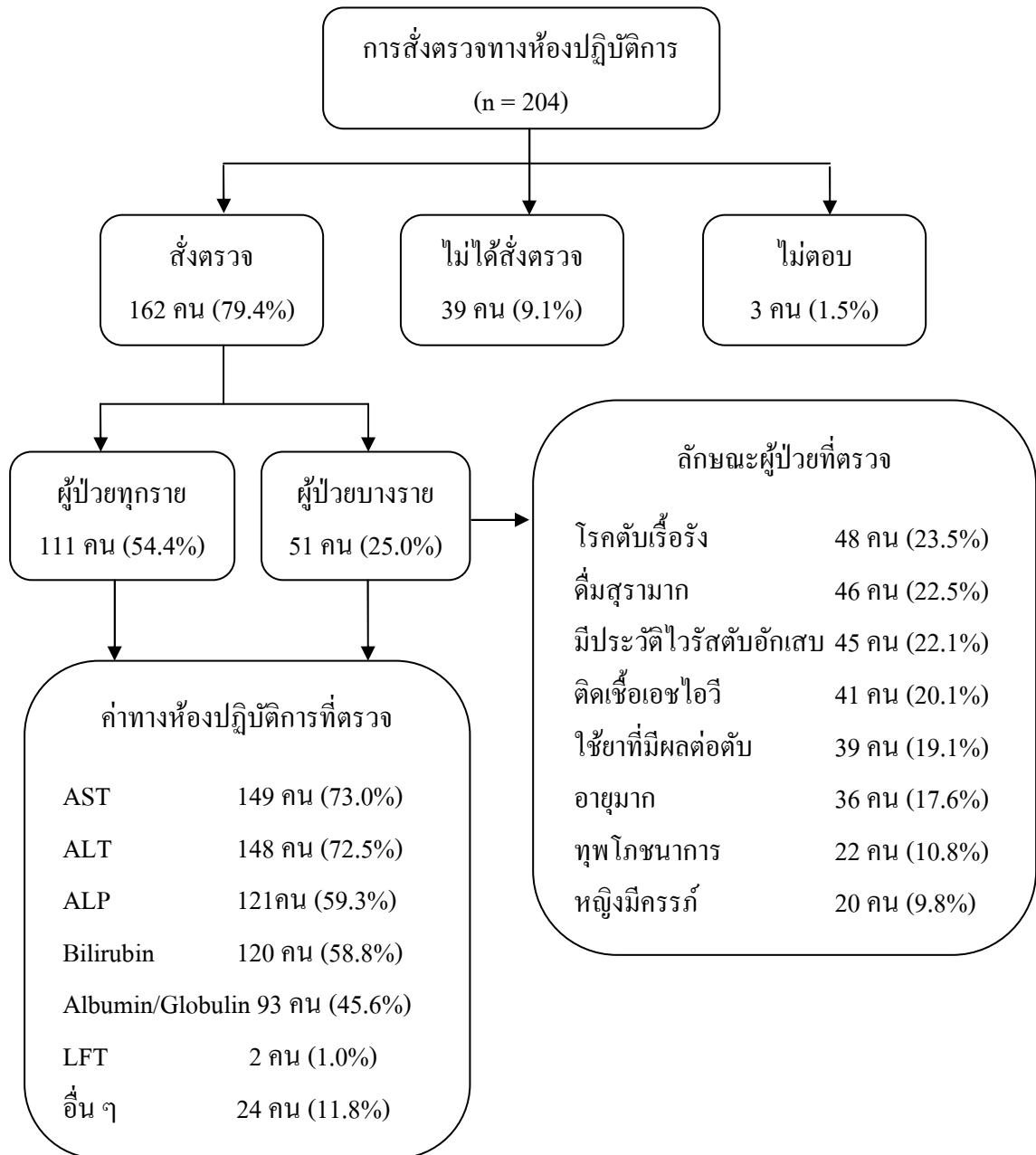
<sup>a</sup> n = 204, <sup>b</sup> n = 149

### 4.3. การปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

#### 4.3.1 การปฏิบัติก่อนการรักษาวัณโรค

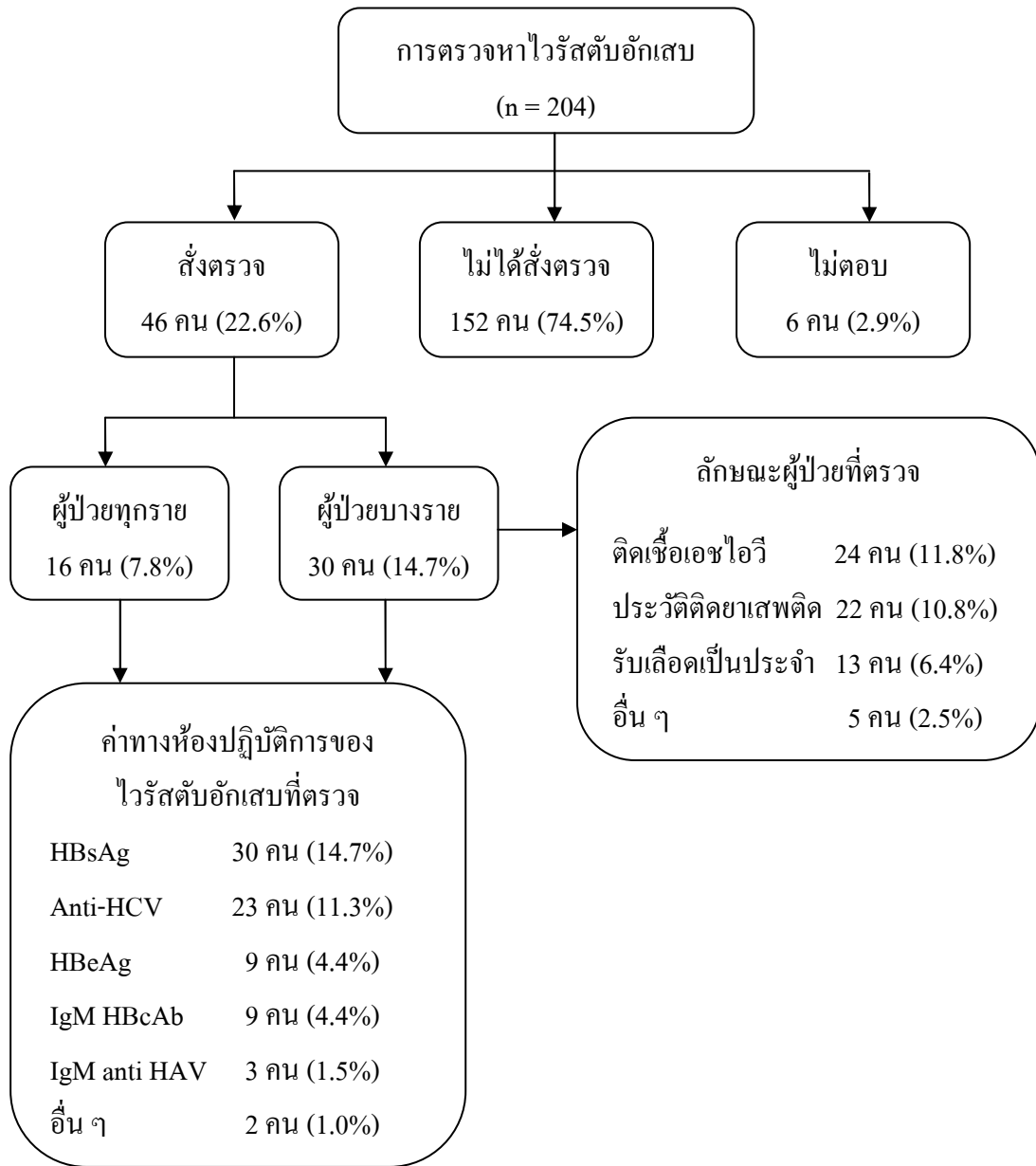
การปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ก่อนเริ่มต้นการรักษา พบว่า แพทย์ 162 คน (ร้อยละ 79.4) ได้ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยแพทย์ร้อยละ 54.4 ส่งตรวจในผู้ป่วยทุกราย สำหรับกรณีแพทย์ไม่ได้ส่งตรวจทุกรายนั้น พบว่าลักษณะผู้ป่วยที่แพทย์ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มการรักษา ได้แก่ ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง (ร้อยละ 23.5) ผู้ป่วยดื่มสุรามาก (ร้อยละ 22.5) ผู้ป่วยมีประวัติไวรัสตับอักเสบ (ร้อยละ 22.1) ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี (ร้อยละ 20.1) เป็นต้น (รูปที่ 3) 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) โดยแพทย์ร้อยละ 7.8 ตรวจในผู้ป่วยทุกราย และแพทย์ร้อยละ 14.7 ตรวจในผู้ป่วยบางราย ในกลุ่มแพทย์ที่ส่งตรวจไวรัสตับอักเสบนี แพทย์ส่วนใหญ่จะส่งตรวจค่า HBsAg (ร้อยละ 14.7) และ Anti-HCV (ร้อยละ 11.3)

รูปที่ 3 การปฏิบัติของแพทย์ในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มการรักษา





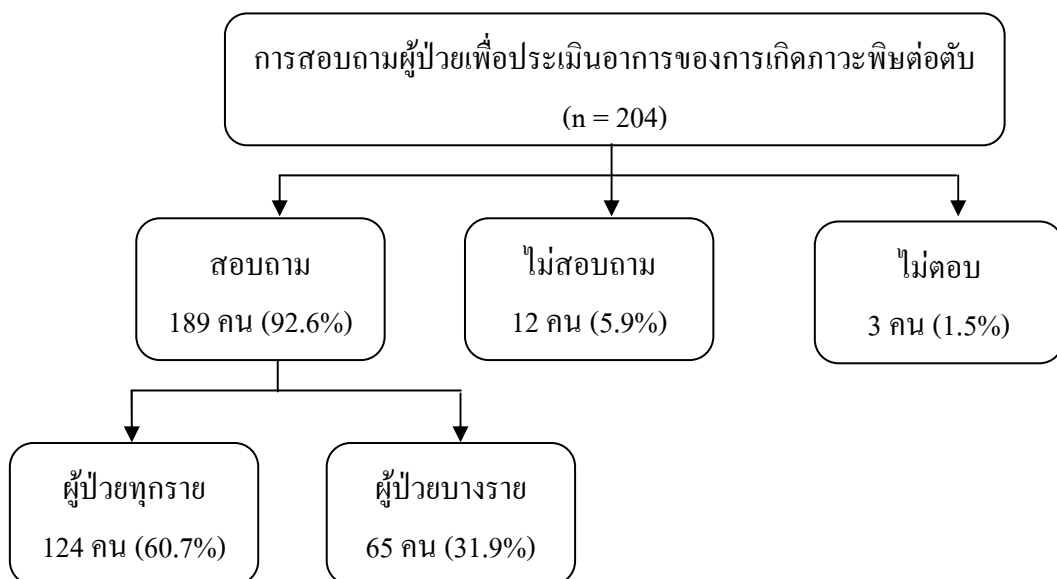
รูปที่ 4 การปฏิบัติของแพทย์ในการสั่งตรวจหาไวรัสตับอักเสบก่อนเริ่มการรักษา



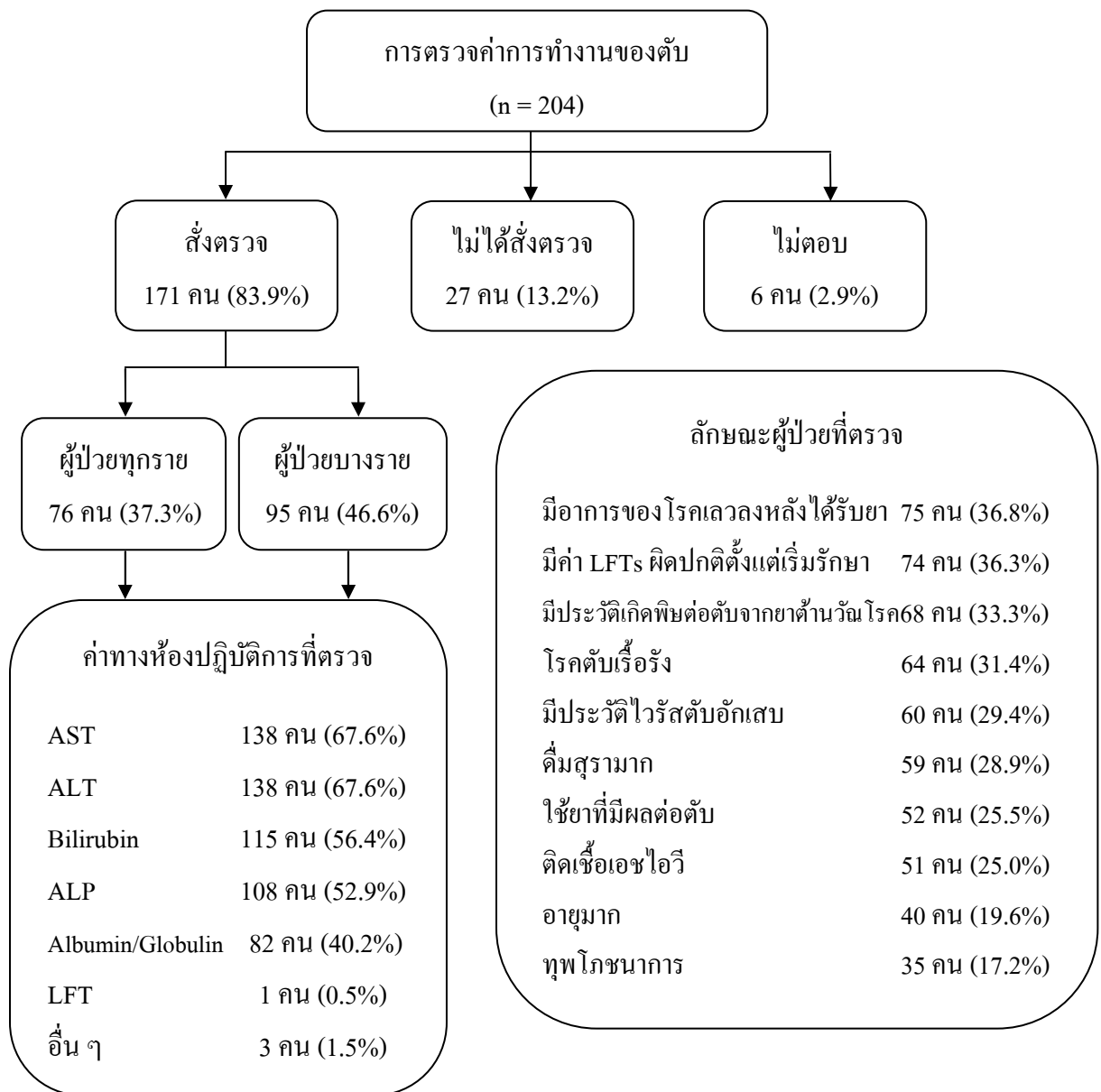
#### 4.3.2 การปฏิบัติระหว่างการรักษาวัณโรค

การปฏิบัติของแพทย์เพื่อติดตามเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ระหว่างผู้ป่วยกำลังได้รับยานั้น พบว่า แพทย์จำนวน 189 คน (ร้อยละ 92.6) ได้พูดคุยสอบถามผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการผิดปกติที่อาจบ่งชี้ถึงภาวะพิษต่อตับจากยา (รูปที่ 5) โดยแพทย์ร้อยละ 60.7 ได้พูดคุยสอบถามผู้ป่วยทุกคน และแพทย์ร้อยละ 31.9 พุดคุยกับผู้ป่วยบางคน โดยแพทย์ได้ส่งตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการร้อยละ 83.9 (รูปที่ 6) โดยแพทย์ร้อยละ 37.3 ส่งตรวจในผู้ป่วยทุกราย กรณีที่แพทย์ไม่ได้ส่งตรวจทุกรายนั้นพบว่า ลักษณะผู้ป่วยที่แพทย์ส่งตรวจ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการเลวลงหลังได้รับยา (ร้อยละ 36.8) เช่น ตัวเหลือง ตาเหลือง คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย ผู้ป่วยที่มีค่าทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับผิดปกติตั้งแต่เริ่มการรักษา (ร้อยละ 36.3) โรคตับเรื้อรัง (ร้อยละ 31.4) ผู้ป่วยมีประวัติไวรัสตับอักเสบบ (ร้อยละ 29.4) เป็นต้น โดยค่าทางห้องปฏิบัติการที่แพทย์นิยมส่งตรวจมากที่สุด คือ AST (ร้อยละ 67.6) และ ALT (ร้อยละ 67.6) รองลงมาคือ bilirubin (ร้อยละ 56.4) และ ALP (ร้อยละ 52.9) ตามลำดับ ส่วนความถี่ในการส่งตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามภาวะพิษต่อตับนั้น (รูปที่ 7) พบว่ามีหลายรูปแบบด้วยกัน โดยรูปแบบที่พบคือ ส่งตรวจค่าดังกล่าวทุก 2 สัปดาห์ ภายใน 2 เดือนแรก (ร้อยละ 18.1) รองลงมาคือ ส่งตรวจทุก 4-8 สัปดาห์ (ร้อยละ 15.2) และส่งตรวจเมื่อผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกของภาวะพิษต่อตับเท่านั้น (ร้อยละ 8.8)

รูปที่ 5 การปฏิบัติของแพทย์โดยการสอบถามผู้ป่วยเพื่อประเมินอาการของการเกิดภาวะพิษต่อตับระหว่างการรักษา

