

สูตรยาต้านวัณโรคหลังผู้ป่วยเกิดภาวะตับอักเสบระหว่างรักษาวัณโรค
ในสถาบันบำราศนราดูรปี 2548- 2552

**Tuberculosis Treatment Regimens in Patients Experiencing Liver Toxicity due to
Short Course Chemotherapy at Bamrasnaradura Infectious Disease Institute
between 2005-2009**

ถิรนนท์ กลัดพuang ภม.

Thiranun Kladphuang MPharm

ธनिया เชี่ยวชาญ ภม.

Thaniya Chiewcharn MPharm

รัชну เจริญพัคตร ภ.บ.

Ratchanu Charoenpak PharmD

สถาบันบำราศนราดูร

Bamrasnaradura Infectious Disease Institute

กรมควบคุมโรค

Department of Diseases Control

บทคัดย่อ

โครงการนี้เป็นการวิจัยเชิงศึกษาย้อนหลัง (Retrospective Study) มีจุดมุ่งหมายเพื่อสำรวจชนิดและปริมาณของยาต้านวัณโรคในสูตรยาต่าง ๆ รวมทั้งศึกษาผลของการใช้สูตรยาต้านวัณโรค ที่ใช้ในผู้ป่วยวัณโรค หลังจากเกิดภาวะตับอักเสบ โดยดำเนินการศึกษาระหว่างตุลาคม 2553 ถึงธันวาคม 2554 ทำการเก็บข้อมูล ในผู้ป่วยวัณโรค ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในสถาบันบำราศนราดูรระหว่างปี พ.ศ. 2548-2552 แล้วแพทย์ วินิจฉัยว่าเกิดภาวะตับอักเสบ ระหว่างรักษาวัณโรค และต้องมีการปรับเปลี่ยนสูตรยาในการรักษาเก็บข้อมูลโดย ใช้แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย ผลการวิจัยพบจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดภาวะตับอักเสบ 176 ราย จาก 2,578 ราย ซึ่งวิธีการที่แพทย์ปรับเปลี่ยนให้ผู้ป่วยหลังจากเกิดภาวะตับอักเสบ 3 อันดับแรก คือ หยุด Rifampicin(RF) คงเหลือ Isoniazid(INH) และ Pyrazinamide(PZA) ในสูตร (92 ราย ร้อยละ 52.3) หยุด PZA และ RF คงเหลือ INH ในสูตร (41 ราย ร้อยละ 23.3) และหยุด INH, RF และ PZA เปลี่ยนมาใช้สูตร EMB+ Aminoglycoside+ Fluoroquinolone (38 ราย ร้อยละ 21.6) โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้รับการ rechallenge ยา (113 ราย ร้อยละ 64.2) มีผู้ป่วย 63 ราย(ร้อยละ 35.8) ที่ได้รับการ rechallenge ยา และไม่เกิดภาวะตับอักเสบซ้ำ 42 ราย(ร้อยละ 23.9) ซึ่งผลการรักษาหลังจากปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านวัณโรค พบว่ามีผู้ป่วยรักษาสำเร็จ 76 ราย(ร้อยละ 43.2), เสียชีวิต 32 ราย(ร้อยละ 18.2) และเป็นผู้ป่วยโอนออก 40 ราย(ร้อยละ 22.7)

Abstract

The objectives of this retrospective study were to survey tuberculous regimens in patients experiencing liver toxicity after short course chemotherapy and treatment outcome of these patients on different drug regimens. The study was conducted between October 2010 and December 2011 in patients who were diagnosed liver toxicity after commencing short course regimen at Bamrasnaradura Infectious Disease Institute between 2005-2009. The drug regimens were selected based on the possibility of less toxic to liver. Individual patient's record form was used. The study revealed 176 patients had liver toxicity. Top three interventions were (1) stop RF continuing INH and PZA(92, 52.3%) (2) stop PZA and RF remains

INH(41, 23.3%) and (3) stop INH, RF, PZA and change regimen to EMB+ Aminoglycoside+ Fluoroquinolone (38, 21.6%). Most of patients have not gone through antituberculosis drugs rechallenge (113, 64.2%), despite 63 patients(35.8%) had it. 42 patients(23.9%) didn't suffer from repeated liver toxicity. The treatment outcome in the selected regimens were not quite promising with : success 43.2%, death 18.2% and transfer out 22.7% respectively.