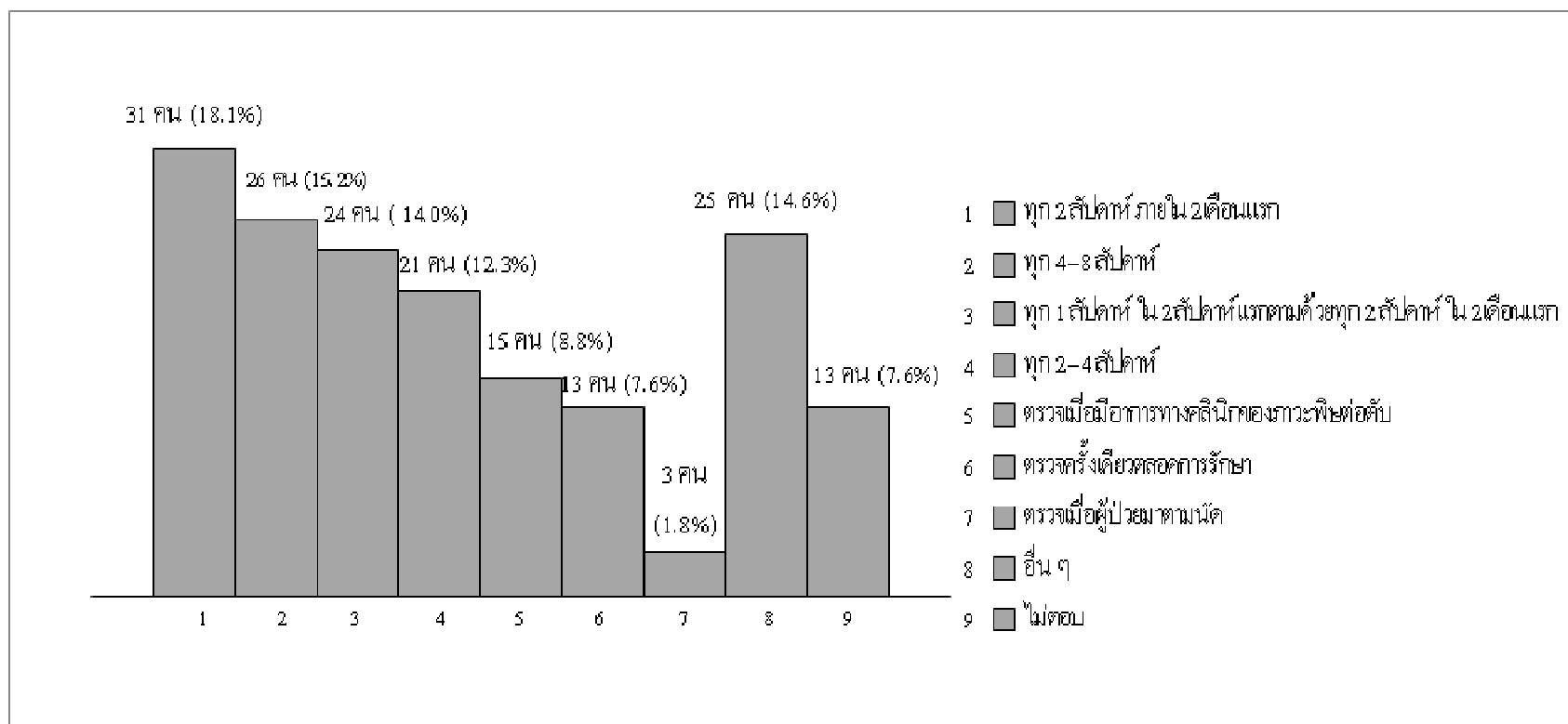


รูปที่ 6 การปฏิบัติของแพทย์ในการสั่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของตับระหว่างการรักษา





รูปที่ 7 ความถี่ในการสำรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของตัวระหว่างการรักษา



#### 4. 3.3. การปฏิบัติเกี่ยวกับการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส

การสอบถามการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับแบ่งเป็น 4 ประเด็น ดังนี้

##### 4.3.3.1 การพิจารณาสาเหตุอื่น เมื่อสงสัยผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ (ตารางที่ 7)

ในจำนวนแพทย์ 204 คน ที่ตอบแบบสอบถาม พบว่า เมื่อแพทย์พบผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส แพทย์ร้อยละ 91.2 จะพิจารณาหาสาเหตุอื่น ๆ ด้วย โดยสาเหตุอื่นที่แพทย์นึกถึง ได้แก่ ไวรัสตับอักเสบ โรคตับเรื้อรัง คีโมสุรามาก ยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย และการติดเชื้อเอชไอวี เป็นต้น

##### ตารางที่ 7 การพิจารณาเกี่ยวกับสาเหตุอื่นเมื่อสงสัยผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
การพิจารณาเกี่ยวกับสาเหตุอื่น เมื่อสงสัยผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ	
ไม่ตอบ	2 (1.0)
ไม่พิจารณา	16 (7.8)
พิจารณา <sup>a</sup> (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)	186 (91.2)
ไวรัสตับอักเสบ	167 (81.9)
โรคตับเรื้อรัง	163 (79.9)
คีโมสุรามาก	162 (79.4)
ยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย	158 (77.5)
ติดเชื้อเอชไอวี	122 (59.8)
อื่น ๆ	6 (2.9)

<sup>a</sup> n = 204

##### 4.3.3.2 เกณฑ์ที่ใช้วินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ (ตารางที่ 8)

ในจำนวนแพทย์ 204 คนที่ตอบแบบสอบถาม พบว่าแพทย์ 200 คน (ร้อยละ 98.0) วินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส โดยใช้อาการทางคลินิกร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยอาการทางคลินิกที่ใช้พิจารณามากที่สุด ได้แก่ ตัวเหลือง ตาเหลือง (ร้อยละ 99.5) รองลงมาคือ คลื่นไส้ อาเจียน (ร้อยละ 90.6) ส่วนค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการวินิจฉัย ได้แก่ aspartate aminotransferase (AST) (ร้อยละ 94.5), alanine aminotransferase (ALT) (ร้อยละ 89.5), bilirubin (ร้อยละ 43.5) และ alkaline phosphatase (ALP) (ร้อยละ 22.5)

ตารางที่ 8 เกณฑ์ที่แพทย์ใช้วินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
เกณฑ์ที่แพทย์ใช้ในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ <sup>a</sup>	
ใช้อาการทางคลินิกร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	200 (98.0)
ใช้อาการทางคลินิกเท่านั้น	2 (1.0)
ไม่ตอบ	2 (1.0)
อาการทางคลินิกที่ใช้พิจารณาภาวะพิษต่อตับ <sup>b</sup> (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)	
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 <sup>c</sup> (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)	
AST	189 (94.5)
ALT	179 (89.5)
Bilirubin	87 (43.5)
ALP	45 (22.5)

<sup>a</sup> n = 204, <sup>b</sup> n = 202, <sup>c</sup> n = 200

#### 4.3.3.3 รูปแบบค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้วินิจฉัย

ในจำนวนแพทย์ 200 คนที่ใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ พบว่า แพทย์ 8 คน (ร้อยละ 4.0) ไม่ตอบคำถามเกี่ยวกับรูปแบบค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ แพทย์ 1 คน (ร้อยละ 0.5) ตอบว่าใช้ liver function test (LFT) และรูปแบบค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้วินิจฉัยของแพทย์อีก 191 คน แบ่งออกเป็น 4 รูปแบบ (ตารางที่ 9) คือแบบที่ 1 ใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการ 1 ชนิดเท่านั้น, แบบที่ 2 ใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการชนิดใดชนิดหนึ่ง, แบบที่ 3 ใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการร่วมกันอย่างน้อย 2 ชนิด, แบบที่ 4 ใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการร่วมกันอย่างน้อย 3 ชนิด

แพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 31.5) เลือกใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการร่วมกันอย่างน้อย 3 ชนิด คือ ใช้ค่า AST, ALT และ bilirubin โดยอาจพิจารณาค่า ALP ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ รองลงมาคือ แพทย์ร้อยละ 23.5

ใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการร่วมกันอย่างน้อย 2 ชนิด คือ ใช้ค่า AST และ ALT โดยอาจพิจารณาค่า bilirubin รวมด้วยหรือไม่ก็ได้

#### 4.3.3.4 เกณฑ์ค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้วินิจฉัย

สำหรับเกณฑ์ค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการวินิจฉัยนั้น ขึ้นกับว่าผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกของตับอักเสบร่วมด้วยหรือไม่ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกร่วมด้วย ในจำนวนแพทย์ 189 คนที่เลือกใช้ค่า ALT ในการวินิจฉัยพบว่า แพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 65.1) ใช้ค่า AST มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิกัดบน (upper limit of normal: ULN) และร้อยละ 61.4 ใช้ค่า ALT มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิกัดบน กรณีไม่มีอาการทางคลินิกของตับอักเสบร่วมด้วย และในจำนวนแพทย์ 179 คนที่ใช้ค่า ALT ในการวินิจฉัย พบว่าแพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 48.7) ใช้ค่า AST มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิกัดบน และร้อยละ 44.7 ใช้ค่า ALT มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิกัดบน (ตารางที่ 10) สำหรับในกลุ่มแพทย์ 87 คน ที่ตอบว่าใช้ค่า bilirubin สำหรับการวินิจฉัย พบว่า 30 คน (ร้อยละ 30.4) ไม่ตอบคำถามเกี่ยวกับระดับ bilirubin ที่ใช้เป็นเกณฑ์ และ แพทย์ 18 คน (ร้อยละ 20.8) ใช้ค่า bilirubin มากกว่า 2 เท่าของของค่าปกติพิกัดบน และ แพทย์ 17 คน (ร้อยละ 19.5) ใช้ค่า bilirubin มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิกัดบน (ตารางที่ 11)



ตารางที่ 9 รูปแบบค่าทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส (n = 200)

แบบที่	รูปแบบค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการวินิจฉัย	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)

ALT: alanine aminotrasferase, AST: aspartate aminotrasferase, ALP: alkaline phosphatate,

+ : ใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการนั้นในการวินิจฉัย, ± : อาจพิจารณาค่าทางห้องปฏิบัติการนั้นร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้

**ตารางที่ 10** ระดับ aspartate aminotrasferase (AST) และ alanine aminotrasferase (ALT) ที่ใช้เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

	AST (n = 189)	จำนวน (ร้อยละ)	ALT (n = 179)	จำนวน (ร้อยละ)
กรณีมีอาการทางคลินิก	$\leq 3$ xULN <sup>a</sup>	41 (21.7)	$\leq 3$ xULN	41 (22.9)
ของตับอักเสบร่วมด้วย	$> 3$ xULN	123 (65.1)	$> 3$ xULN	110 (61.4)
	$> 4$ xULN	14 (7.4)	$> 4$ xULN	13 (7.3)
	ไม่ตอบ	11 (5.8)	ไม่ตอบ	15 (8.4)
กรณีไม่มีอาการทาง	$\leq 3$ xULN	11 (5.8)	$\leq 3$ xULN	11 (6.1)
คลินิกของตับอักเสบร่วมด้วย	$> 3-5$ xULN	54 (28.6)	$> 3-5$ xULN	55 (30.7)
	$> 5$ xULN	92 (48.7)	$> 5$ xULN	80 (44.7)
	$> 10$ xULN	2 (1.0)	$> 10$ xULN	1 (0.6)
	ไม่ตอบ	30 (15.9)	ไม่ตอบ	32 (17.9)

<sup>a</sup> ULN : upper limit of normal

**ตารางที่ 11** ระดับ bilirubin ที่ใช้เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (n = 87)

ระดับ bilirubin	จำนวน (ร้อยละ)
$> 1$ xULN	7 (8.0)
$> 1.5$ xULN	1 (1.1)
$> 2$ xULN	18 (20.8)
$> 3$ xULN	17 (19.5)
$> 5$ xULN	14 (16.1)
ไม่ตอบ	30 (34.5)

ULN : upper limit of normal

#### 4.4 การปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการเมื่อพบผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

การสอบถามการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคนั้น ผู้วิจัยได้สมมติให้แพทย์พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษต่อตับในขณะที่ได้รับยาต้านวัณโรค CAT 1 คือสูตร 2HRZE/4HR (หมายความว่าได้รับยา isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol ในช่วง 2 เดือนแรกของการรักษา และ ได้รับยา isoniazid, rifampicin อีก 4 เดือนจนครบ 6 เดือน) โดยผู้ป่วยดังกล่าวไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงอื่น ๆ ร่วมด้วย โดยสอบถามแพทย์ใน 4 ประเด็น ดังนี้

- 4.1. การปฏิบัติเมื่อพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
- 4.2. การพิจารณาให้ยาต้านวัณโรคเดิมกลับเข้าไปใหม่
- 4.3 วิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่
- 4.4 ลำดับการให้ยากลับเข้าไปใหม่

##### 4.4.1 การปฏิบัติเมื่อพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (รูปที่ 8)

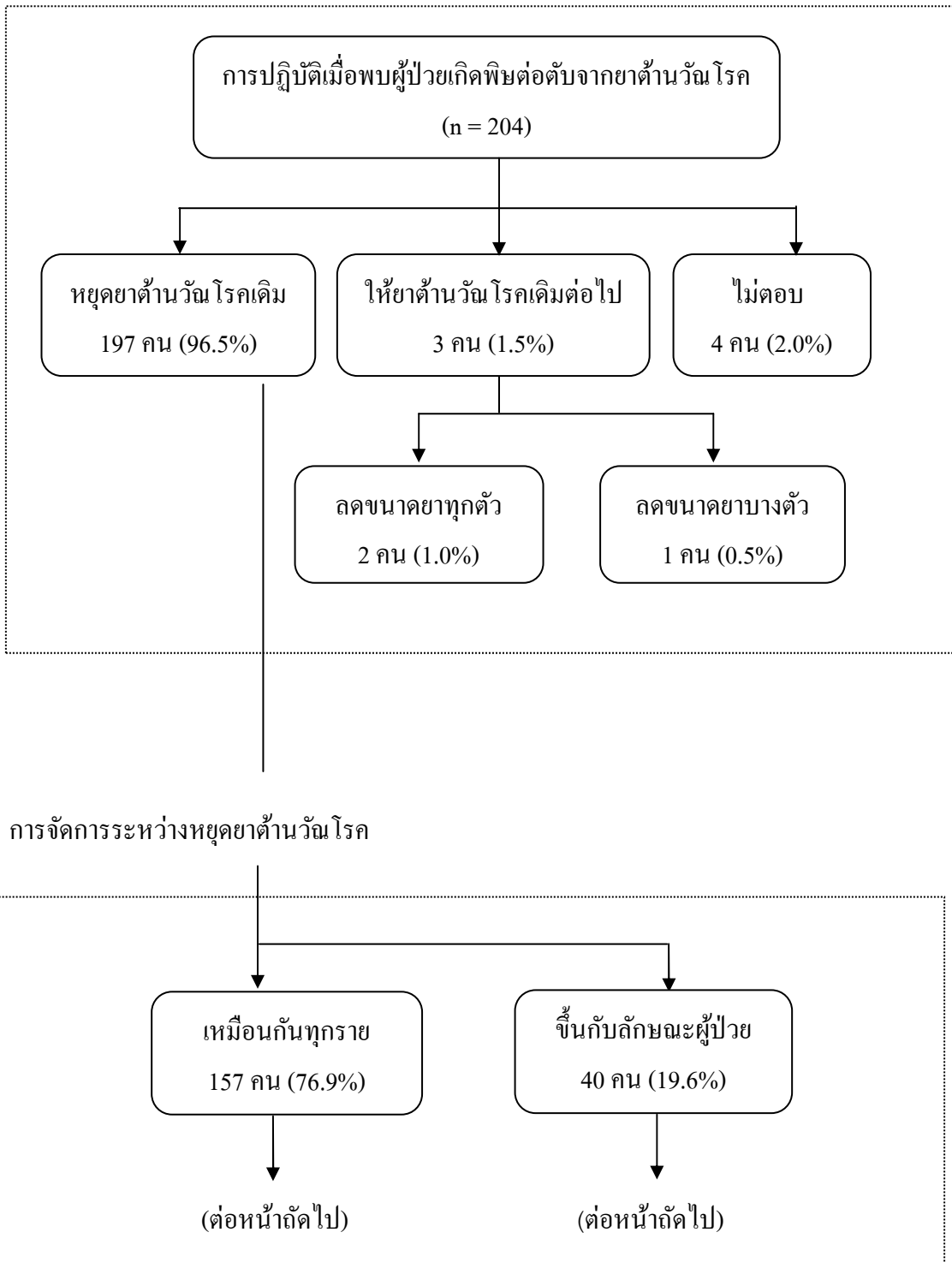
ในจำนวนแพทย์ 204 คนที่ตอบแบบสอบถาม พบว่าแพทย์จำนวน 197 คน (ร้อยละ 96.5) หยุดยาต้านวัณโรคเดิม โดยหยุดยาต้านวัณโรคทุกตัว หรือหยุดยาต้านวัณโรคบางตัว และมีแพทย์ 3 คน (ร้อยละ 1.5) ให้ยาต้านวัณโรคเดิมต่อไป โดยการลดขนาดยาทุกตัวหรือลดขนาดยาบางตัว

สำหรับการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการระหว่างที่แพทย์หยุดยาต้านวัณโรคเดิมนั้นมี 2 ลักษณะคือ แพทย์ส่วนใหญ่ 157 คน (ร้อยละ 76.9) จะจัดการเหมือนกันในผู้ป่วยทุกราย ส่วนแพทย์อีก 40 คน (ร้อยละ 19.6) จะจัดการโดยขึ้นกับลักษณะของผู้ป่วย (ผู้ป่วยเสมหะลบ/นอกปอด หรือผู้ป่วยเสมหะบวก)

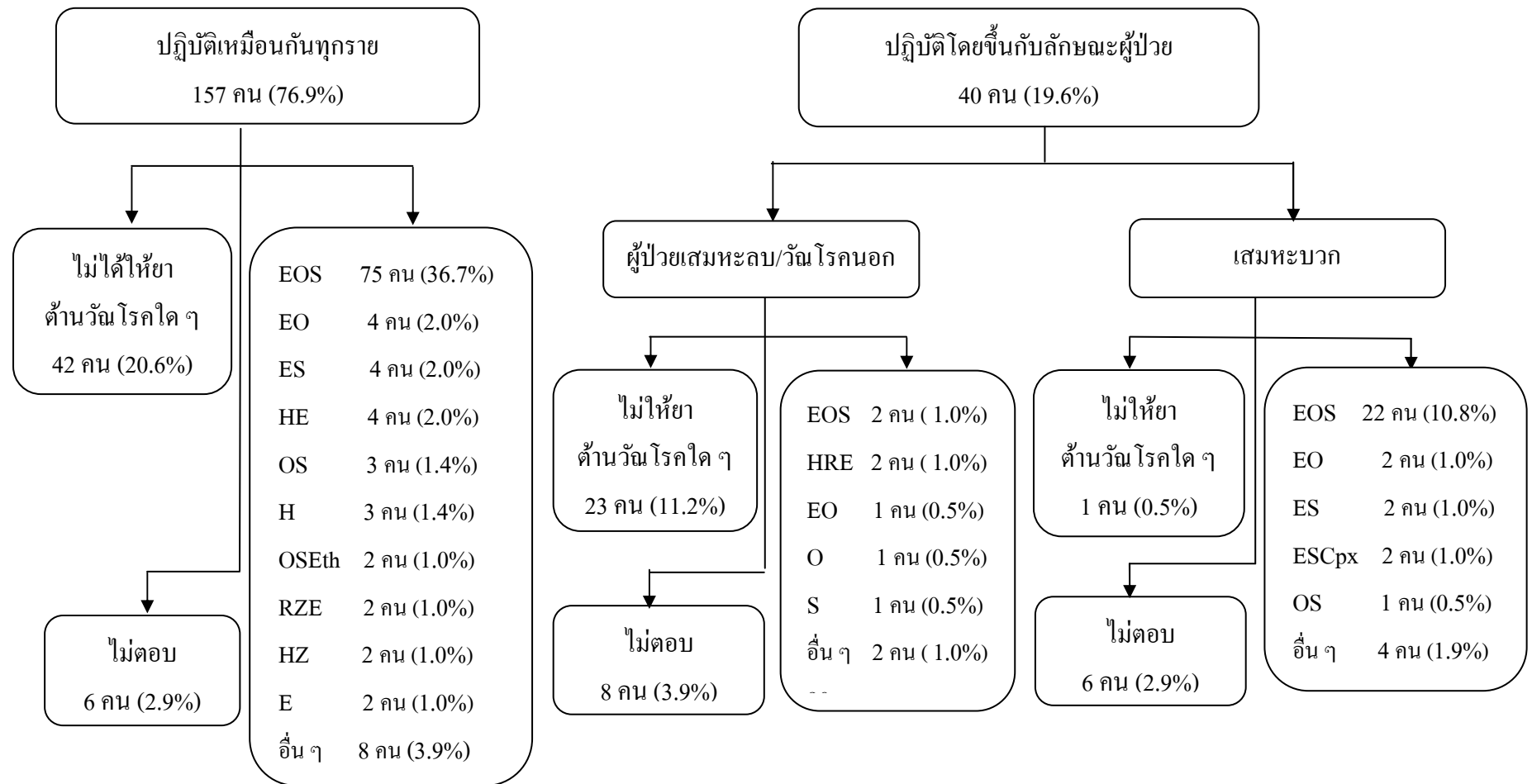
ในกรณีที่จัดการเหมือนกันในผู้ป่วยทุกรายนั้น พบว่าแพทย์ร้อยละ 36.7 ให้ยา 3 ชนิดร่วมกันคือ ethambutol, ofloxacin และ streptomycin (EOS) รองลงมาคือ ไม่ได้ให้ยาต้านวัณโรคใด ๆ (ร้อยละ 20.6) และมีแพทย์บางส่วนร้อยละ 2.0 ให้ยา 2 ชนิดร่วมกันคือ ethambutol และ ofloxacin (EO), ยา ethambutol และ streptomycin (ES) และ ยา isoniazid และ ethambutol (HE)