ประเด็นสำคัญ

ยาต้านวัณโรค, ภาวะตับอักเสบ

Keywords

Antituberculosis drugs, Liver toxicity

บทนำ

ในปัจจุบันวัณโรคยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย จากรายงานในปีพ.ศ. 2551 องค์การอนามัยโลก ได้จัดประเทศไทยอยู่ในลำดับที่ 18 จาก 22 ประเทศทั่วโลกที่มีปัญหาวัณโรครุนแรง(high burden) และจากการคำนวณทางระบาดวิทยาทาง องค์การอนามัยโลกระบุว่า ประเทศไทยมีผู้ป่วยวัณโรค ประมาณ 125,000 ราย โดยเป็นผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 90,000 รายต่อปี ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่สามารถแพร่เชื้อไปสู่ผู้อื่นได้ประมาณ 40,000 รายต่อปี และเสียชีวิต ประมาณ 13,000 รายต่อปี ⁽¹⁾

แม้ว่าประเทศไทยได้นำกลยุทธ์การรักษาวัณโรค ด้วยสูตรยามาตรฐานระยะสั้น ภายใต้การสังเกตโดยตรง (Directly Observed Treatment, Short Course หรือ DOTS) มาใช้ในแผนงานการควบคุมวัณโรคแห่งชาติ (National Tuberculosis Program : NTP) ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2539 แต่จากข้อมูลปีพ.ศ. 2549 ของกรมควบคุมโรค พบว่าอัตราความสำเร็จของการรักษาคิดเป็นร้อยละ 78 ซึ่งต่ำกว่าเป้าหมายที่องค์การอนามัยโลกกำหนดไว้ที่ร้อยละ 85 ทั้งนี้อุปสรรคหนึ่งในการรักษาวัณโรคคือ ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จนทำให้ต้องลดขนาดยาลง หรือหยุดยาเอง ตลอดจนการที่ผู้ป่วยไม่ศรัทธาต่อการรักษาอีกต่อไป ซึ่งจากงานวิจัยพบว่า อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยวัณโรค ^(2,3,4) และภาวะตับอักเสบจัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญอย่างหนึ่งของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรค เนื่องจากมีรายงานอุบัติการณ์ถึงร้อยละ 10-25 และในผู้ป่วยบางรายจะมีอาการรุนแรงจนเสียชีวิตได้ ⁽⁵⁾ ซึ่งจากรายงานของศูนย์เฝ้า

ระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหาร และยา พบว่าภาวะตับอักเสบเป็นอาการไม่พึงประสงค์ จากการใช้ยาต้านวัณโรคที่พบได้บ่อย รองจากอาการทางผิวหนัง ⁽⁶⁾ โดยการติดเชื้อเอชไอวีเป็นปัจจัยเสี่ยง อย่างหนึ่งของการเกิดภาวะตับอักเสบหลังจากใช้ยา ^(8,9) นอกจากนี้การใช้ยาต้านวัณโรคหลายชนิดร่วมกัน อาจส่งผลให้เกิดภาวะตับอักเสบได้ง่ายขึ้น และภาวะตับอักเสบนี้มักเป็นสาเหตุที่ทำให้ต้องเปลี่ยนสูตรยาต้านวัณโรคให้กับผู้ป่วย ^(3,9,10) ซึ่งแนวทางปฏิบัติในการเปลี่ยนสูตรยาที่แนะนำกันในปัจจุบันมีอยู่หลายแนวทาง เช่น แนวทางของ American Thoracic Society (ATS) ⁽¹¹⁾ และของ British Thoracic Society(BTS) ⁽¹²⁾ ซึ่งจะแตกต่างกันในรายละเอียดบางส่วน

จากงานวิจัยเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ของยาต้านวัณโรคที่ผ่านมา มักจะเป็นการศึกษาเกี่ยวกับประเภทของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ^(3,4,9,10) แต่ยังไม่มียานวิจัยใดที่ศึกษาถึงสูตรยาที่ถูกปรับเปลี่ยนรวมทั้งผลของการรักษาในผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบหลังจากใช้ยาต้านวัณโรค จะมีกี่แห่งงานวิจัยเรื่องการศึกษาถึงความปลอดภัยของสูตรยา 3 ประเภทที่ถูกใช้ในผู้ป่วยหลังเกิดภาวะตับอักเสบเท่านั้น ⁽¹³⁾ ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการสำรวจประเภทและปริมาณของสูตรยาต้านวัณโรค ที่ใช้ในผู้ป่วยหลังเกิดภาวะตับอักเสบ และผลการรักษาของผู้ป่วยหลังจากเปลี่ยนสูตรยาเพื่อทราบถึงสถานการณ์การรักษาผู้ป่วย และเป็นข้อมูลให้แก่ บุคลากรทางการแพทย์ที่ทำหน้าที่ดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค ในการพิจารณาปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านวัณโรคต่อไป

วัสดุและวิธีการศึกษา

การวิจัยเชิงศึกษาย้อนหลัง (Retrospective Study) เก็บข้อมูลในผู้ป่วยวัณโรคอายุมากกว่า 18 ปี ที่ได้รับการขึ้นทะเบียน (TB register) ในสถาบันบำราศนราดูร ระหว่างปีพ.ศ. 2548-2552 แล้วแพทย์วินิจฉัยว่าเกิดภาวะตับอักเสบ ระหว่างรักษาวัณโรคและต้องมีการปรับเปลี่ยนสูตรยาในการรักษาเก็บข้อมูลโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย ที่ผ่านการประเมินคุณภาพของเครื่องมือโดยผู้เชี่ยวชาญ แหล่งข้อมูลที่ทำกรเก็บข้อมูล ได้แก่ ฐานข้อมูลวัณโรคของโรงพยาบาล เวชระเบียนของผู้ป่วยทั้งขณะที่พักและไม่ได้พักรักษาในโรงพยาบาล และแบบบันทึกอื่นๆ ที่มีข้อมูลผู้ป่วยวัณโรค ที่เกิดภาวะตับอักเสบ วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา นำเสนอในรูปของจำนวน ร้อยละ ค่ามัธยฐาน ค่าเฉลี่ย และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน การศึกษาครั้งนี้ไม่รวมผู้ป่วยที่มีค่า ALT >3 เท่า ของค่าปกติปกติ และมมีอาการทางคลินิก เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ตัวเหลือง ตาเหลือง หรือมีค่า ALT >5 เท่า ของค่าปกติปกติ โดยไม่ต้องมีอาการทางคลินิกร่วมด้วย หรือมีค่า total bilirubin >3 mg/dl ก่อนได้รับยาต้านวัณโรค งานวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัยสถาบันบำราศนราดูร

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (123 ราย, ร้อยละ 69.9) อายุเฉลี่ย 37.8 ± 9.1 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 49.1 ± 9.5 กิโลกรัม เป็นวัณโรคปอด (74 ราย, ร้อยละ 42.0) และจัดเป็นผู้ป่วยรายใหม่ (133 ราย, ร้อยละ 75.6) ผู้ป่วยไม่มีโรคประจำตัว (100 ราย, ร้อยละ 56.8) ไม่มีประวัติแพ้ยา (158 ราย, ร้อยละ 89.8)

ปัจจัยเสี่ยงที่อาจทำให้เกิดภาวะตับอักเสบ พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดตั้งครรภ์ (176 ราย, ร้อยละ 100.0) พบผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 23 ราย (ร้อยละ 13.1) และซี 39 ราย (ร้อยละ 22.2) จาก 121 ราย (ร้อยละ 68.8) และ 116 ราย (ร้อยละ 66) ที่ได้รับการตรวจ ผู้ป่วยมีภาวะทุพโภชนาการระดับรุนแรง (92 ราย, ร้อยละ 52.3) และติดเชื้อ HIV (172 ราย, ร้อยละ 97.7) แต่ส่วนใหญ่ยังไม่ได้รับยาต้านไวรัส (120 ราย, ร้อยละ 68.2) ค่า CD4 และค่า VL ของผู้ป่วยแสดงเป็นค่ามัธยฐาน คือ 42 cells/uL และ 477,000 copies/mL ตามลำดับ ผู้ป่วยไม่มีประวัติใช้สุหรี่ (93 ราย, ร้อยละ 52.8) แอลกอฮอล์ (97 ราย, ร้อยละ 55.1) สิ่งเสพติดชนิดฉีด (87 ราย, ร้อยละ 49.4) และสิ่งเสพติดชนิดอื่น (85 ราย, ร้อยละ 48.3) ในระยะเวลา 1 ปี ก่อนเกิดภาวะตับอักเสบ (ตาราง 1)

ตาราง 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (n=176)

ลักษณะ		ผล	ไม่ทราบ
เพศ, จำนวน(ร้อยละ)	ชาย	123(69.9)	
	หญิง	53(30.1)	
อายุ, mean±SD ปี		37.8±9.1	
น้ำหนัก, mean±SD ปี		49.1±9.5	
ชนิดของวัณโรค , จำนวน(ร้อยละ)	วัณโรคปอด	74(42.0)	
	ย้อมเสมหะพบเชื้อวัณโรค	51(29.0)	
	ย้อมเสมหะไม่พบเชื้อวัณโรค	23(13.1)	
	วัณโรคนอกปอด	53(30.1)	
	วัณโรคชนิดแพร่กระจาย	49(27.8)	
ประเภทผู้ป่วย, จำนวน (ร้อยละ)	ผู้ป่วยใหม่ (New)	133(75.6)	
	รักษาซ้ำ (Re-treatment)	17(9.7)	
	รับโอน (Transfer in)	26(14.8)	
ประวัติการแพ้ยา, จำนวน(ร้อยละ)	ไม่มี	158(89.8)	
	มี	18(10.2)	