ในกรณีที่จัดการโดยขึ้นกับลักษณะผู้ป่วยนั้นพบว่า สำหรับผู้ป่วยเสมหะลบ/วัณโรคนอกปอด แพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 11.2) ไม่ได้ให้ยาต้านวัณโรคใด ๆ และสำหรับผู้ป่วยเสมหะบวก แพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 10.8) ให้ยา 3 ชนิดร่วมกันคือ ethambutol, ofloxacin และ streptomycin (EOS)

รูปที่ 8 การปฏิบัติเมื่อพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส



รูปที่ 8 (ต่อ)



หมายเหตุ: H= isoniazid, R= Rifampicin, P= pyrazinamide, E= Ethambutol, S=Streptomycin, O = Ofloxacin, Eth = Ethionamide, Cpx = Ciprofloxacin

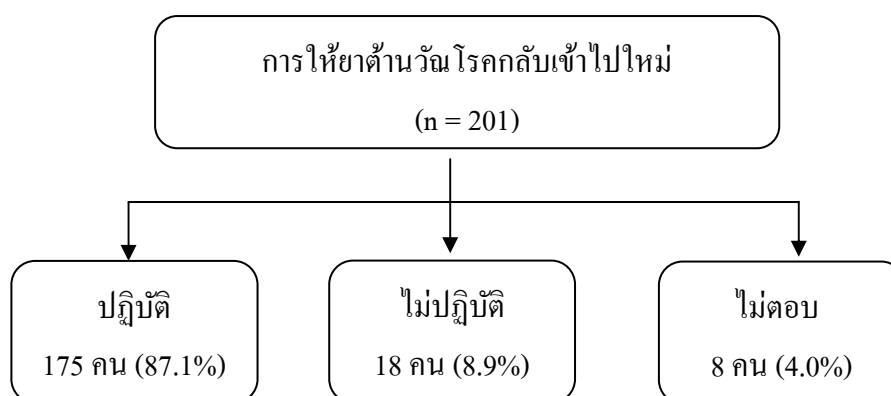
#### 4.4.2 การพิจารณาให้ยาต้านวัณโรคเดิมกลับเข้าไปใหม่

ในจำนวนแพทย์ 201 คน (ที่จัดการขั้นต้นโดยหยุดยาต้านวัณโรคเดิม (n=197) และไม่ตอบคำถามเกี่ยวกับการหยุดยาต้านวัณโรคเดิม (n=4)) พบว่า แพทย์ 175 คน (ร้อยละ 87.1) พิจารณาให้ยากลับเข้าไปใหม่เมื่อภาวะพิษต่อตับของผู้ป่วยดีขึ้น (รูปที่ 9)

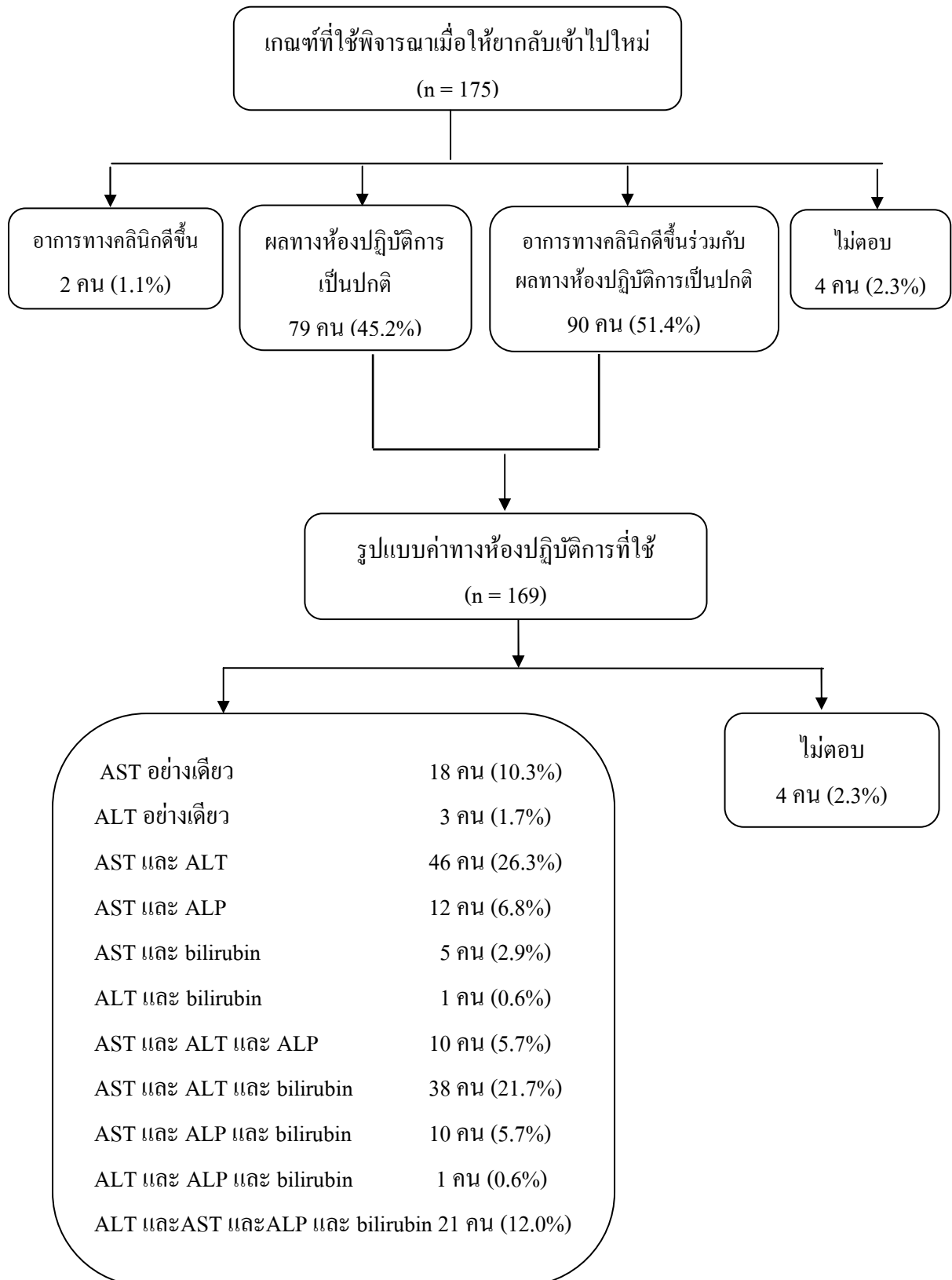
โดยเกณฑ์เพื่อพิจารณาให้ยากลับเข้าไปใหม่ (รูปที่ 10) ในจำนวนแพทย์ 175 คน มีดังนี้ แพทย์ 90 คน (ร้อยละ 51.4) จะพิจารณาจากอาการทางคลินิกดีขึ้นร่วมกับผลทางห้องปฏิบัติการที่เป็นปกติ รองลงมาคือ แพทย์ 79 คน (ร้อยละ 45.2) จะพิจารณาจากผลทางห้องปฏิบัติการที่เป็นปกติ และแพทย์ร้อยละ 1.1 พิจารณาจากอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นเพียงอย่างเดียวเท่านั้น

เมื่อพิจารณารูปแบบค่าทางห้องปฏิบัติการที่แพทย์ใช้เป็นเกณฑ์ในการให้ยากลับเข้าไปใหม่ (รูปที่ 10) พบว่า แพทย์ร้อยละ 26.3 ใช้ค่า AST และ ALT ร่วมกัน รองลงมาคือ แพทย์ร้อยละ 21.7 ใช้ค่า AST, ALT และ bilirubin ร่วมกัน และ แพทย์ร้อยละ 12.0 ใช้ค่า ALT, AST, ALP และ bilirubin ร่วมกัน

รูปที่ 9 การพิจารณาให้ยาต้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ (กรณีหยุดยาต้านวัณโรค)



รูปที่ 10 เกณฑ์ที่ใช้พิจารณาเมื่อให้ยากลับเข้าไปใหม่



#### 4.4.3 วิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่

ในกลุ่มแพทย์ที่พิจารณาให้ยากลับเข้าไปใหม่จำนวน 175 คน (รูปที่ 11) พบว่าวิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ครั้งนี้ แพทย์ 1 คน (ร้อยละ 0.6) ให้กลับเข้าไปพร้อมกันทุกชนิด และ แพทย์ 169 คน (ร้อยละ 96.6) ให้ยากลับเข้าไปทีละชนิด (ร้อยละ 71.4 ให้ยาโดยค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาจนได้ขนาดยาปกติ และ ร้อยละ 16.6 ให้ยาในขนาดยาปกติ)

ในกลุ่มแพทย์ที่ให้ยากลับเข้าไปทีละชนิดจำนวน 169 คน มีวิธีการให้ยาตัวที่สอง (รูปที่ 12) ดังนี้ แพทย์ร้อยละ 73.4 ให้ยาตัวที่สองร่วมกับยาตัวแรก (เช่น isoniazid -> isoniazid และ rifampicin) และแพทย์ร้อยละ 24.8 ให้ยาตัวที่สองตัวเดียว (เช่น isoniazid -> rifampicin) สำหรับการพิจารณาให้ pyrazinamide (Z) กลับเข้าไปใหม่ (รูปที่ 12) พบว่าแพทย์ร้อยละ 37.3 ไม่ให้ pyrazinamide (Z) กลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยทุกราย รองลงมาคือ ร้อยละ 33.1 พิจารณาไม่ให้ pyrazinamide (Z) กลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยบางราย และ ร้อยละ 22.5 ให้ pyrazinamide (Z) กลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยทุกราย

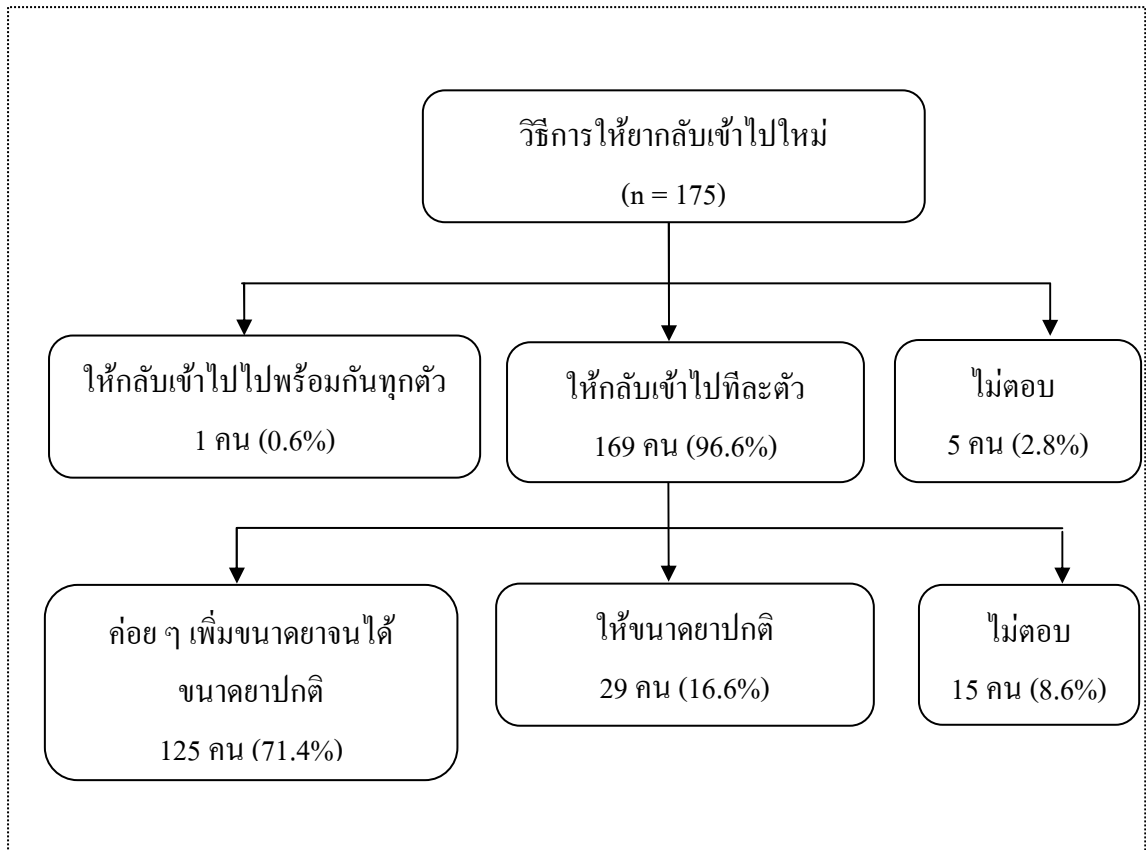
#### 4.4.4 ลำดับการให้ยากลับเข้าไปใหม่

สำหรับลำดับการให้ยากลับเข้าไปใหม่ ในจำนวนแพทย์ 169 คนที่ให้ยากลับเข้าไปใหม่ที่ละตัว (รูปที่ 13) พบว่าแพทย์ร้อยละ 77.5 ให้ isoniazid กลับเข้าไปเป็นชนิดแรก (ร้อยละ 41.4 ให้ H->R->Z, ร้อยละ 30.9 ให้ยา H->R (ไม่ให้ Z) และ ร้อยละ 2.9 ให้ H->Z->R) แพทย์ร้อยละ 6.5 ให้ rifampicin กลับเข้าไปเป็นชนิดแรก (ร้อยละ 4.1 ให้ R->H->Z และ ร้อยละ 2.4 ให้ R->H (ไม่ให้ Z)) และ แพทย์ร้อยละ 0.6 ให้ pyrazinamide กลับเข้าไปเป็นตัวแรก (ให้ Z->H->R)

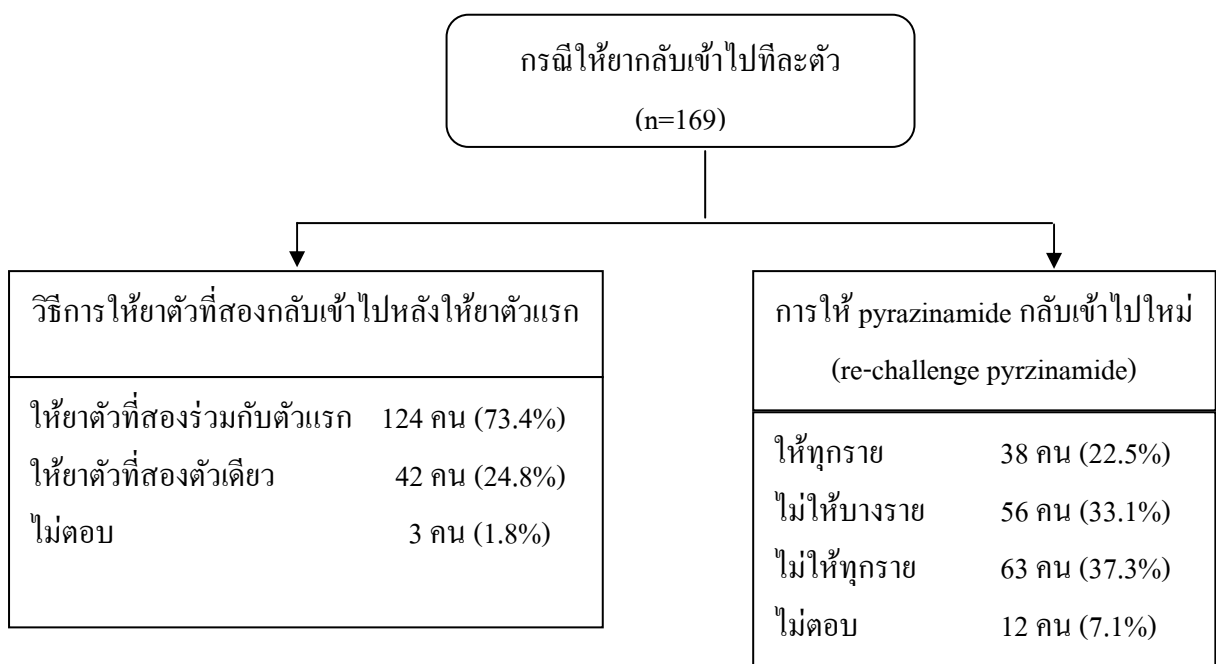
สำหรับระยะเวลาระหว่างการให้ยาชนิดเดิมและการให้ยาชนิดถัดไป ในจำนวนแพทย์ 169 คนที่ให้ยากลับเข้าไปใหม่ที่ละชนิด (รูปที่ 14) พบว่า แพทย์ร้อยละ 79.3 ให้ยาชนิดเดิมและยาชนิดถัดไป โดยมีระยะห่างเท่ากันทุกครั้ง (ร้อยละ 41.2 ให้ยาชนิดเดิมและยาชนิดถัดไปห่างกันเป็นระยะเวลา 7 วัน ร้อยละ 17.8 ให้ยาห่างกันเป็นระยะเวลา 3 วัน และ ร้อยละ 11.3 ให้ยาห่างกันเป็นระยะเวลา 5 วัน) และ แพทย์ร้อยละ 10.0 ให้ยาชนิดถัดไปห่างจากชนิดแรกโดยมีระยะเวลาแต่ละช่วงไม่เท่ากัน