ลักษณะ			ผล	ไม่ทราบ	
โรคประจำตัว, จำนวน(ร้อยละ)	ไม่มีโรคประจำตัว		100(56.8)		
	มีโรคประจำตัว		76(43.2)		
	การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบ	มี	23(13.1)		
		ไม่มี	98(55.7)	55(31.3)	
	การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบ	มี	39(22.2)		
		ไม่มี	77(43.8)	60(34.1)	
ภาวะทุพโภชนาการ, จำนวน(ร้อยละ)	โรคอื่น ๆ		14(7.9)		
	ไม่มี		33(18.8)	47(26.7)	
	มี		96(54.6)		
	จัดเป็น mild malnutrition		1(0.6)		
		moderate malnutrition		3(1.7)	
		severe malnutrition		92(52.3)	
การใช้สิ่งเสพติด ในระยะเวลา 1 ปี ก่อนเกิดภาวะตับอักเสบบ, จำนวน(ร้อยละ)	บุหรี่	ใช้	58(33.0)		
		ไม่ใช้	93(52.8)	25(14.2)	
	แอลกอฮอล์	ใช้	54(30.7)		
		ไม่ใช้	97(55.1)	25 (14.2)	
	สิ่งเสพติดชนิดผิด	ใช้	9(5.1)		
		ไม่ใช้	87(49.4)	80(45.5)	
	สิ่งเสพติดชนิดอื่น	ใช้(ยาบ้า)	4(2.3)		
		ไม่ใช้	85(48.3)	87(49.4)	
	ตั้งครรภ์, จำนวน(ร้อยละ)	ไม่มี	176(100.0)		
		มี	0(0.0)		
การติดเชื้อ HIV , จำนวน(ร้อยละ)	ไม่มี	4(2.3)			
	มี	172(97.7)			
	การได้รับ ARV ขณะเกิดภาวะตับอักเสบบ	ไม่ได้รับ	120(68.2)		
		ได้รับ	52(29.5)		
		สูตรยาที่ใช้	EFV-based	15(8.5)	
	NVP-based		36(20.4)		
	PIs-based		1(0.6)		
	ค่า CD4 ก่อนเกิดภาวะตับอักเสบบ, median cells/uL (range)			42(1-604)	
	ค่า viral load (VL) ก่อนเกิดภาวะตับอักเสบบ, median copies/mL(range)			477,000(43,900 - 71,000,000)	

ก่อนเกิดภาวะตับอักเสบผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาต้านวัณโรค สูตรพื้นฐานที่ประกอบด้วยยา INH, RF, EMB และ PZA (171 ราย, ร้อยละ 97.2) ได้รับการตรวจ Liver Function Test(LFT) ก่อนให้ยาต้านวัณโรค (118 ราย, ร้อยละ 67.0) ซึ่งค่า LFT ของผู้ป่วยแสดงเป็นค่ามัธยฐาน ดังนี้ AST 53 U/L,

ALT 34 U/L, T.B. 0.72 mg/dL, D.B. 0.30 mg/dL ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเกิดภาวะตับอักเสบภายใน 14 วัน (67 ราย, ร้อยละ 38.1) หลังจากได้รับยาต้านวัณโรค โดยค่า LFT ขณะเกิดภาวะตับอักเสบของผู้ป่วยแสดงเป็นค่ามัธยฐาน ดังนี้ AST 122 U/L, ALT 82 U/L, T.B. 5.88 mg/dL, D.B. 4.95 mg/dL ซึ่ง LFT

ของผู้ป่วยจะมีทั้ง ค่า TB ผิดปกติแต่ ALT ปกติ(67 ราย ร้อยละ 38.1) หรือค่า ALT ผิดปกติโดยค่า TB จะผิดปกติหรือไม่ก็ได้ (93 ราย ร้อยละ 52.8) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ LFT จะกลับมาเป็นปกติได้ (114 ราย ร้อยละ 64.8) ภายใน 60 วันหลังจากเปลี่ยนสูตรยา(32 ราย ร้อยละ 18.2) สูตรยาด้านวินโรคที่ผู้ป่วยได้รับหลังเกิดภาวะตับอักเสบ ส่วนใหญ่จะยังคงเหลือ INH และ PZA ในสูตร(92 ราย ร้อยละ 52.3) และคงเหลือ INH(41 ราย ร้อยละ 23.3)ตามลำดับ มีผู้ป่วยได้รับการ rechallenge ยาด้านวินโรค (63 ราย ร้อยละ 35.8) โดยยาที่ rechallenge ส่วนใหญ่คือ INH(22 ราย, ร้อยละ

12.5) และ RF (16 ราย, ร้อยละ 9.1) ซึ่งส่วนใหญ่จะไม่เกิดภาวะตับอักเสบซ้ำ (42 ราย ร้อยละ 23.9) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้รับการ rechallenge ยา(113 ราย ร้อยละ 64.2) ผลการรักษาวินโรคของผู้ป่วย จะรักษาสำเร็จ(76 ราย ร้อยละ 43.2) โดยส่วนใหญ่จะได้รับสูตรยาที่ไม่มี RF แต่มี PZA (39 ราย ร้อยละ 22.1) ใช้เวลารักษามากกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือน(21 ราย ร้อยละ 11.9) รองลงมาคือไอออนออก (40 ราย ร้อยละ 22.7) และชีวิต(32 ราย ร้อยละ 18.2) ตามลำดับ (ตาราง 2)

ตาราง 2 ประวัติการรักษาของผู้ป่วย (n=176)

ประวัติการรักษา		ผล
สูตรยาด้านวินโรคที่ใช้		
ก่อนเกิดภาวะตับอักเสบ, จำนวน(ร้อยละ)	IRZE	171(97.2)
	IRZE+SM	2(1.1)
	IRZE+ Ofloxacin	1(0.6)
	IRZE+ Ofloxacin+ SM	2(1.1)
การตรวจ LFT		
ก่อนได้รับยาด้านวินโรค, จำนวน(ร้อยละ)	มีการตรวจ	118(67.0)
SGOT/AST, median U/L(range)		53(15-234)
SGPT/ALT, median U/L (range)		34(4-176)
T.B. , median mg/dL(range)		0.72(0.18-2.90)
D.B., median mg/dL(range)		0.30(0.00-1.98)
	ไม่มีการตรวจ	58(33.0)
ระยะเวลาที่เกิดภาวะตับอักเสบ		
หลังจากได้รับยาด้านวินโรค, จำนวน(ร้อยละ)	ภายใน 14 วัน	67(38.1)
	ภายใน 30 วัน	49(27.8)
	ภายใน 60 วัน	33(18.8)
	มากกว่า 60 วัน	27(15.3)
SGOT/AST, median U/L(range)		122(15-1973)
SGPT/ALT, median U/L (range)		82(13-1459)
T.B. , median mg/dL(range)		5.88(0.70-28.09)
D.B., median mg/dL(range)		4.95(0.00-22.59)
ลักษณะของการเกิดภาวะตับอักเสบ,	ค่า TB ผิดปกติแต่ ALT ปกติ	67(38.1)
จำนวน(ร้อยละ)	ค่า ALT ผิดปกติ โดย TB จะผิดปกติด้วยหรือไม่ก็ได้	93(52.8)
สูตรยาด้านวินโรคที่ใช้		
สูตรยาด้านวินโรคที่ใช้		
หลังเกิดภาวะตับอักเสบ, จำนวน(ร้อยละ)	คงเหลือ INH และ PZA ในสูตร	92(52.3)

ประวัติการรักษา		ผล
ค่า LFT หลังเปลี่ยนสูตรยาต้านวัณโรค, จำนวน(ร้อยละ)	คงเหลือ INH ในสูตร	41(23.3)
	คงเหลือ RF ในสูตร	1(0.6)
	ไม่มี INH, RF และ PZAในสูตร	38(21.6)
	หยุดยาต้านวัณโรคเนื่องจาก	1(0.6)
	no evidence of TB	
	ไม่มีข้อมูล	24(13.6)
	ไม่กลับมาเป็นปกติ	38(21.6)
	กลับมาเป็นปกติ	114(64.8)
	ภายใน 14 วัน	15(8.5)
	ภายใน 30 วัน	24(13.6)
การ rechallenge ยาต้านวัณโรค, จำนวน(ร้อยละ)	ภายใน 60 วัน	32(18.2)
	ภายใน 90 วัน	14(8.0)
	ภายใน 120 วัน	16(9.1)
	มากกว่า 120 วัน	13(7.4)
	ไม่มีการ rechallenge ยา	113(64.2)
	มีการ rechallenge	63(35.8)
	ยาที่ใช้ rechallenge INH	22(12.5)
	RF	16(9.1)
	PZA	7(4.0)
	INH และ RF	7(4.0)
ผลการ rechallenge	INH และ PZA	3(1.7)
	RF และ PZA	4(2.3)
	INH RF และ PZA	4(2.2)
	ไม่เกิดภาวะดื้ออีกเสาะซ้ำ	42(23.9)
	เกิดภาวะดื้ออีกเสาะซ้ำ	19(10.8)
	ยาที่ทำให้เกิดภาวะดื้ออีกเสาะซ้ำ	
	INH	3(1.7)
	RF	11(6.3)
	PZA	2(1.1)
	RF และ PZA	3(1.7)
ผลการรักษาวัณโรค	ไม่ทราบผลการ rechallenge ยา	2(1.1)
	รักษาสำเร็จ(success)	76(43.2)
	สูตรยาที่ใช้และระยะเวลาในการรักษา	
	ไม่มี RF ในสูตร แต่มี PZA	รักษา >= 12 เดือน
		รักษา < 12 เดือน
	ไม่มี PZA แต่มี RF ในสูตร	รักษา >= 9 เดือน
		รักษา < 9 เดือน
	ไม่มี PZA และ RF ในสูตร	รักษา < 12 เดือน
		รักษา >= 12 เดือน
		รักษา >= 18 เดือน
เสียชีวิต (death)		32(18.2)
	ขาดการรักษามากกว่า 2 เดือน (default)	21(11.9)
	โอนออก (transfer out)	40(22.7)
	เปลี่ยนการวินิจฉัย (Change Dx)	3(1.7)
	กลับมาเป็นซ้ำ(relapse)	4(2.3)

รักษาสำเร็จ(success) คือ ผลรวมของการรักษาหาย(cure) และรักษาครบ(completed)

การ Rechallenge หมายถึง การที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคเข้าไปใหม่ หลังจากต้องหยุดยา เนื่องจากเกิดภาวะดื้ออีกเสาะ