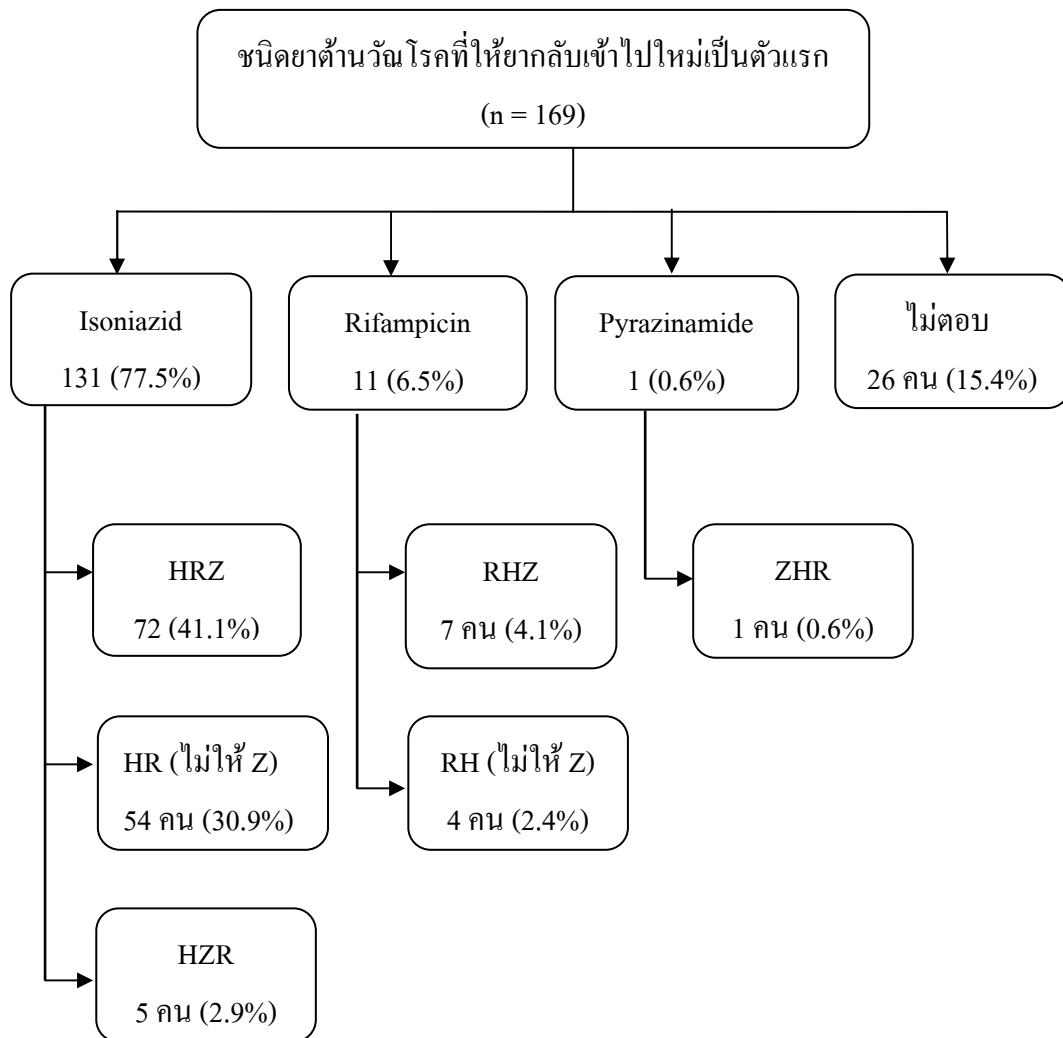
รูปที่ 11 วิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ (Re-challenge)



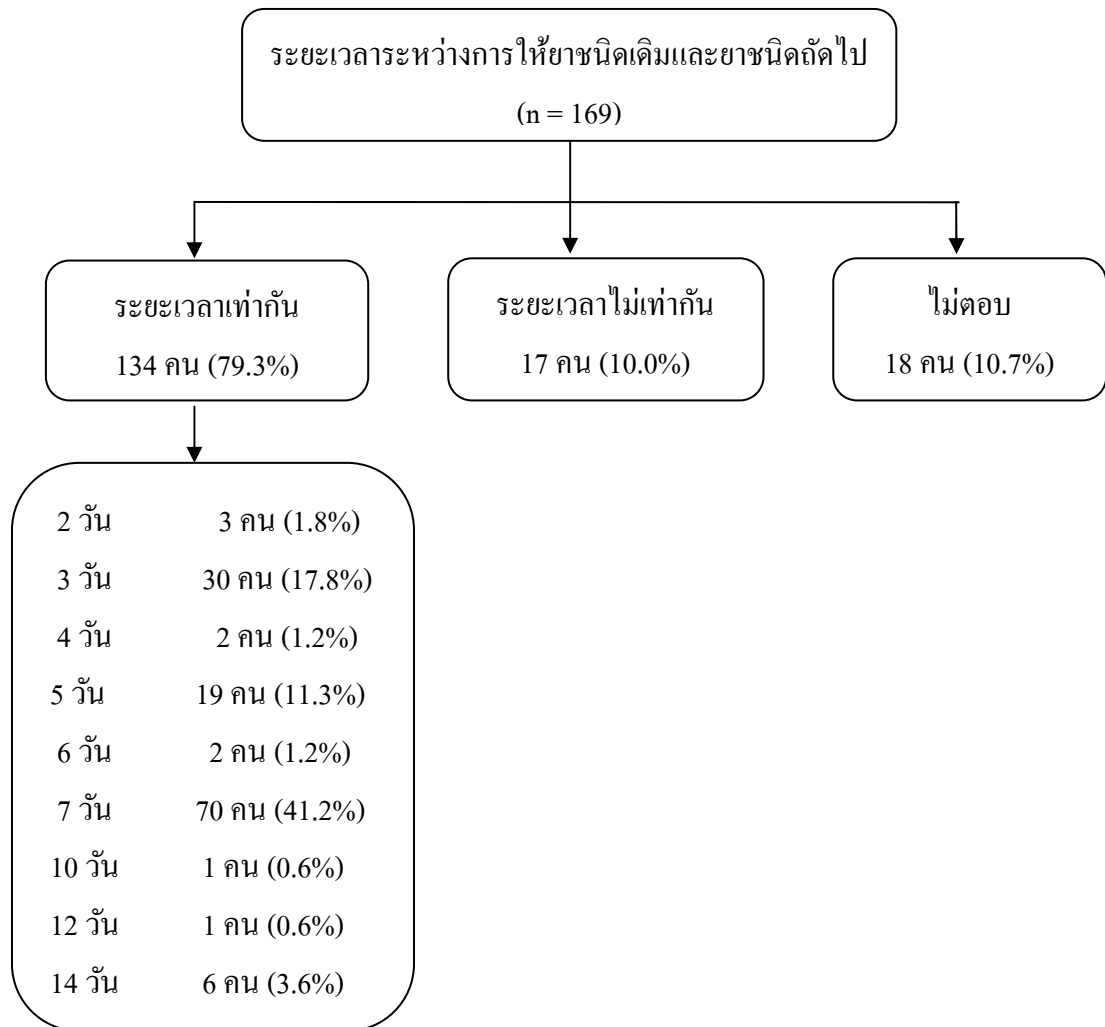
รูปที่ 12 วิธีการให้ยาตัวที่สอง และการพิจารณาให้ pyrazinamide กลับเข้าไปใหม่ ในกรณีให้ยากลับเข้าไปทีละตัว (n=169)



รูปที่ 13 ชนิดของยาต้านวัณโรคที่ให้กลับเข้าไปใหม่เป็นครั้งแรก



รูปที่ 14 ระยะเวลาระหว่างการให้ยาชนิดเดิมและยาชนิดถัดไป



## บทที่ 5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส โรค รายละเอียดการอภิปรายผลมีดังนี้

### 5.1 ผลการวิจัยที่สำคัญ

#### 5.2 อภิปรายผลการศึกษาเกี่ยวกับการปฏิบัติของแพทย์

5.2.1 การปฏิบัติเกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับก่อนการรักษาไวรัสโรค

5.2.2 การปฏิบัติที่เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับระหว่างการรักษาไวรัสโรค

5.2.3 การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค

5.2.4 การปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค

#### 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 ก่อนเริ่มการรักษาไวรัสโรค โดยแพทย์จะส่งตรวจค่า HBsAg มากที่สุด รองลงมาคือ Anti-HCV

การปฏิบัติของแพทย์ในระหว่างการรักษานั้น แพทย์เกือบทั้งหมด (ร้อยละ 92.6) ได้พูดคุยสอบถามผู้ป่วยเกี่ยวกับความผิดปกติต่าง ๆ ที่อาจบ่งชี้ถึงภาวะพิษต่อตับ แต่ไม่ได้สอบถามในผู้ป่วยทุกราย สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อเฝ้าระวังและติดตามการทำงานของตับพบว่าแพทย์ร้อยละ 83.8 ได้ส่งตรวจค่าดังกล่าว โดยมีแพทย์เกือบครึ่งหนึ่งที่ส่งตรวจในผู้ป่วยบางราย เช่น ผู้ป่วยมีอาการของโรคแล้วลงหลังได้รับยา มีค่าการทำงานของตับผิดปกติตั้งแต่เริ่มต้นการรักษา เป็นต้น โดยค่าทางห้องปฏิบัติการที่แพทย์นิยมส่งตรวจเหมือนกับค่าที่ใช้ตรวจก่อนเริ่มการรักษา และ

ความถี่ในการตรวจติดตามระหว่างการรักษาที่นิยมมากที่สุด (ร้อยละ 18.1) คือ การตรวจติดตามทุก 2 สัปดาห์ภายใน 2 เดือนแรกของการรักษา

เมื่อผู้ป่วยเกิดความผิดปกติของการทำงานของตับพบว่าแพทย์ร้อยละ 91.2 ได้พิจารณาหาสาเหตุอื่น ๆ สำหรับการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ แพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 98.0) จะพิจารณาอาการทางคลินิกร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยลักษณะอาการทางคลินิกได้แก่ ตัวเหลือง ตาเหลือง คลื่นไส้ อาเจียน เป็นต้น สำหรับรูปแบบค่าทางห้องปฏิบัติการที่แพทย์นิยมใช้คือ แพทย์ร้อยละ 31.5 ใช้ค่า AST และ ALT และ bilirubin โดยอาจพิจารณาค่า ALP ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ ซึ่งเกณฑ์ที่ใช้ในกรณีมีอาการทางคลินิกร่วมด้วย ใช้ระดับ AST และ/หรือ ALT มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิคคบน ส่วนกรณีไม่มีอาการทางคลินิกของตับอักเสบร่วมด้วยจะใช้ระดับค่า AST และ/หรือ ALT มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิคคบน สำหรับระดับ bilirubin จะบ่งบอกว่าเกิดพิษต่อตับเมื่อมีค่ามากกว่า 2 เท่าของค่าปกติพิคคบน

ในกรณีที่แพทย์พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษต่อตับในขณะที่ได้รับยาต้านวัณโรค CAT 1 คือสูตร 2HRZE/4HR โดยผู้ป่วยดังกล่าวไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงอื่น ๆ ร่วมด้วย แพทย์ส่วนใหญ่ร้อยละ 96.5 พิจารณาหยุดยาต้านวัณโรคเดิม โดยการหยุดยาทุกตัว หรือหยุดยาบางตัว ระหว่างการหยุดยาต้านวัณโรคเดิมแพทย์กว่าครึ่งให้ยาที่มีพิษต่อตับน้อย 3 ชนิด เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว แพทย์ร้อยละ 87.0 พิจารณาให้กลับเข้าไปใหม่ โดยเกณฑ์ที่แพทย์ประมาณครึ่งหนึ่งใช้พิจารณาคือ เมื่ออาการทางคลินิกดีขึ้นร่วมกับผลทางห้องปฏิบัติการเป็นปกติ ผลทางห้องปฏิบัติการเป็นปกติที่แพทย์ร้อยละ 49.7 พิจารณา คือ 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 อภิปรายผลการศึกษา

### 5.2.1 การปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับก่อนการรักษาวัณโรค

ยาต้านวัณโรคแนวที่ 1 (firstline antituberculosis drugs) หลายชนิดได้แก่ isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับได้ มีรายงานว่า isoniazid ทำให้ผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับร้อยละ 1.4-5.2 ส่วน rifampicin ทำให้เกิดพิษต่อตับได้ในผู้ป่วยร้อยละ 0-0.7<sup>33</sup> และ

ผู้ป่วยร้อยละ 1.3-2.5<sup>21</sup> เกิดพิษต่อตับจาก pyrazinamide ดังนั้นก่อนเริ่มรักษาวัณโรค ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อดูการทำงานของตับ ในกรณีที่มีการทำงานของตับผิดปกติ อาจจำเป็นต้องหลีกเลี่ยงการใช้ยาต้านวัณโรคดังกล่าวข้างต้น<sup>25</sup> เนื่องจากอาจมีความเสี่ยงทำให้เกิดพิษต่อตับมากขึ้นกว่าคนปกติ หรืออาจต้องติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ในกรณีที่มีการทำงานของตับปกติ การตรวจก่อนการรักษาจะเป็นการช่วยยืนยันว่า หากผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับขึ้น ระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค ความผิดปกตินี้ อาจมีสาเหตุมาจากยาต้านวัณโรคที่ผู้ป่วยได้รับ นอกจากนี้แนวปฏิบัติจากสมาคมโรคทรวงอก ของประเทศสหรัฐอเมริกา<sup>25</sup> ได้แนะนำให้ตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงความผิดปกติของตับเป็นค่าเริ่มต้นก่อนการรักษาเช่นกัน ซึ่งจากผลการศึกษา พบว่าแพทย์โดยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 79.4) ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งบอกการทำงานของตับ ก่อนเริ่มรักษา

ค่าทางห้องปฏิบัติการที่บ่งบอกการทำงานของตับนั้นมีอยู่ด้วยกันหลายชนิด ได้แก่ ALT, AST, ALP และ bilirubin โดยการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคนั้นมักมีรูปแบบความเป็นพิษแบบ hepatocellular injury คือ มีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ AST, ALT และมีการเพิ่มขึ้นเล็กน้อยของเอนไซม์ ALP<sup>34</sup> ส่วนค่า ALP และค่า bilirubin เป็นเอนไซม์ที่บ่งบอกความผิดปกติของระบบทางเดินน้ำดี<sup>35</sup> นอกจากนี้หากมีการทำลายของเซลล์ตับเพิ่มขึ้น จะส่งผลให้มีผลต่อการทำงานของตับ ซึ่งอาจทำให้การเปลี่ยนแปลงของระดับ bilirubin ร่วมด้วย ดังนั้นแพทย์ส่วนใหญ่จึงส่งตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการดังกล่าว เพื่อหาภาวะการทำงานของตับก่อนเริ่มการรักษา อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่ามีแพทย์บางส่วนที่ได้ตรวจวัดระดับ albumin/globulin ด้วยทั้งนี้อาจเนื่องมาจากเมื่อตับมีความผิดปกติปริมาณ albumin ในเลือดจะลดลงต่ำกว่าปกติด้วย<sup>36</sup> นอกจากนี้ระดับ albumin ที่ต่ำกว่าปกติยังใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงภาวะทุพโภชนาการของผู้ป่วย ซึ่งภาวะทุพโภชนาการเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคอีกด้วย<sup>37</sup>

ปัจจัยเสี่ยงอีกชนิดหนึ่งที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค คือ ไวรัสตับอักเสบบี<sup>20, 23</sup> และไวรัสตับอักเสบซี<sup>38</sup> ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ที่มีความชุกของโรคไวรัสตับอักเสบบีสูง เช่นประเทศในแถบเอเชียแปซิฟิก รวมถึงประเทศไทย<sup>39</sup> ควรได้รับการตรวจหาไวรัสตับอักเสบบีก่อนเริ่มการรักษาวัณโรคด้วย ซึ่งหากตรวจพบไวรัสตับอักเสบบีก่อนรักษา จะทำให้แพทย์ติดตามการทำงานของตับในผู้ป่วยดังกล่าวอย่างใกล้ชิด อย่างไรก็ตามแนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ พศ. 2551 ของประเทศไทย<sup>24</sup> ไม่ได้แนะนำเรื่องดังกล่าวนี้ไว้ แต่จะแนะนำโดยสมาคมโรคทรวงอกของประเทศสหรัฐอเมริกา<sup>25</sup> ซึ่งจากผลการศึกษา พบว่าแพทย์ประมาณหนึ่งในสี่ (ร้อยละ 22.6) ได้ส่งตรวจไวรัสตับอักเสบบีก่อนเริ่มการรักษา ในกรณีที่แพทย์ส่งตรวจหาไวรัสตับอักเสบบีจะตรวจในผู้ป่วยบางราย เช่น ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี รองลงมาคือผู้ป่วยมี

ประวัติไข้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้น และรับเลือดเป็นประจำ ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้เป็นผู้ป่วยที่มีรายงานว่า มีโอกาสเกิดไวรัสตับอักเสบ<sup>40,41</sup> โดยค่าทางห้องปฏิบัติการที่แพทย์ใช้ ได้แก่ HBsAg ซึ่งเป็นค่าที่บ่งบอกถึงสถานะที่ร่างกายกำลังมีการติดเชื้ออยู่หรือเป็นพาหะของโรคไวรัสตับอักเสบบีซึ่งค่านี้มีความไวสูงที่จะใช้ในการวินิจฉัยโรคของผู้ป่วย<sup>39</sup> รองลงมา คือ Anti-HCV เป็นค่าที่บ่งบอกว่าผู้ป่วยเคยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมาก่อนและมีเชื้ออยู่ในกระแสเลือด<sup>36</sup>