จากผลการวิจัยพบผู้ป่วยที่มีค่า ALT ผิดปกติ โดยที่ TB จะผิดปกติหรือไม่ก็ได้ 93 ราย (ร้อยละ 52.8) โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า ALT อยู่ใน grade 1,2 (70 ราย ร้อยละ 39.8) รองลงมาคือ grade 3 (15 ราย ร้อยละ 8.5) และ grade 4 (8 ราย ร้อยละ 4.5) ตามลำดับ ปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดภาวะตับอักเสบสามารถก่อให้เกิด ความรุนแรงของภาวะตับอักเสบได้ทุกระดับ โดยผู้ป่วย ที่มีค่า ALT grade 1,2 จะมีปัจจัยเสี่ยง 2 ปัจจัย (26 ราย ร้อยละ 37.1) ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีค่า ALT อยู่ใน grade 4 ส่วนใหญ่จะมีปัจจัยเสี่ยง 3 ปัจจัย (5 ราย ร้อยละ 62.5) แต่โดยภาพรวมแล้วผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีปัจจัยเสี่ยงมากกว่า 1 ปัจจัย ผู้ป่วยที่มีภาวะ ALT อยู่ใน grade 3 และ grade 4 จะไม่ได้รับการตรวจ LFT ก่อนได้รับยาต้านวัณโรค เมื่อเทียบกับผู้ป่วยใน grade 1,2 นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีค่า ALT อยู่ใน grade 3 และ 4 จะต้องตัดยาต้านวัณโรคที่มี

ผลต่อดับออก 2 ตัว (5 ราย ร้อยละ 33.3 ใน grade 3 และ 3 ราย ร้อยละ 37.5 ใน grade 4) หรือต้องตัดยา INH, RF และ PZA ออกทั้งหมดก่อน (7 ราย, ร้อยละ 46.7 ใน grade 3 และ 5 ราย, ร้อยละ 62.5 ใน grade 4) หลังจากเกิดภาวะตับอักเสบ ในขณะที่ผู้ป่วยใน grade 1,2 ยังสามารถคงยาที่มีผลต่อดับได้ 2 ตัว (34 ราย ร้อยละ 48.6) เมื่อพิจารณาระยะเวลาที่เกิดภาวะตับอักเสบ พบว่า เมื่อเวลาผ่านไปความรุนแรงของภาวะตับอักเสบจะมากขึ้น แต่ไม่ว่าความรุนแรงของภาวะตับอักเสบจะอยู่ในระดับใด LFT ของผู้ป่วยส่วนใหญ่จะสามารถกลับมาเป็นปกติ และสามารถได้รับการ rechallenge ยาได้ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับการ rechallenge ยา 1-2 ตัว และไม่เกิดภาวะตับอักเสบซ้ำ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่ได้รับการ rechallenge ยา (ตาราง 3)

ตาราง 3 เปรียบเทียบข้อมูลตามความรุนแรงของการเกิดภาวะตับอักเสบ โดยวัดจากค่า ALT

ข้อมูลของผู้ป่วย		ALT (จำนวน, ร้อยละ)		
		Grade 1,2 (70)	Grade 3 (15)	Grade 4 (8)
ปัจจัยเสี่ยงที่อาจทำให้เกิดภาวะตับอักเสบ				
มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี		9(12.8)	4(26.7)	1(12.5)
มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี		12(17.1)	4(26.7)	1(12.5)
มีภาวะทุพโภชนาการ		37(52.8)	8(53.3)	4(50.0)
จัดเป็น	mild malnutrition	0(0.0)	0(0.0)	1(12.5)
	moderate malnutrition	1(1.4)	1(6.7)	0(0.0)
	severe malnutrition	36(51.4)	7(46.7)	3(37.5)
มีการติดเชื้อ HIV		68(97.1)	15(100.0)	7(87.5)
ได้รับ ARV ขณะเกิดภาวะตับอักเสบ		25(35.7)	3(20.0)	3(37.5)
การใช้สิ่งเสพติด	สูตรยาที่ใช้ NVP-based	16(22.8)	7(46.7)	0(0.0)
	ใช้บูห์รี่	24(34.3)	5(33.3)	3(37.5)
	ใช้แอลกอฮอล์	23(32.8)	2(13.3)	3(37.5)
ใช้สิ่งเสพติดชนิดฉีด		3(4.3)	0(0.0)	1(12.5)
ใช้ยาบ้า		3(4.3)	0(0.0)	0(0.0)
จำนวนปัจจัยเสี่ยงที่ผู้ป่วยมี	1 ปัจจัยเสี่ยง	12(17.1)	2(13.3)	1(12.5)
	2 ปัจจัยเสี่ยง	26(37.1)	6(40.0)	2(25.0)
	3 ปัจจัยเสี่ยง	22(31.4)	2(13.3)	5(62.5)
มากกว่า 3 ปัจจัยเสี่ยง		10(14.3)	5(55.3)	0(0.0)

ข้อมูลของผู้ป่วย		ALT (จำนวน,ร้อยละ)		
		Grade 1,2 (70)	Grade 3 (15)	Grade 4 (8)
การตรวจ LFT ก่อนได้รับยาต้านวัณโรค	มีการตรวจ	47(67.1)	7(46.7)	5(62.5)
	ไม่มีการตรวจ	23(32.9)	8(53.3)	3(37.5)
ระยะเวลาที่เกิดภาวะดื้อยา หลังจากได้รับยาต้านวัณโรค	ภายใน 14 วัน	25(35.7)	9(60.0)	2(25.0)
	ภายใน 30 วัน	23(32.8)	4(26.7)	1(12.5)
	ภายใน 60 วัน	14(20.0)	1(6.7)	1(12.5)
	มากกว่า 60 วัน	8(11.4)	1(6.7)	4(50.0)
	สูตรยาต้านวัณโรคที่ใช้หลังเกิดภาวะดื้อยา			
คงเหลือยา 2 ตัวที่มีผลต่อดื้อ		34(48.6)	3(20.0)	0(0.0)
คงเหลือยา 1 ตัวที่มีผลต่อดื้อ		18(25.7)	5(33.3)	3(37.5)
ไม่เหลือ INH, RF และ PZA ในสูตร		18(25.7)	7(46.7)	5(62.5)
ค่า LFT หลังเปลี่ยนสูตรยาต้านวัณโรค	กลับมาเป็นปกติ	53(75.7)	11(73.3)	6(75.0)
	ภายใน 14 วัน	7(10.0)	2(13.3)	0(0.0)
	ภายใน 30 วัน	9(12.9)	2(13.3)	1(12.5)
	ภายใน 60 วัน	20(28.5)	3(20.0)	2(25.0)
	ภายใน 90 วัน	8(11.4)	2(13.3)	0(0.0)
	ภายใน 120 วัน	5(7.1)	1(6.7)	2(25.0)
	มากกว่า 120 วัน	4(5.7)	1(6.7)	1(12.5)
	ไม่กลับมาเป็นปกติ	12(17.1)	2(13.3)	2(25.0)
	ไม่มีข้อมูล	5(7.1)	2(13.3)	0(0.0)
	การ rechallenge ยาต้านวัณโรค			
	มีการ rechallenge	28(40.0)	10(66.7)	5(62.5)
ผลการ rechallenge	rechallenge ยา 1 ตัว	19(27.1)	8(53.3)	2(25.0)
	rechallenge ยา 2 ตัว	7(10.0)	2(13.3)	2(25.0)
	rechallenge ยา 3 ตัว	2(2.9)	0(0.0)	1(12.5)
	ไม่เกิดภาวะดื้อยาซ้ำ	18(25.7)	7(46.7)	3(37.5)
	เกิดภาวะดื้อยาซ้ำ	8(11.4)	3(20.0)	2(25.0)
	ไม่ทราบผลการ rechallenge ยา	2(2.8)	0(0.0)	0(0.0)
	ไม่มีการ rechallenge ยา	42(60.0)	5(33.3)	3(37.5)

ค่า Alanine aminotransferase(ALT) แบ่งความรุนแรงตาม DAIDS AE Grading Table โดย ค่า ALT grade 1, 2, 3 และ 4 คือค่า ALT ที่ 1.25-2.5 เท่า , 2.6-5.0 เท่า, 5.1-10 เท่า และ มากกว่า 10 เท่าของค่าปกติด้านบน ตามลำดับ ซึ่งงานวิจัยนี้จะรวม grade 1 และ 2 ไว้ด้วยกัน

วิจารณ์

การศึกษาวินิจฉัยครั้งนี้ เป็นการวิจัยเชิงศึกษาย้อนหลัง (Retrospective Study) เพื่อสำรวจสูตรยาต้านวัณโรคที่ใช้ในผู้ป่วยวัณโรคหลังจากเกิดภาวะดื้อยา เก็บตัวอย่างจากผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในสถาบันบำราศนราดูรระหว่างปีพ.ศ. 2548-

2552 และได้จำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดภาวะตับอักเสบ หลังจากได้รับยาต้านวัณโรคจำนวน 176 ราย ซึ่งอภิปรายผลการวิจัยได้ดังนี้

จากข้อมูลวิจัยพบว่าผู้ป่วยวัณโรคส่วนใหญ่จะได้รับยาต้านวัณโรคที่ประกอบไปด้วยยา 4 ตัวได้แก่ Isoniazid(INH), Rifampicin(RF), Ethambutol(EMB) และ Pyrazinamide(PZA) ซึ่งจากข้อมูลพบว่า INH, RF

และ PZA ต่างก็สามารถทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะตับอักเสบได้ และอุบัติการณ์การเกิดภาวะตับอักเสบจะสูงขึ้นเมื่อนำยามาใช้ร่วมกัน ซึ่งอาจเป็นผลมาจาก RF เป็น powerful cytochrome P-450 inducer ส่งผลให้การ metabolite ของ INH มากขึ้น ซึ่งการ metabolite product ของ INH นั้นจัดเป็น toxic metabolite ที่มีพิษต่อดับ ดังข้อมูล⁽¹⁴⁾