### 5.2.2 การปฏิบัติของแพทย์ที่เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับระหว่างการรักษาวัณโรค

การปฏิบัติของแพทย์ระหว่างผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรค พบแพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 93) ได้สอบถามผู้ป่วยเพื่อประเมินอาการของการเกิดภาวะพิษต่อตับระหว่างผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรค เนื่องจากการสอบถามดังกล่าวจะช่วยให้ผู้ป่วยสามารถเฝ้าระวังสังเกตอาการตนเอง และกลับมาโรงพยาบาลทันทีเมื่อพบความผิดปกติเกิดขึ้น อาการทางคลินิกที่บ่งบอกถึงความผิดปกติของตับเหล่านี้ ได้แก่ ตัวเหลือง ตาเหลือง คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร ปวดท้อง เป็นต้น ซึ่งแพทย์จะสามารถใช้เป็นข้อมูลในการพิจารณาสั่งตรวจเลือดเพื่อดูการทำงานของตับเพิ่มเติมและใช้ประกอบการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับของผู้ป่วยด้วย สำหรับการตรวจเลือดเพื่อติดตามการทำงานของตับระหว่างที่ผู้ป่วยกำลังได้รับยาต้านวัณโรคอยู่นั้น พบว่าแพทย์ส่วนใหญ่จะสั่งตรวจค่าดังกล่าว โดยครั้งหนึ่งของแพทย์จะสั่งตรวจในผู้ป่วยบางรายเช่น สั่งตรวจมากในผู้ป่วยที่มีอาการแยกลงหลังได้รับยา รองลงมา คือ LFTs ผิดปกติตั้งแต่เริ่มรักษา นอกจากนี้ได้สั่งตรวจในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับ การสอบถามอาการของผู้ป่วยและการตรวจเลือดเพื่อดูการทำงานของตับระหว่างการรักษานี้ จะแนะนำไว้โดยแนวทางของสมาคมโรคทรวงอก สหรัฐอเมริกา<sup>25</sup> แต่สำหรับแนวทางของประเทศไทย<sup>24</sup> นั้นไม่ได้แนะนำเรื่องดังกล่าวไว้ เมื่อพิจารณาความถี่ในการส่งตรวจติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการ พบว่าแพทย์ส่วนใหญ่สั่งตรวจทุก 2 สัปดาห์ ภายใน 2 เดือนแรก และสั่งตรวจทุก 1 สัปดาห์ ใน 2 สัปดาห์แรกตามด้วยทุก 2 สัปดาห์ ใน 2 เดือนแรก ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมักเกิดขึ้นในช่วง 2 สัปดาห์ ถึง 2 เดือนแรกของการรักษา<sup>16, 22</sup> โดยเฉพาะรายงานของผู้ป่วยในประเทศไทยพบอุบัติการณ์การเกิดความเป็นพิษต่อตับอยู่ระหว่างร้อยละ 1-9<sup>3-8</sup> การเกิดพิษต่อตับจากยามักพบใน 1-2 สัปดาห์แรกของการรักษา<sup>7</sup> เมื่อแพทย์สั่งตรวจติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการในช่วงระยะเวลาดังกล่าว จะทำให้ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมีโอกาสได้รับการวินิจฉัยสูง โดยในการศึกษานี้ยังมีแพทย์จำนวนหนึ่ง (ร้อยละ 9.4) ที่ไม่ได้ส่งตรวจติดตามเป็นประจำแต่ตรวจเมื่อผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกของภาวะพิษต่อตับเท่านั้น ซึ่งแพทย์อาจแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตตัวเอง หากพบความผิดปกติของอาการการเกิดพิษต่อตับให้ผู้ป่วยกลับมาโรงพยาบาลทันที

### 5.2.3 การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ความผิดปกติของการทำงานของตับ เช่น การเพิ่มขึ้นของ aminotransferase enzymes หรือ การเพิ่มขึ้นของ bilirubin เกิดจากหลายสาเหตุ เช่น ความผิดปกติของทางเดินน้ำดี (biliary abnormality) โรคทางระบบภูมิคุ้มกัน (autoimmune disease) การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ โรคพิษสุราเรื้อรัง โรคตับแข็ง และ สารพิษหรือยา<sup>34, 42</sup> และ ยาหลายชนิดมีผลทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับได้ เช่น Highly Active Antiretroviral Treatment (HAART) drugs, acetaminophen, isoniazid, rifampicin, pyrazinamide<sup>34, 43-46</sup> ดังนั้นเมื่อพบผู้ป่วยที่มีอาการที่มีลักษณะทางคลินิกที่บ่งบอกความผิดปกติของตับ (เช่น ตัวเหลือง ตาเหลือง คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร) จึงจำเป็นต้องพิจารณาสาเหตุอื่นที่เป็นไปได้ นอกเหนือจากยาด้วย ซึ่งในผลการศึกษานี้ แพทย์ส่วนใหญ่ได้พิจารณาหาสาเหตุอื่นด้วย ได้แก่ ไวรัสตับอักเสบ โรคตับเรื้อรัง การดื่มสุรา ยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย การติดเชื้อเอชไอวี เป็นต้น

เมื่อการทำงานของตับผิดปกติ มักมีอาการเหล่านี้ ได้แก่ คลื่นไส้ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร ซึ่งอาการเหล่านี้มักเกิดขึ้นพร้อม ๆ กับการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ aminotransferase (AST หรือ ALT)<sup>34, 47</sup> อย่างไรก็ตามอาการเหล่านี้ไม่ได้จำเพาะเจาะจงต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาเท่านั้น แต่สามารถพบได้ในโรคอื่น ๆ หลายชนิด ดังนั้นการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับแพทย์ควรใช้อาการทางคลินิกร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อระบุสาเหตุของการเกิดพิษต่อตับ จากผลการศึกษานี้พบว่าแพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 98.0) วินิจฉัยโดยใช้เกณฑ์ดังกล่าว

ยา isoniazid, rifampicin, pyrazinamide ทำให้เกิดพิษต่อตับได้โดยยาแต่ละชนิดมีกลไกการทำให้เกิดความเป็นพิษแตกต่างกัน ซึ่งส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ aminotransferase และ/หรือ การเพิ่มขึ้นของ bilirubin สำหรับการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ aminotransferase เป็นผลมาจากการที่เซลล์ตับถูกทำลาย (hepatocellular injury) เมื่อเซลล์ตับถูกทำลายมากขึ้น จะทำให้เกิดความผิดปกติของการทำงานของตับ (abnormal liver function) ส่งผลให้ bilirubin ในเลือดสูงขึ้น<sup>34, 47, 48</sup> การเพิ่มขึ้นของ bilirubin นี้จะเกิดขึ้นหลังจากการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ aminotransferase ไปแล้วประมาณ 4 สัปดาห์<sup>47</sup> นอกจากนี้ rifampicin ยังทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของระดับ bilirubin ได้ โดยมีรายงานว่าการใช้ rifampicin ในช่วงแรกของการรักษาจะทำให้มีการเพิ่มของระดับ bilirubin ได้ โดยเฉพาะใน 1 สัปดาห์แรก และสามารถกลับเข้าสู่ระดับปกติได้โดยไม่ต้องหยุดยา<sup>49</sup> เนื่องจาก rifampicin ไปมีผล competitive inhibition ต่อการจับ bilirubin<sup>49, 50</sup> ดังนั้นการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค จึงควรพิจารณาจากระดับเอนไซม์ aminotransferase ซึ่งได้แก่ AST, ALT โดยจะพิจารณาค่า bilirubin ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ ซึ่งตรงตามคำแนะนำของแนวทางการดำเนินงานวัณโรค



แห่งชาติ 2551<sup>24</sup> และ แนวทางของสมาคมโรคทรวงอก สหรัฐอเมริกา<sup>25</sup> ที่ใช้ค่า AST หรือ/และ ALT ในการวินิจฉัยการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

แนวทางของสมาคมโรคทรวงอก สหรัฐอเมริกา<sup>25</sup> ได้แนะนำเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาโดยใช้ระดับเอนไซม์ aminotransferase มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิักดบน ในกรณีมีอาการทางคลินิกร่วมด้วย หรือมากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิักดบน ในกรณีไม่มีอาการทางคลินิกร่วมด้วย ซึ่งตรงกับแนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติ ปี 2551 ของประเทศไทย โดยผลการศึกษาในแพทย์ส่วนใหญ่ใช้เกณฑ์ดังกล่าว และมีแพทย์ส่วนน้อยปฏิบัติไม่ตรงตามคำแนะนำ เช่น ในกรณีมีอาการทางคลินิกร่วมด้วย มีแพทย์ส่วนน้อย (ร้อยละ 7.9) ที่ใช้เกณฑ์มากกว่า 4 เท่าของค่าปกติพิักดบน อาจจะทำให้ล่าช้าไปสำหรับวินิจฉัย เป็นผลให้เซลล์ตับถูกทำลายมากขึ้น ส่วนกรณีไม่มีอาการทางคลินิกร่วมด้วย แพทย์ประมาณเกือบครึ่งใช้เกณฑ์ไม่เกิน 5 เท่าของค่าปกติพิักดบน ซึ่งอาจจะวินิจฉัยเร็วเกินไป เป็นผลให้ผู้ป่วยต้องหยุดยาหรือรักษาไม่ต่อเนื่องโดยไม่จำเป็น

#### 5.2.4 การปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

การรักษาผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับจากยา คือ ควรหยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุหลังจากนั้น ต้องพิจารณาหาสาเหตุอื่น ๆ นอกเหนือจากยา และเมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว อาจพิจารณาให้ยากลับเข้าไปใหม่ในกรณีที่ขาดก่ามีความจำเป็นต่อการรักษา หรือการเกิดพิษต่อตับนั้นไม่ได้เกิดการแพ้แบบ hypersensitivity เนื่องจากอาจทำให้อาการรุนแรงขึ้นได้<sup>34, 43, 45</sup> ผลการศึกษานี้แพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 96.5) พิจารณาหยุดยาด้านวัณโรคเดิม โดยวิธีการหยุดยาทุกตัวหรือหยุดบางตัว แต่การหยุดยาทุกตัวในระหว่างผู้ป่วยกำลังป่วยด้วยวัณโรคอยู่นั้น อาจส่งผลให้อาการของโรครุนแรงขึ้นหรือเสียชีวิตจากโรคได้ ดังนั้นในระหว่างหยุดยา ผู้ป่วยควรได้รับยาด้านวัณโรคตัวอื่นที่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อและมีพิษต่อตับน้อย<sup>2, 51</sup> โดยยาด้านวัณโรคแนวที่ 1 ที่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับน้อย ได้แก่ ethambutol, streptomycin<sup>52</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานของยากลุ่ม fluoroquinolone ที่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อวัณโรค<sup>53</sup> และมีรายงานการเกิดพิษต่อตับน้อย<sup>51, 54</sup> ที่นำมาใช้ในช่วงหยุดยา ผลการศึกษานี้แพทย์กว่าครึ่งให้ยาที่มีพิษต่อตับน้อย ตรงตามคำแนะนำของสมาคมโรคทรวงอกสหรัฐอเมริกา โดยแพทย์ส่วนใหญ่นิยมให้ E, O, S

การให้ยากลับเข้าไปใหม่ (Re-challenge) เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว เป็นวิธีการพิสูจน์ว่ายาตัวใดเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความผิดปกติ<sup>45</sup> และผลจากการ re-challenge จะใช้ในการพิจารณาเลือกสูตรยาให้เหมาะสมในรักษาแก่ผู้ป่วยต่อไป ถึงแม้ว่าการให้ยากลับเข้าไปใหม่มีโอกาสทำให้ผู้ป่วยเกิดความเป็นพิษจากยาได้อีก<sup>29, 55-57</sup> แต่สำหรับการรักษาวัณโรคนั้นพบว่ายาด้านวัณโรค H, R, Z เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการฆ่าเชื้อวัณโรค<sup>58</sup> นอกจากนี้การใช้ยาด้านวัณโรคสูตรอื่นที่ไม่มี

H, R อยู่ด้วย ต้องใช้ระยะเวลารักษานานขึ้น<sup>4</sup> ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่ต้องให้ยาต้านวัณโรคเดิมกลับเข้าไปใหม่เมื่อผู้ป่วยหายจากภาวะพิษต่อตับ จากผลการศึกษานี้แพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 87.0) ให้ยากลับเข้าไปใหม่ ซึ่งตรงตามคำแนะนำของประเทศไทยและสหรัฐอเมริกา

วิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่ (re-challenge) ควรให้ยากลับเข้าไปทีละตัว เนื่องจากการให้ยากลับเข้าไปพร้อมกันทุกตัวไม่สามารถระบุได้ว่าผู้ป่วยเกิดพิษจากยาตัวใด จากผลการศึกษาพบว่าแพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 96.6) ให้ยากลับเข้าไปใหม่ที่ทีละตัว นอกจากนี้พบว่าแพทย์ให้ยากลับเข้าไปใหม่ โดยแพทย์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 71.4) จะให้ยาโดยให้ยาในขนาดต่ำ ๆ ก่อนแล้วค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาจนได้ขนาดยาปกติ ซึ่งการให้ยาแบบดังกล่าวนี้จะตรงตามคำแนะนำแนวทางของประเทศไทย<sup>24</sup> นอกจากนี้ มีการศึกษา<sup>55</sup> ซึ่งเปรียบเทียบการเกิดตับอักเสบซ้ำ ระหว่างการให้ยาแบบที่ 1 คือ ให้ยาโดยให้ขนาดต่ำ ๆ ก่อนแล้วค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาจนได้ขนาดยาปกติ และแบบที่ 2 คือ การให้กลับเข้าไปในขนาดปกติ พบว่าร้อยละของผู้ป่วยเกิดตับอักเสบซ้ำในแต่ละกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ( $P = 0.69$ ) ดังนั้นการให้ยาโดยวิธีการค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา อาจไม่มีความจำเป็นและเพิ่มความยุ่งยากในการจัดการมากขึ้น ในประเด็นของการให้ Z หรือไม่นั้น พบว่าแนวทางของสมาคมโรคทรวงอกสหรัฐอเมริกา และของประเทศไทย แนะนำไม่ให้ Z กลับเข้าไปใหม่ ซึ่งตรงกับผลการศึกษานี้ ที่แพทย์ส่วนใหญ่ไม่ให้ Z กลับเข้าไปใหม่ สาเหตุอาจเนื่องมาจากมีรายงานว่า Z เป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับสูงขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยาต้านวัณโรคตัวอื่น โดยการให้ Z ร่วมกับ R, H และยาตัวอื่นยกเว้น S ทำให้ผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับได้ร้อยละ 3 เมื่อให้ Z ร่วมกับ R ทำให้เกิดพิษต่อตับร้อยละ 8 และเมื่อให้ Z อย่างเดียวเป็นสาเหตุในผู้ป่วยร้อยละ 1-5<sup>21</sup>

เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย การพิจารณาลำดับการให้ยากลับเข้าไปใหม่ ควรพิจารณาให้ยาที่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับน้อยที่สุดกลับเข้าไปเป็นอันดับแรก จากรายงานการศึกษา<sup>27</sup> 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<sup>33</sup> พบผู้ป่วยร้อยละ 1.4-5.2 เกิดพิษต่อตับเมื่อให้ยา H ตัวเดียว และผู้ป่วยร้อยละ 0-0.7 เกิดพิษต่อตับเมื่อได้รับ R เพียงตัวเดียว ดังนั้นการให้ R กลับเข้าไปใหม่เป็นลำดับแรกน่าจะปลอดภัยสำหรับผู้ป่วย ซึ่งผลการศึกษานี้มีแพทย์เพียงร้อยละ 6.5 ได้ให้ R กลับเข้าไปเป็นลำดับแรก การปฏิบัติดังกล่าว ตรงตามคำแนะนำของสหรัฐอเมริกา แต่สำหรับแนวทางของประเทศไทยนั้น แนะนำให้ยา H กลับเข้าไปก่อนเป็นลำดับแรก ซึ่งพบว่าแพทย์ส่วนใหญ่ร้อยละ 77.5 ได้ปฏิบัติตามแนวทางของประเทศไทย คือให้ H กลับเข้าไปเป็นลำดับแรก

### 5.3 ข้อดีของการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรก ที่สำรวจการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส โดยการใช้แบบสอบถามชนิดตอบด้วยตนเอง ซึ่งครอบคลุมทุกประเด็นที่เกี่ยวข้องกับการจัดการการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส เช่น การปฏิบัติก่อนการรักษา การปฏิบัติระหว่างการรักษา การวินิจฉัยและการจัดการเมื่อพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ นอกจากนี้การวิจัยนี้ได้ข้อมูลการปฏิบัติของแพทย์จำนวนมาก ซึ่งอาจจะไม่สามารถทำได้ถ้าใช้วิธีการเก็บข้อมูลวิธีอื่น เช่น การทบทวนประวัติผู้ป่วย (record review)

### 5.4 ข้อจำกัดของการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวัดการปฏิบัติ (practice) ของผู้ให้บริการสาธารณสุข ซึ่งวิธีการวัดการปฏิบัติที่จัดว่าเป็นมาตรฐาน (gold standard) และสะท้อนให้เห็นการปฏิบัติที่แท้จริงมีอยู่ด้วยกันหลายวิธีได้แก่ การใช้ผู้ป่วยจำลอง (standardized patients) การบันทึกการปฏิบัติของผู้ให้บริการด้วยวีดิทัศน์ (video-tape record) ซึ่งวิธีเหล่านี้มีข้อจำกัดเช่น ต้องให้ผู้ป่วยจริงหรือต้องหาผู้ที่มาแสดงตนให้เหมือนผู้ป่วยจริง ซึ่งสำหรับการศึกษานี้จะไม่สามารถทำได้ การวัดการปฏิบัติโดยการใช้แบบสอบถามดังเช่นในการศึกษานี้ จึงเป็นการวัดโดยทางอ้อม (indirect method) ซึ่งอาจจะไม่ได้ข้อมูลตรงกับที่ปฏิบัติจริงทั้งหมด อย่างไรก็ตามก่อนทำการศึกษาผู้วิจัยได้พยายามลดความผิดพลาดในส่วนนี้โดยการแจ้งให้แพทย์ผู้ตอบแบบสอบถามทราบว่า จะไม่ระบุชื่อแพทย์ผู้ให้ข้อมูล และจะนำเสนอผลการวิจัยเป็นลักษณะของกลุ่มหรือภาพรวมของการศึกษาเท่านั้น ซึ่งจะไม่มีผลกระทบใดๆ ต่อแพทย์ที่ตอบแบบสอบถาม และขอให้ตอบแบบสอบถามให้ตรงกับสิ่งที่ปฏิบัติมากที่สุด นอกจากนี้การใช้แบบสอบถามชนิดตอบด้วยตนเอง ต้องอาศัยความเข้าใจของแพทย์ต่อข้อคำถามนั้น หากแพทย์แปลความหมายของคำถามนั้นผิด อาจทำให้ผลการสำรวจผิดไปจากความเป็นจริงได้

การศึกษานี้มีแพทย์ตอบแบบสอบถาม (respondents) ร้อยละ 75.8 ซึ่งพบว่าแพทย์เหล่านี้มีลักษณะ เช่น อายุ เพศ ความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน สถานที่ปฏิบัติงานไม่แตกต่างจากแพทย์ที่ตอบแบบสอบถาม อย่างไรก็ตามการศึกษานี้จะไม่มีข้อมูลลักษณะบางอย่างของแพทย์ที่ไม่ตอบแบบสอบถาม (non-respondents) เช่น การอบรมเกี่ยวกับไวรัส โรค ประสบการณ์การรักษาผู้ป่วยไวรัสโรคที่เกิดพิษต่อตับ ข้อมูลเหล่านี้เป็นข้อมูลการปฏิบัติของแพทย์ ซึ่งถ้าในกรณีที่ข้อมูลเหล่านี้ของแพทย์ที่ตอบแบบสอบถามและแพทย์ที่ไม่ตอบแบบสอบถามมีความแตกต่างกัน อาจทำให้ผลการศึกษาแตกต่างจากผลการศึกษาที่ได้ นอกจากนี้ยังพบแพทย์จำนวนหนึ่งที่ไม่ตอบในแต่ละข้อ

เป็นร้อยละ 1-15.4 แต่เมื่อเทียบสัดส่วนแล้วยังต่ำกว่าของแพทย์ที่ตอบในแต่ละข้อ ซึ่งคาดว่าแพทย์ทั้งสองกลุ่มนี้ไม่น่าจะแตกต่างกัน

การศึกษานี้เป็นการศึกษาการปฏิบัติของแพทย์ในโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุขเท่านั้น ไม่ได้ศึกษาการปฏิบัติของแพทย์ที่สังกัดโรงพยาบาลของกระทรวงอื่น ๆ ซึ่งผลการศึกษาที่ได้มีความแตกต่างกันได้ ในกรณีที่แพทย์ที่สังกัดโรงพยาบาลสังกัดอื่นๆ มีลักษณะ เช่น เพศ อายุ หรือประสบการณ์ในการรักษาผู้ป่วยโรค ที่แตกต่างจากแพทย์ของโรงพยาบาลกระทรวงสาธารณสุข

### 5.5 ประโยชน์ที่ได้รับ

ผลจากการวิจัยนี้จะนำไปเป็นข้อมูลให้กับกองควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการวางแผนการฝึกอบรมแพทย์ที่ดูแลรักษาผู้ป่วยโรค ให้ครอบคลุมครบถ้วนต่อไป นอกจากนี้ยังสามารถนำไปเป็นแนวทางในการปรับปรุงเนื้อหาในคู่มือที่ใช้ฝึกอบรม ให้มีความชัดเจน ครอบคลุมและสามารถปฏิบัติตามได้

### 5.6 ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้ทำการศึกษาในโรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข เฉพาะเขตภาคใต้ตอนล่างเท่านั้น อาจต้องศึกษาเพิ่มเติมในเขตอื่น ๆ เพื่อให้ครอบคลุมการปฏิบัติของแพทย์ให้หลากหลายมากยิ่งขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

### เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: WHO report 2011  
WHO/HTM/TB/2011.16. Geneva: WHO Press. 2011.
2. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: Guidelines-4<sup>th</sup> ed. WHO/  
HTM/TB/2009.420. Geneva: WHO, 2009.
3. พรรณี หัสภาค, สมจิตร์ พงษ์พานิช, กันยาม ณีสุวรรณ และ พานิช ทรัพย์ทวี. บทบาทของ  
นักวิชาการสุขศึกษากับการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาวัณโรค.  
*วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก*. 2536;14(3):176-86.
4. กรรณิการ์ วิสุทธีวรรณ, จิราลักษณ์ ผดุงสมัย และ ชูชัย ตูลาภรณ์. ผลข้างเคียงจากการรักษา  
วัณโรคด้วยยาเม็ดรวม 3 ขนานในผู้ป่วยวัณโรคที่มารับการตรวจรักษาที่ศูนย์วัณโรคเขต 3  
ชลบุรี. *วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก*. 2537;15(1):28-39.
5. อุไร พุ่มพุกษ์ และ รัตนา ชัยสุขสุวรรณ. อาการแทรกซ้อนที่เกิดจากยาเม็ดแยกขนานรวม  
4 ชนิด ที่ใช้ใน 2 เดือนแรกของการรักษาวัณโรคด้วยระบบยาระยะสั้น 6 เดือน. *วารสารวัณ  
โรคและโรคทรวงอก*. 2539;17(2):103-16.
6. เบญจวรรณ สายพันธุ์, เจริญ ชูโชติถาวร และ รัตนา ชัยสุขสุวรรณ. ผลการรักษาและอาการ  
อันไม่พึงประสงค์จากยาของการรักษาวัณโรคด้วยวิธี DOTS ในโรงพยาบาลโรคทรวงอก.  
*วารสารโรงพยาบาลโรคทรวงอก*. 2546;5(3):7-26.
7. วิศิษฐ์ อุดมพานิชย์, คาวรุ่ง ศิลาจรรย์, สมเกียรติ วงษ์ทิม และ ฉันทชาย สิทธิพันธุ์  
ผลข้างเคียงจากการรักษาวัณโรคโดยสูตรมาตรฐานระยะสั้น. *วารสารวัณโรคโรคทรวงอก  
และเวชบำบัดวิกฤต*. 2547;25(1):9-33.
8. วิลาวัณย์ ทองเรือง, ณัฐนิช กสิณวัฒน์, นนทกานต์ ลิ้มเจริญ, เกตุวดี หนูรัตน์แก้ว. อาการไม่  
พึงประสงค์ระหว่างการให้ยาต้านวัณโรคและความไม่สำเร็จในการรักษา. *ไทยเภสัชศาสตร์  
และวิทยาการสุขภาพ* 2552;4(1):46-51.
9. Kritski AL, Rodrigues de Jesus, LS, Andrade MK, et al. Retreatment tuberculosis cases.  
Factors associated with drug resistance and adverse outcomes. *Chest*. 1997;111(5):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(2):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):134-138.
14. Marra F, Marra CA, Bruchet N, et al. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(8): 868-875.
15. Gulbay BE, Gurkan OU, Yildiz QA, et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respir Med*. 2006;100(10):1834-1842.
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(11):1472-1477.
17. Thongraung W, Sittidach M, Khwansuwan P, Sariyasuntorn K, Wongsampan S. Evaluation of the physicians' approach to the diagnosis and treatment of patients with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *J Eval Clin Pract*. 2011 Jun 22. doi: 10.1111/j.1365-2753.2011.01706.x
18. สาริณีษั กฤติยานันต์, รุ่งเพ็ชร สกฤลบำรุงศิลป์, สุภกิจ วงศ์วิวัฒนนุกิจ และ วิสาล สุทธิพัฒนางกูร. ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยคนไทย. *ไทยเภสัชสาร* 2545;26(3-4):121-128.
19. Makhlof HA, Helmy A, Fawzy E, El-Attar M, Rashed HA. A prospective study of antituberculous drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases. *Hepatol Int*. 2008;2(3):353-360

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. Forget EJ, Menzies D. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs. *Expert Opin. Drug Saf.* 2006;5(2):231-49.
22. 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.
23. Anand Col. AC., Seth LtColAK, Paul LtColM, Puri LtColP. Risk Factors of Hepatotoxicity During Antituberculosis Treatment. *MJAFI.* 2006;62:45-9.
24. สำนักวิจัยโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย 2551.
25. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(8):935-952.
26. British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 1998; 53(7):536-548.
27. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic Hepatitis with Isoniazid and Rifampicin A Meta-analysis. *Chest.* 1991;99(2):465-71.
28. Ormerod LP, Horsfield . Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tubercle and Lung Disease.* 1996;77(1):37-42.
29. 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.
30. 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.
31. Cummings SM, Savitz LA, Konrad TR. Reported Response Rates to Mailed Physician Questionnaires. *Health Serv Res.* 2001;35(6):1347-55.

32. ฐานข้อมูลการจัดสรรบุคลากรทางการแพทย์ด้วยภูมิศาสตร์สารสนเทศ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข (GIS)  
[http://203.157.240.14/gis/report/pop\\_officer.php](http://203.157.240.14/gis/report/pop_officer.php)
33. 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.
34. Navarro V, Senior JR. Drug-Related Hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2006;354(7):731-9.
35. Mohi-ud-din R, Lewis JH. Drug- and chemical-induced cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2004;8(1):95-132.
36. จุฑามาศ ศิริปานี. การตรวจวินิจฉัยไวรัสตับอักเสบ. จดหมายข่าวสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข. 2547;1(2).
37. 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(7):916-9.
38. 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 (6 Pt 1):1871-6.
39. สำนักพัฒนาวิชาการ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. (ร่าง) แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัยและรักษาโรคตับอักเสบบี. นนทบุรี: สำนักพัฒนาวิชาการ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. 2549
40. 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.
41. 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.
42. Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2006;10(2):207-17.
43. 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.



44. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(10):1135-51.
45. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis.* 2004;38(Suppl 2):S44-8.
46. Lee WM. Drug –induced hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2003;349:474-85.
47. Senior JR. Drug hepatotoxicity from a regulatory perspective. *Clin Liver Dis.* 2007;11(3):507-24.
48. FDA Working Group (Temple R, Senior JR). Clinical white paper (2000), Available from: <http://www.fda.gov/cder/livertox/clinical.pdf>. (2009, May 4).
49. Grosset J, Leventis S. Adverse Effects of Rifampicin. *Clin Infect Dis.* 1983;5(Suppl 3):s440-s446.
50. Capelle P, Dhumeaux D, Mora M, Feldmann G, Berthelot P. Effect of rifampicin on liver function in man. *Gut.* 1972;13(5):366-71.
51. Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology.* 2006;11(6):699-707.
52. 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.
53. Patel AM, McKeon J. Avoidance and Management of Adverse Reaction to Antituberculosis Drugs. *Drug Safety.* 1995;12(1):1-25.
54. 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;48(11):1526-33.
55. 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.
56. Tahaoglu K, Atac G, Servim T, Torun T, Yazicioglu O, Horzum G, et al. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int.J.Tuberc.Lung.Dis.* 2001;5(1):65-9.
57. 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.

58. 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.

## ภาคผนวก

**ภาคผนวก 1** การป้องกันการเกิดพิษต่อตับก่อนการใช้ยาต้านไวรัส

ข้อ	หัวข้อ	NTP 2551	ATS 2006	WHO 2009	BTS 1998
1	การค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่อาจทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับก่อนเริ่มรักษาไวรัส	ไม่ได้กล่าวถึง	ก่อนเริ่มต้นการรักษาไวรัส ควรพิจารณาว่า ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงที่อาจทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสหรือไม่	ไม่ได้กล่าวถึง	ไม่ได้กล่าวถึง
2	การอธิบายอาการของการเกิดพิษต่อตับและสิ่งที่ควรหลีกเลี่ยง	ไม่ได้กล่าวถึง	1.แนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการของพิษต่อตับ ได้แก่ คลื่นไส้ (nausea) อาเจียน (vomiting) ปวดท้อง (abdominal discomfort) อ่อนเพลียโดยหาสาเหตุไม่ได้ (unexplained fatigue) และควรหยุดยาทันทีและรีบกลับมาโรงพยาบาลเพื่อได้รับการตรวจและรักษาต่อไป 2. แนะนำผู้ป่วย ให้งดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และระวังการใช้ยาต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับได้	ไม่ได้กล่าวถึง	1.แนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการผิดปกติที่บ่งบอกถึงการเกิดพิษต่อตับ และ ให้ผู้ป่วยหยุดยาต้านไวรัสและกลับมาโรงพยาบาลทันที หากเกิดอาการดังกล่าว
3	การตรวจทางของปฏิบัติการที่แสดงถึงความผิดปกติของตับ เพื่อใช้เป็นค่าเริ่มต้นก่อนการรักษา	ไม่ได้กล่าวถึง	1.ตรวจระดับ serum transaminases, bilirubin, alkaline phosphatase (ALP), creatinine และ blood platelet count 2. ตรวจในผู้ป่วยทุกรายก่อนเริ่มต้นการรักษาไวรัส	ไม่ได้กล่าวถึง	1. ตรวจ liver function tests (LFTs) โดยเฉพาะผู้ป่วย ที่มีอาการผิดปกติเกี่ยวกับตับ ก่อนเริ่มการรักษา

**ภาคผนวก 1** การป้องกันการเกิดพิษต่อตับก่อนการให้ยาต้านไวรัส (ต่อ)

ข้อ	หัวข้อ	NTP 2551	ATS 2006	WHO 2009	BTS 1998
4	การตรวจหาไวรัสตับ อักเสบ	ไม่ได้กล่าวถึง	<p>1. ตรวจหาไวรัสตับอักเสบในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อไวรัสตับอักเสบ ดังต่อไปนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ผู้ที่ใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้น (inject drugs)</li> <li>- ผู้ป่วยที่เกิดใน endemic area เช่น Asia, Africa, the Pacific Islands, Eastern Europe, Amazon Basin</li> <li>- ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี</li> <li>- ผู้ที่อาจมีเพศสัมพันธ์ หรืออยู่ร่วมบ้านกับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบเรื้อรัง</li> <li>- ผู้ที่มีอาชีพต้องสัมผัสกับเลือด</li> <li>- ผู้ป่วย chronic hemodialysis</li> <li>- ผู้ที่ได้รับ clotting factors ก่อนค.ศ. 1987</li> <li>- ผู้ที่ได้รับเลือดหรือได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ก่อนค.ศ. 1992</li> <li>- ทารกที่คลอดจากมารดาที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ</li> </ul>	ไม่ได้กล่าวถึง	ไม่ได้กล่าวถึง
5	ข้อแนะนำอื่น ๆ	ไม่ได้กล่าวถึง	<p>1. ควรตรวจร่างกายเพื่อประเมินการเป็นโรคตับ เช่น liver tenderness, hepatosplenomegaly, jaundice, caput medusa, spider angiomata, ascites, edema</p> <p>2. ควรพบทวนผลการประวัติการตรวจทางห้องปฏิบัติการย้อนหลัง เพื่อค้นหาประวัติการเป็นโรคตับ</p>	ไม่ได้กล่าวถึง	ไม่ได้กล่าวถึง

ภาคผนวก 2: การติดตามเฝ้าระวังผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับระหว่างการใช้ยาต้านไวรัส

ข้อ	หัวข้อ	NTP 2551	ATS 2006	WHO 2009	BTS 1998
1	การพูดคุย สอบถาม ประเมินอาการของภาวะพิษต่อตับ	ไม่ได้กล่าวถึง	1.ให้ซักถามอาการ ประเมินอาการ และให้คำแนะนำผู้ป่วย เกี่ยวกับการเกิดความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านไวรัส ทุกครั้งเมื่อผู้ป่วยมาตามนัด (ทุกเดือน) 2. ผู้ป่วยที่ได้รับ Directly Observed Treatment (DOT) ควรได้รับการติดตามการกินยา และการตรวจติดตามถึงการเกิดความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านไวรัส อย่างใกล้ชิด	ไม่ได้กล่าวถึง	ไม่ได้กล่าวถึง
2	การตรวจติดตามทางห้องปฏิบัติการเพื่อเฝ้าระวังความเป็นพิษต่อตับ (ตรวจในผู้ป่วยทุกรายหรือไม่, ตรวจในผู้ป่วยประเภทใด)	ไม่ได้กล่าวถึง	1. ตรวจติดตามเฉพาะผู้ป่วยในกรณีต่อไปนี้ - มีค่าเริ่มต้นก่อนการรักษาผิดปกติ - ผู้ป่วยที่ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำ - ผู้ป่วยที่ใช้ยาอื่นที่มีโอกาสสูงที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับ - ผู้ป่วยที่เป็น ไวรัสตับอักเสบ - ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคตับ - ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี - ผู้ป่วยที่มีประวัติเกิดความเป็นพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส	ไม่ได้กล่าวถึง	1. ตรวจเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับเช่น chronic liver disease 2. ผู้ป่วยที่ไม่มีความผิดปกติของตับก่อนเริ่มการรักษา ไม่จำเป็นต้องมีการตรวจติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการอย่างสม่ำเสมอ แต่ให้ติดตามอาการทางคลินิกของตับอักเสบ ไข้ malaise อาเจียน ตัวเหลืองตาเหลือง และ เพ็ลลิว โดยไม่ทราบสาเหตุ ให้หยุดยาทันที และตรวจ LFTs

ภาคผนวก 2: การติดตามเฝ้าระวังผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับระหว่างการใช้ยาต้านไวรัส (ต่อ)

ข้อ	หัวข้อ	NTP 2551	ATS 2006	WHO 2009	BTS 1998
3	ชนิดของค่าทางห้องปฏิบัติการที่ส่งตรวจ	ไม่ได้กล่าวถึง	<p>1. ไม่ระบุให้ตรวจตัวใด</p> <p>2. แพทย์บางท่านแนะนำให้ตรวจติดตามระดับ prothrombin time และ INR เป็นระยะในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับอยู่เดิมอย่างรุนแรง</p> <p>3. แพทย์บางท่านแนะนำให้ตรวจติดตาม ALT ระหว่างการรักษาในผู้ป่วยหญิง หรือผู้ป่วยสูงอายุ</p>	ไม่ได้กล่าวถึง	<p>1. ตรวจ LFTs</p> <p>2. ในกรณีที่มีอาการทางคลินิกผิดปกติ หรือมีผิดปกติของ ALT/AST ควรตรวจ virological test เพื่อหาว่ามีสาเหตุจาก viral hepatitis หรือไม่</p>
4	ความถี่ในการส่งตรวจติดตาม	ไม่ได้กล่าวถึง	ตรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอ	ไม่ได้กล่าวถึง	<p>1. ผู้ป่วยที่เป็น chronic liver disease ก่อนเริ่มการรักษา ควรตรวจติดตามทุกสัปดาห์ใน 2 สัปดาห์แรกและ ทุก 2 สัปดาห์ใน 2 เดือนแรก</p> <p>2. ในระหว่างการรักษา</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- หากมีการเพิ่มขึ้นของ ALT/AST &lt; 2 X ULN ควรตรวจทุก 2 สัปดาห์จนกว่าจะเข้าสู่ระดับปกติ</li> <li>- หากมีการเพิ่มขึ้นของ ALT/AST ≥ 2 X ULN ควรตรวจติดตามทุกสัปดาห์เป็นเวลา 2 สัปดาห์แรก และ ทุก 2 สัปดาห์จนกว่าจะเข้าสู่ระดับปกติ</li> </ul>

**ภาคผนวก 3: การวินิจฉัยและการจัดการเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส**

ข้อ	หัวข้อ	NTP 2551 <sup>39</sup>	WHO 2009 <sup>2</sup>	ATS 2006 <sup>7</sup>	BTS 1998 <sup>8</sup>
1	เกณฑ์วินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ	1. AST > 3 x ULN และมีอาการทางคลินิก เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ตัวเหลือง ตาเหลือง หรือ 2. AST > 5 x ULN โดยไม่ต้องมีอาการทางคลินิกร่วมด้วย	ไม่ได้กล่าวถึง	1. ALT > 3 x ULN ร่วมกับ jaundice และ/หรือ อาการอื่นๆของตับอักเสบ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง เพื่อยโดยไม่ทราบสาเหตุ หรือ 2. ALT > 5 x ULN (อาจมีหรือไม่มีอาการทางคลินิกร่วมด้วย)	1. ALT/AST $\geq$ 5 x ULN หรือ 2. มีการเพิ่มขึ้นของ bilirubin
2	การจัดการเบื้องต้น	หยุดยาที่คาดว่าจะป็นสาเหตุทันที โดยยาที่น่าจะเป็นสาเหตุมากที่สุดเรียงลำดับจากน้อยไปมากคือ H, R, Z	หยุดยาที่คาดว่าจะป็นสาเหตุทันที	หยุดยาที่คาดว่าจะป็นสาเหตุทันที	หยุดยา R, H, Z
3	การให้ยารักษาวัณโรคอื่นในขณะรอให้การทำงานของตับปกติ (alternative regimens)	ใช้ยาด้านวัณโรคได้แก่ E, O, S ไปก่อน	ในกรณีผู้ป่วยมีอาการรุนแรง ซึ่งอาจไม่ปลอดภัยหากหยุดการรักษาวัณโรค ควรเลือกใช้ยาด้านวัณโรคที่มีพิษต่อตับน้อยได้แก่ S, E, Fx 1 ชนิด	ใช้ยาด้านวัณโรคอื่นที่มีผลต่อตับน้อยอย่างน้อย 3 ชนิด (ไม่ระบุชนิดยา)	1. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการไม่รุนแรง หรือมีผลเสมหะเป็นลบ อาจจะไม่จำเป็นต้องให้ยาใดๆระหว่างรอให้การทำงานของตับกับเข้าสู่ภาวะปกติ 2. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีเสมหะบวก ควรให้ที่มีพิษต่อตับน้อย เช่น S และ E จนกว่าการทำงานของตับกลับเข้าสู่ภาวะปกติ



ภาคผนวก 3: การวินิจฉัยและการจัดการเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส (ต่อ)

ข้อ	หัวข้อ	NTP 2551 <sup>39</sup>	WHO 2009 <sup>2</sup>	ATS 2006 <sup>7</sup>	BTS 1998 <sup>8</sup>
4	เกณฑ์การให้ยากลับเข้าไปใหม่	อาการของผู้ป่วยดีขึ้นและ ALT < 2 X ULN	1. LFTs กลับเข้าสู่ภาวะปกติและอาการทางคลินิกเช่น คลื่นไส้ ปวดท้อง หายเป็นปกติ 2. กรณีที่ไม่สามารถตรวจ LFTs ได้ ควรรออย่างน้อย 2 สัปดาห์ หลังจากที่ผู้ป่วยหายจากอาการ jaundice และ ปวดท้องส่วนบน หากอาการของผู้ป่วยไม่หาย หรือ พิษต่อตับ เกิดรุนแรง อาจจะทำให้สูตรยาที่มี E, S, Fx ต่อไปเป็นเวลา 18-24 เดือน	ALT < 2 X ULN	การทำงานของตับกลับเข้าสู่ปกติ
5	วิธีให้ยากลับเข้าไปใหม่	1. ให้ยากลับเข้าไปใหม่ที่ละชนิด (sequential rechallenge) 2. เริ่มต้นยาแต่ละชนิดในขนาดต่ำสุด แล้วค่อยๆเพิ่มขนาดยาขึ้นจนถึงขนาดยาที่ใช้ในการรักษา 3. เริ่มต้นด้วยยา H (H→R) ดังนี้ วันที่ 1 H (50 mg) วันที่ 2 H (100 mg) วันที่ 3 H (150 mg) วันที่ 4 H (200 mg)	1. ให้ยากลับเข้าไปใหม่ที่ละชนิด (sequential rechallenge) 2. ไม่ได้กล่าวว่าจะต้องเริ่มจากขนาดต่ำสุดหรือไม่ 3. เริ่มต้นด้วยยา R (R→H) 4. หลังจากให้ชนิดแรกไปแล้ว 3-7 วัน จึงเริ่มให้ H 5. ติดตามอาการของผู้ป่วย และ หากมีอาการหรือ LFTs ผิดปกติ ให้หยุดยาด่วนที่สุดท้ายที่ได้รับเข้าไปใหม่	1. แนะนำให้ยากลับเข้าไปใหม่ที่ละชนิด (sequential rechallenge) 2. ไม่ได้กล่าวว่าจะต้องเริ่มจากขนาดต่ำสุดหรือไม่ 3. เริ่มต้นด้วยยา R (R→H) หรือ RE (RE→H) (ในกรณีที่หยุด E ด้วย) 4. หลังจากให้ยาชุดแรกไปแล้ว 3-7 วัน จึงเริ่มให้ H 5. ติดตามอาการของผู้ป่วย และ ระดับ ALT หากผิดปกติ ให้หยุด	1. ให้ยากลับเข้าไปใหม่ที่ละชนิด (sequential rechallenge) 2. เริ่มต้นยาแต่ละชนิดในขนาดต่ำสุด แล้วค่อยๆเพิ่มขนาดยาขึ้นจนถึงขนาดที่ใช้ในการรักษา 3. เริ่มต้นให้ยา H ดังนี้ - H (50 mg) → - H (300 mg) → - H+R (75 mg) → - H+R (300 mg) →

**ภาคผนวก 3: การวินิจฉัยและการจัดการเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (ต่อ)**

ข้อ	หัวข้อ	NTP 2551 <sup>39</sup>	WHO 2009 <sup>2</sup>	ATS 2006 <sup>7</sup>	BTS 1998 <sup>8</sup>
5	วิธีให้ยากลับเข้าไปใหม่ (ต่อ)	<p>วันที่ 5 H (300 mg)</p> <p>วันที่ 6 H (300 mg) + R (150 mg)</p> <p>วันที่ 7, 8 H (300 mg) +R (300 mg)</p> <p>วันที่ 9, 10 H(300 mg) +R (450 mg)</p> <p>4. ระยะเวลาของการเพิ่มขนาดยาจนได้ขนาดยาปกติ คือ 5-7 วัน</p> <p>5. ติดตามอาการของผู้ป่วย และระดับ AST หากผิดปกติ ให้หยุดยาตัวสุดท้ายที่ได้รับเข้าไปใหม่</p> <p>6. ไม่จำเป็นต้องให้ Z กลับเข้าไปใหม่ ในกรณีที่ rechallenge ด้วย H และ R แล้ว AST ไม่เพิ่มขึ้นหรือเพิ่มขึ้นเล็กน้อย</p>	<p>6. ไม่จำเป็นต้องให้ Z กลับเข้าไปใหม่ ในกรณีที่ rechallenge ด้วย R และ H แล้วไม่มีอาการผิดปกติ</p>	<p>ยาตัวสุดท้ายที่ได้รับเข้าไปใหม่</p> <p>6. ไม่จำเป็นต้องให้ Z กลับเข้าไปใหม่ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการตับอักเสบที่รุนแรง และ rechallenge ด้วย R และ H แล้วไม่มีอาการผิดปกติ</p>	<p>- H+R (450 or 600 mg) →</p> <p>- HR + Z (250 mg) →</p> <p>- HR+ Z (1000 mg) →</p> <p>- HR+ Z (1500 or 2000 mg)</p> <p>4. เมื่อให้ยาแต่ละครั้ง ให้ติดตามผู้ป่วยประมาณ 2-3 วัน หากไม่มีอาการผิดปกติใดของตับ จึงให้ยาชนิดหรือขนาดต่อไป</p> <p>5. หากให้ยาแล้วพบว่า มีอาการผิดปกติเกี่ยวกับตับอักเสบเกิดขึ้นอีก ยาที่เป็นสาเหตุคือยาที่ให้กลับเข้าไปใหม่ตัวสุดท้าย</p>

#### ภาคผนวก 4

### หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยของโรงพยาบาล

ทำที่.....

วันที่.....เดือน.....พ.ศ. 2553

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

อำเภอ.....จังหวัด.....เป็นตัวแทนของ

โรงพยาบาลที่เข้าร่วมโครงการวิจัย ขอทำหนังสือนี้ให้ไว้ต่อผู้วิจัยเพื่อเป็นหลักฐานแสดงว่า

ข้อ 1. โรงพยาบาลได้รับทราบโครงการวิจัย เรื่อง การสำรวจการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ข้อ 2. โรงพยาบาลยินดีเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยมีได้มีการบังคับ ชู่เชิญ หลอกลวงแต่ประการใดและพร้อมจะให้ความร่วมมือในการวิจัย

ข้อ 3. ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัยและรายละเอียดโครงการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัยโดยละเอียดแล้ว

ข้อ 4. ข้าพเจ้าได้รับการรับรองจากผู้วิจัยว่า จะเก็บข้อมูลส่วนตัวของแพทย์ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นความลับ การนำเสนอผลการวิจัยจะไม่ระบุชื่อเจ้าหน้าที่ผู้ให้ข้อมูล และจะนำเสนอข้อมูลเป็นลักษณะของกลุ่มหรือภาพรวมเท่านั้น

ข้อ 5. ข้าพเจ้าได้รับทราบว่ามิสิทธิจะบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัยจะไม่มีผลกระทบต่อแพทย์ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยและโรงพยาบาลแต่อย่างใด

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจข้อความตามหนังสือนี้โดยตลอดแล้ว เห็นว่าถูกต้องตามเจตนาของข้าพเจ้า จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญ

ลงชื่อ..... ผู้อำนวยการโรงพยาบาล

(.....)

## ภาคผนวก 5

### 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. ....

เมื่อท่านได้รับแบบสอบถามแล้วโปรดดำเนินการดังต่อไปนี้

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

แบบสอบถาม 1 ชุด)

3. เมื่อเจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรค และแพทย์ผู้มีรายนามข้างต้นได้ตอบ

แบบสอบถามเรียบร้อยแล้ว ให้เจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรครับผิดชอบรวบรวมแบบสอบถามทั้งหมด

4. ส่งแบบสอบถามไปยังตู้ปณ. 1 ปณ. ยะหา 95120 โดยใช้ซองที่แนบมาด้วย

ทั้งนี้ผู้วิจัยจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการดำเนินการทั้งหมด โดยจะจัดส่งเงินสำหรับค่าดำเนินการดังกล่าวให้ท่าน ภายใน 1 สัปดาห์หลังจากท่านได้รับเอกสารชุดนี้แล้ว

ผู้วิจัยตระหนักดีว่าท่านต้องสละเวลาในการทำงานของท่าน เพื่อตอบแบบสอบถามรวบรวมแบบสอบถามจากแพทย์ และจัดส่งแบบสอบถามคืนผู้วิจัย จึงขอขอบพระคุณท่านเป็นอย่างยิ่งมา ณ ที่นี้ด้วย

## ภาคผนวก 6

### เอกสารแนะนำโครงการวิจัยสำหรับแพทย์ผู้ตอบแบบสอบถาม

ด้วยศูนย์วันโรคที่ 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 ถนนวิภาวดีรังสิต อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000 หมายเลขโทรศัพท์ 02-5906171-2 โทรสาร 02-5918251 หรือหากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เกี่ยวกับการตอบแบบสอบถามโปรดสอบถามหัวหน้าโครงการวิจัย คือ ญญ. วิลาวัณย์ ทองเรือง ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ได้ที่ โทรศัพท์ 074-288877, 081-5400399

ขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

ญญ.วิลาวัณย์ ทองเรือง  
หัวหน้าโครงการ

**ภาคผนวก 7**  
**แบบสอบถามชุดที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของแพทย์**

(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 ๆ .....ราย	[ ] [ ] [ ] [ ]
A3	จำนวนผู้ป่วยวัณโรคทุกประเภทที่เกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค จาก การวินิจฉัยโดยแพทย์ หรือประเมินโดยเภสัชกร ปีงบประมาณ 2552 (1 ตุลาคม 2551-30 กันยายน 2552) .....ราย	[ ] [ ] [ ] [ ]

## ภาคผนวก 8

### แบบสอบถามชุดที่ 2

การสำรวจการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส

ในการตอบแบบสอบถามชุดนี้ หากท่านไม่มีประสบการณ์ในการจัดการภาวะพิษต่อตับ กรุณาตอบ  
สิ่งที่คาดว่าจะทำแบบสอบถามนี้มีจำนวนทั้งสิ้น 6 หน้า ทั้งหมด 5 ส่วน (กรุณาตอบแบบสอบถาม  
ให้ครบทั้ง 5 ส่วน) คือ

ส่วนที่ 1 ข้อมูลส่วนตัวไปของแพทย์

ส่วนที่ 2 การปฏิบัติก่อนเริ่มการรักษาไวรัส

ส่วนที่ 3 การปฏิบัติระหว่างการรักษาไวรัส

ส่วนที่ 4 การปฏิบัติเกี่ยวกับการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส

ส่วนที่ 5 การปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส

หากท่านตอบแบบสอบถามเรียบร้อยแล้ว กรุณานำแบบสอบถามส่งคืนเจ้าหน้าที่คลินิกไวรัส เพื่อ  
รวบรวมส่งคืนผู้วิจัยต่อไป

#### คำชี้แจง

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

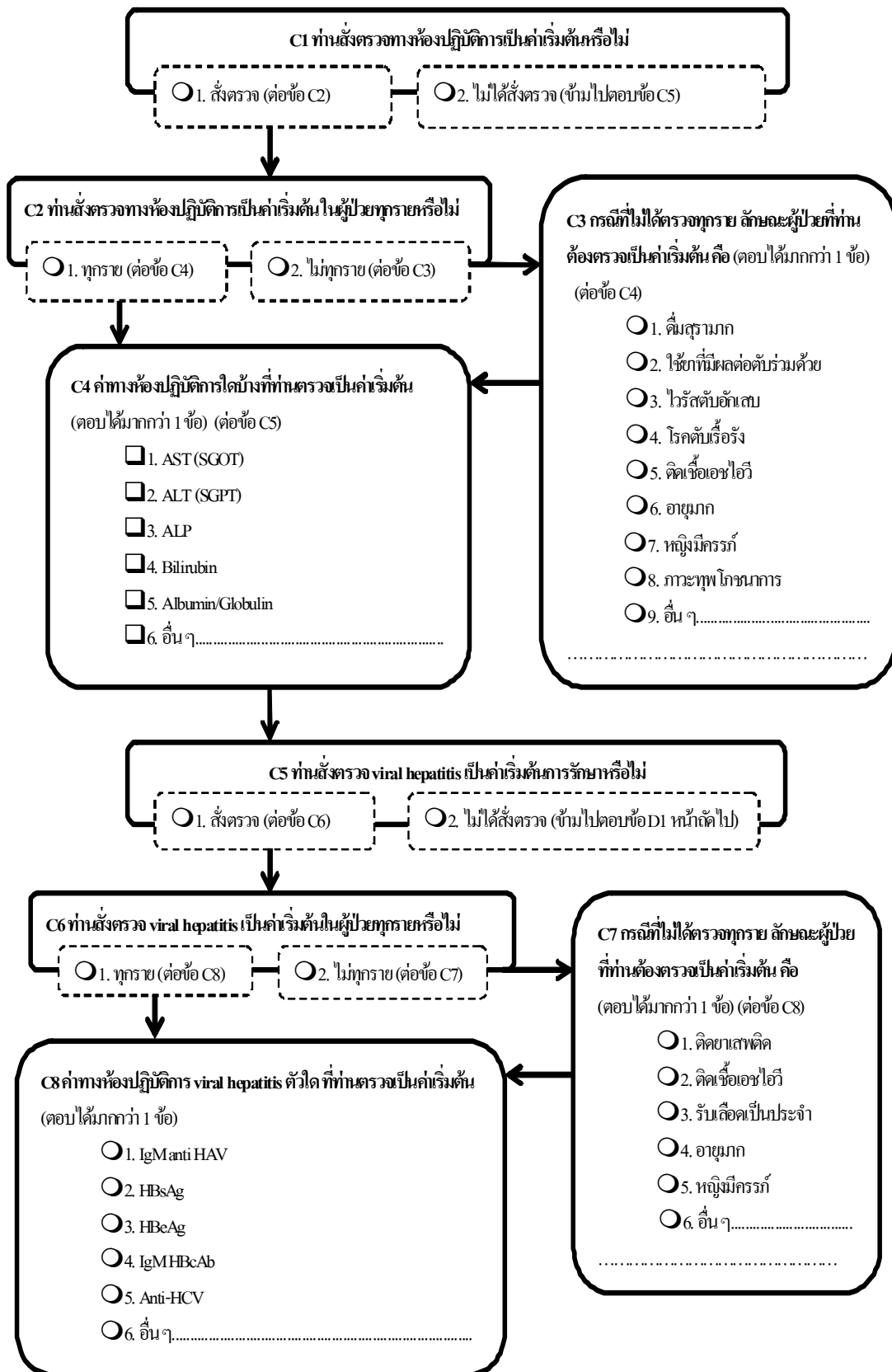
การตอบข้อถัดไป สามารถดูได้จากกรโยงลูกศรจากข้อนั้น หรือคำแนะนำท้ายข้อนั้น ๆ

### ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของแพทย์

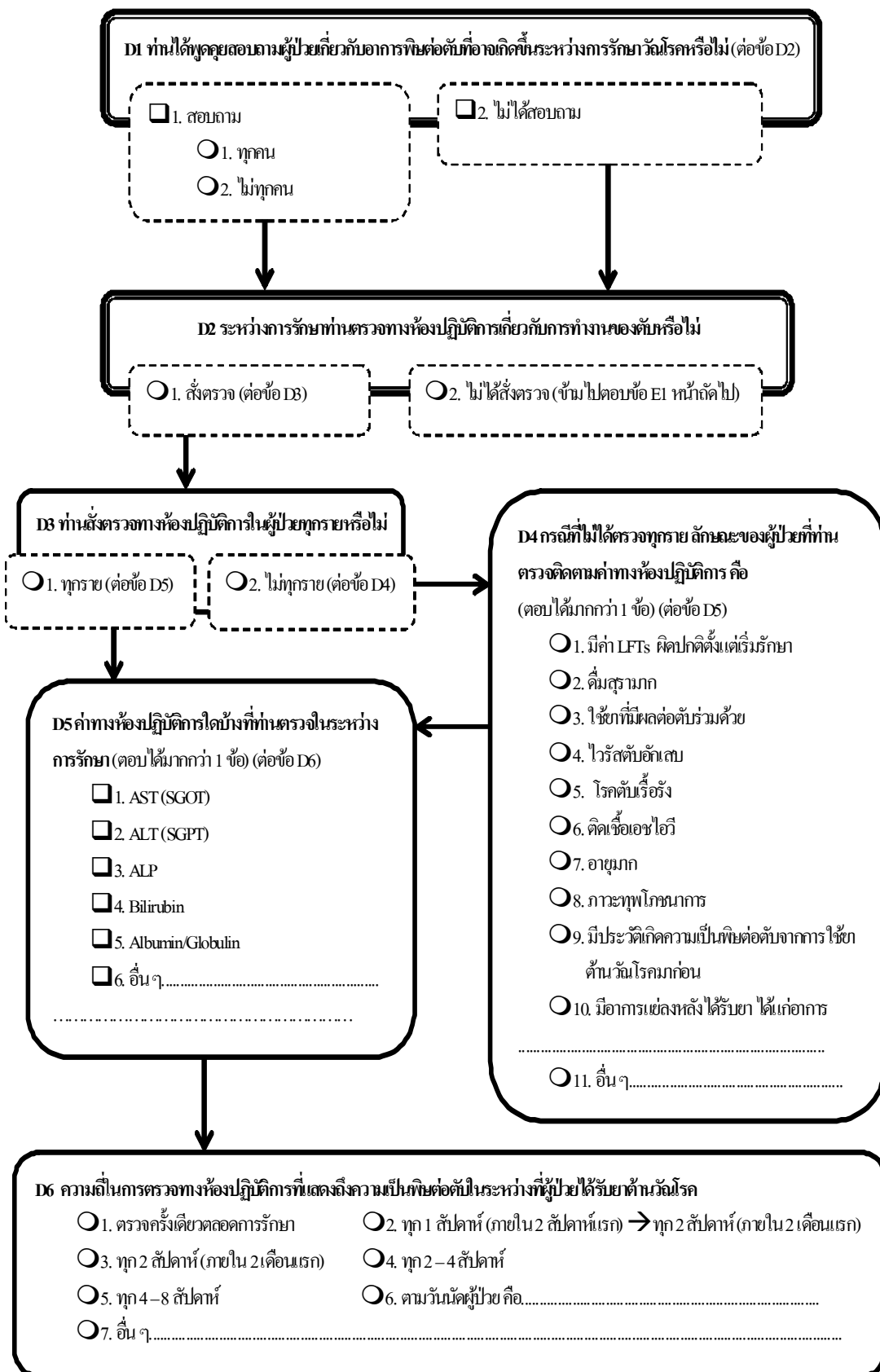
B1	เพศ <input type="checkbox"/> 1. ชาย <input type="checkbox"/> 2. หญิง	[ ]
B2	อายุ.....ปี	[ ][ ]
B3	โรงพยาบาลของท่านคือ <input type="checkbox"/> 1. โรงพยาบาลศูนย์ <input type="checkbox"/> 2. โรงพยาบาลทั่วไป <input type="checkbox"/> 3. โรงพยาบาลชุมชน	[ ]
B4	ความเชี่ยวชาญเฉพาะด้านของท่าน คือ <input type="checkbox"/> 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	ผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรคครั้งสุดท้ายที่ท่านดูแลคือเมื่อใด <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. 2551 <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. ระหว่างการรักษาไวรัส



ส่วนที่ 4. การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส

E1 เกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ คือ (ต่อข้อ E2)

- 1. อาการทางคลินิกของตับอักเสบเท่านั้น
- 2. อาการทางคลินิกของตับอักเสบร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและเกณฑ์ที่ใช้ คือ
  - AST (SGOT)
  - ALT (SGPT)
  - ALP
  - Bilirubin
  - AST และ ALT
  - AST และ ALT และ ALP
  - AST และ ALT และ Bilirubin
  - อื่น ๆ.....

(ULN = Upper limit of normal)

<p><b>เกณฑ์เลือกใช้ AST:</b> เกณฑ์ที่ใช้คือ</p> <p>AST มีค่ามากกว่า..... เท่า ของค่า ULN กรณีมีอาการทางคลินิกของตับอักเสบร่วมด้วย</p> <p>หรือ AST มีค่ามากกว่า..... เท่า ของค่า ULN กรณีไม่มีอาการทางคลินิกของตับอักเสบร่วมด้วย</p>	<p><b>เกณฑ์เลือกใช้ ALT:</b> เกณฑ์ที่ใช้คือ</p> <p>ALT มีค่ามากกว่า..... เท่า ของค่า ULN กรณีมีอาการทางคลินิกของตับอักเสบร่วมด้วย</p> <p>หรือ ALT มีค่ามากกว่า..... เท่า ของค่า ULN กรณีไม่มีอาการทางคลินิกของตับอักเสบร่วมด้วย</p>
<p><b>เกณฑ์เลือกใช้ ALP:</b> เกณฑ์ที่ใช้คือ</p> <p>ALP มีค่ามากกว่า..... เท่า ของค่า ULN กรณีมีอาการทางคลินิกของตับอักเสบร่วมด้วย</p> <p>หรือ ALP มีค่ามากกว่า..... เท่า ของค่า ULN กรณีไม่มีอาการทางคลินิกของตับอักเสบร่วมด้วย</p>	<p><b>เกณฑ์เลือกใช้ bilirubin:</b> เกณฑ์ที่ใช้คือ</p> <p>Bilirubin มีค่ามากกว่า..... เท่า ของค่า ULN กรณีมีอาการทางคลินิกของตับอักเสบร่วมด้วย</p> <p>หรือ Bilirubin มีค่ามากกว่า..... เท่า ของค่า ULN กรณีไม่มีอาการทางคลินิกของตับอักเสบร่วมด้วย</p>

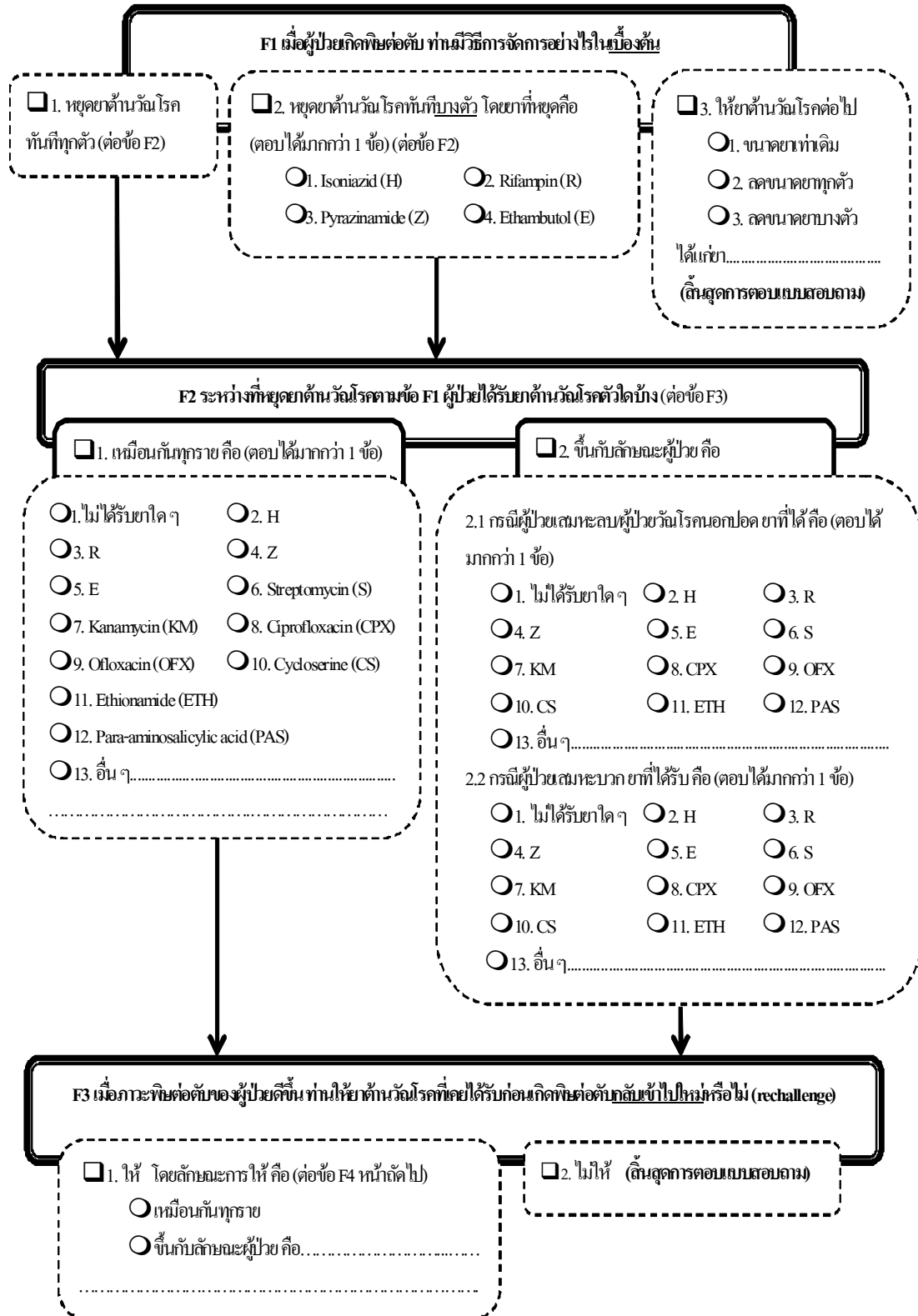
- E2 อาการทางคลินิกของตับอักเสบใดบ้าง ที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ) (ต่อข้อ E3)
- 1. ตัวเหลือง ตาเหลือง
  - 2. คลื่นไส้ อาเจียน
  - 3. ปวดท้อง
  - 4. เบื่ออาหาร
  - 5. อ่อนเพลียมาก
  - 6. อื่น ๆ.....

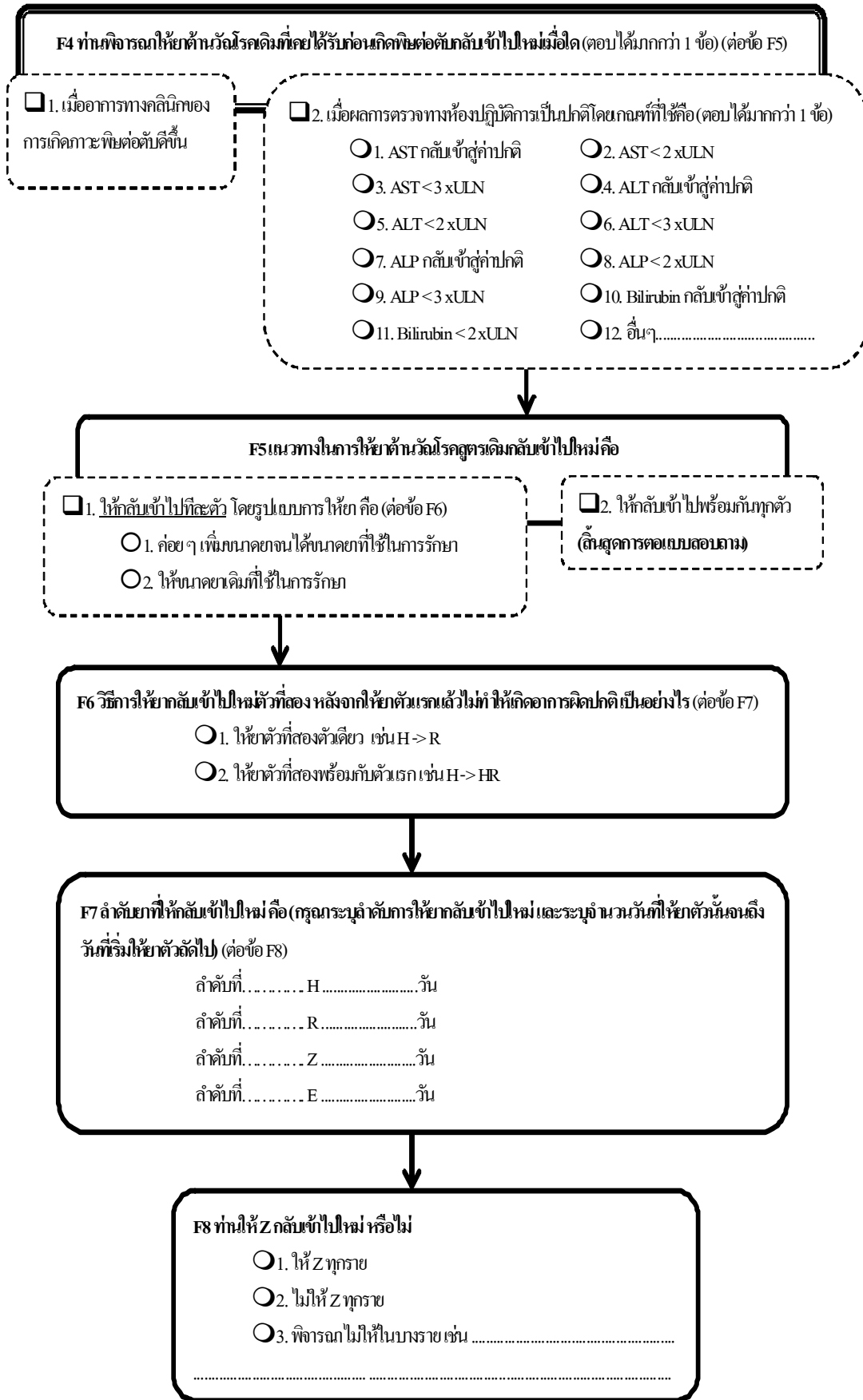
- E3 หากสงสัยว่าผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับระหว่างการให้ยา ท่านได้หาสาเหตุอื่นเพิ่มเติมหรือไม่
- 1. หาสาเหตุ (ต่อข้อ E4)
  - 2. ไม่ได้หาสาเหตุ (ข้ามไปตอบข้อ F1 หน้าที่ต่อไป)

- E4 สาเหตุใดบ้างที่ท่านค้นหเพิ่มเติมจากผู้ป่วย (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)
- 1. ดื่มสุรามาก
  - 2. ไวรัสตับอักเสบ
  - 3. โรคตับเรื้อรัง
  - 4. ยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย
  - 5. คัดเชื้อฮิวไอวี
  - 6. อื่น ๆ.....

ส่วนที่ 5. การปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

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





## ภาคผนวก 9

### หนังสือรับรองการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน กระทรวงสาธารณสุข



ที่ สธ 0327/ 0529

กระทรวงสาธารณสุข  
ถนนติวานนท์ จังหวัดนนทบุรี 11000

3 มีนาคม 2553

เรื่อง อนุมัติให้ดำเนินการวิจัย

เรียน คณะบดีคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

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

ตามที่ นางวิลาวัลย์ ทองเรือง 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 ต่อไปในทุกครั้ง 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 วันหลังจากได้รับทราบข้อมูล

จึงเรียนมาเพื่อโปรดทราบ

ขอแสดงความนับถือ

(นายทองสรค์ สุธารธรรม)

ประธานคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน

กรมการแพทย์

สำนักงานเลขาธิการคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน

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



เอกสารเลขที่ ...๗.../2553

คณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน  
กระทรวงสาธารณสุข

โครงการวิจัย : การสำรวจการปฏิบัติของแพทย์เกี่ยวกับการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวันโรค

รหัสโครงการ : Ref. no. 101/2552

ผู้ดำเนินการวิจัย : นางวิลาวัลย์ ทองเวียง

สถานที่ดำเนินการวิจัย :	โรงพยาบาลขนาดใหญ่	โรงพยาบาลต้ง
	โรงพยาบาลยะลา	โรงพยาบาลสงขลา
	โรงพยาบาลพัทลุง	โรงพยาบาลสตูล
	โรงพยาบาลเบตง	โรงพยาบาลปัตตานี
	โรงพยาบาลรามาธิบดีราชชนนครินทร์	โรงพยาบาลสุโขทัย
	โรงพยาบาลระนอง	โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชินีนาถนาทวี
	โรงพยาบาลเทพา	โรงพยาบาลสะเดา
	โรงพยาบาลควนเนียง	โรงพยาบาลนาหม่อม
	โรงพยาบาลบางกล่ำ	โรงพยาบาลรัตภูมิ
	โรงพยาบาลสิงหนคร	โรงพยาบาลสิงหนคร
	โรงพยาบาลกระแสสินธุ์	โรงพยาบาลคลองหอยโข่ง
	โรงพยาบาลป่าดงเบงกาลี	โรงพยาบาลจะนะ
	โรงพยาบาลสะบ้าย้อย	โรงพยาบาลละงู
	โรงพยาบาลท่าแพ	โรงพยาบาลควนโดน
	โรงพยาบาลทุ่งหว้า	โรงพยาบาลควนกาหลง
	โรงพยาบาลห้วยยอด	โรงพยาบาลนาโยง
	โรงพยาบาลศรีษะภู	โรงพยาบาลสิเกา
	โรงพยาบาลกันตัง	โรงพยาบาลวังวิเศษ
	โรงพยาบาลย่านตาขาว	โรงพยาบาลปะเหลียน
	โรงพยาบาลงหวา	โรงพยาบาลตะโหมด
	โรงพยาบาลป่าบอน	โรงพยาบาลบางแก้ว
	โรงพยาบาลป่าพะยอม	โรงพยาบาลเขาชัยสน
	โรงพยาบาลศรีบรรพต	โรงพยาบาลปากพะยูน
	โรงพยาบาลควนขนุน	โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธราชาธิบดี
	โรงพยาบาลรามัน	โรงพยาบาลกาบัง
	โรงพยาบาลธารโต	โรงพยาบาลบันนังสตา

ERC MOPH

โรงพยาบาลโคกโพธิ์	โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสายบุรี
โรงพยาบาลมายอ	โรงพยาบาลยะรัง
โรงพยาบาลแม่ลาน	โรงพยาบาลยะหริ่ง
โรงพยาบาลหนองจิก	โรงพยาบาลไม้แก่น
โรงพยาบาลทุ่งยางแดง	โรงพยาบาลปะนาเระ
โรงพยาบาลกะพ้อ	โรงพยาบาลระแงะ
โรงพยาบาลศรีเสาะ	โรงพยาบาลแว้ง
โรงพยาบาลจะนะ	โรงพยาบาลตากใบ
โรงพยาบาลบาเจาะ	โรงพยาบาลศรีสาคร
โรงพยาบาลสูงใหญ่	โรงพยาบาลเจาะไอร้อง
โรงพยาบาลยี่งอเฉลิมพระเกียรติ 80 พรรษา	โรงพยาบาลสุคีริน

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 คณะกรรมการพิจารณาอนุมัติในแจ้งวิจัยกรมให้ดำเนินการศึกษาวิจัยเรื่องข้างต้นได้ ทั้งนี้โดยยึดตามเอกสารฉบับภาษาไทยเป็นหลัก อนึ่ง ท่านต้องรายงานสถานะของโครงการให้คณะกรรมการ ทราบทุกปี เพื่อขออนุมัติดำเนินการต่อจนกว่าจะหมดอายุโครงการ

..... ประธานกรรมการ  
(นายทองสรรค์ สุธารธรรม)

..... กรรมการและเลขานุการ  
(นายปกรณ์ ศิริยง)

รับรองตั้งแต่วันที่ 10 มีนาคม 2553 ถึงวันที่ 9 มีนาคม 2554