ยาต้านวัณโรค	ภาวะตับอักเสบ
INH	ร้อยละ 0.5-3
RF	ร้อยละ 1.1-1.4
INH+RF	ร้อยละ 2.7
PZA	ร้อยละ 1.25 (20-30 mg/kg/day)

American Thoracic Society (ATS) และ British Thoracic Society (BTS) ได้แนะนำว่าผู้ป่วยวัณโรค ควรได้รับการตรวจค่าการทำงานของตับ (LFT) ก่อนเริ่มยาต้านวัณโรค โดย ATS แนะนำให้ตรวจเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดภาวะตับอักเสบ ในขณะที่ BTS จะแนะนำให้ตรวจผู้ป่วยทุกราย^(11,12) แต่จากข้อมูลวิจัยพบว่ายังมีผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดภาวะตับอักเสบ ไม่ได้รับการตรวจ LFT ก่อนเริ่มยา ซึ่งในความเห็นของผู้วิจัยคิดว่า ถ้าผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการตรวจ LFT ก่อนเริ่มยา เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการสังเกตภาวะตับอักเสบของผู้ป่วยหลังจากได้รับยาต้านวัณโรค ความรุนแรงของการเกิดภาวะตับอักเสบอาจลดลงได้ เพราะในกรณีที่แพทย์พบว่าผู้ป่วยมีความผิดปกติของ LFT แพทย์จะได้เลือกใช้สูตรยาที่ลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับอักเสบ หรือเฝ้าติดตามอาการตับอักเสบของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ก่อนที่ผู้ป่วยจะเกิดภาวะตับอักเสบที่รุนแรง

ในผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดภาวะตับอักเสบนั้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะตับอักเสบมากกว่า 1 ปัจจัย ซึ่งจากผลการวิจัยจะพบว่าภาวะติดเชื้อเอชไอวี และการมีภาวะทุพโภชนาการที่รุนแรงจะเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบมากขึ้น ซึ่งลักษณะของภาวะทุพโภชนาการนั้นเภสัชกรสามารถ

สังเกตได้จากสภาพร่างกายและน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความเห็นว่าเมื่อเภสัชกรจะส่งมอบยาต้านวัณโรค เภสัชกรควรให้คำแนะนำเกี่ยวกับการสังเกตอาการภาวะตับอักเสบ และการปฏิบัติตัวเมื่อเกิดอาการให้แก่ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มากขึ้นเป็นพิเศษ เพื่อให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ ก่อนที่จะเกิดภาวะตับอักเสบที่รุนแรง

เมื่อผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคจากผลการวิจัยพบว่า ผู้ป่วยสามารถเกิดภาวะตับอักเสบได้ทุกช่วงเวลา ตั้งแต่ภายใน 2 สัปดาห์แรกถึง 2 เดือน ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วยควรจะซักถาม สังเกตอาการที่บ่งบอกถึงภาวะตับอักเสบ เช่น ภาวะคลื่นไส้ อาเจียน ตาเหลือง เป็นต้น ตลอดระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคในระยะเข้มข้น คือระยะเวลาที่เข้ายารักษาทั้ง 4 ตัวได้แก่ INH, RF, EMB และ PZA และทำการตรวจค่า LFT ของผู้ป่วยเมื่อสงสัยว่าเกิดภาวะตับอักเสบ ก่อนที่ผู้ป่วยจะเกิดอาการที่รุนแรง เพราะจากผลการวิจัยพบว่า เมื่อเวลาผ่านไปความรุนแรงของภาวะตับอักเสบจะเพิ่มขึ้น ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับการปรับเปลี่ยนยาต้านวัณโรค ซึ่งค่า LFT ของผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบนั้นเป็นได้ทั้งแบบที่มีค่า bilirubin สูง แต่ ALT ปกติ ซึ่งเรียกว่า cholestatic jaundice หรือค่า ALT สูง โดย bilirubin จะผิดปกติหรือไม่ก็ได้

ซึ่งจากผลการวิจัยพบว่า ค่า total bilirubin (TB) ของผู้ป่วย จะเพิ่มขึ้นประมาณ 5 เท่าของค่าปกติ และค่า ALT จะเพิ่มขึ้นประมาณ 3 เท่าของค่าปกติ ผู้ป่วยจึงจะแสดงอาการทางคลินิกที่บ่งบอกถึงภาวะตับอักเสบ อย่างไรก็ตาม เมื่อผู้ป่วยได้รับการปรับเปลี่ยนยาต้านวัณโรคค่า LFT สามารถกลับมาเป็นปกติได้ในทุกความรุนแรงของภาวะตับอักเสบ แต่ระยะเวลาอาจแตกต่างกันไป

ในการปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านวัณโรคของผู้ป่วยนั้น ขึ้นกับความรุนแรงของการเกิดภาวะตับอักเสบ โดยในผู้ป่วยที่มีค่า ALT grade 1,2 ผู้ป่วยสามารถใช้ยา INH, PZA ต่อได้ หยุดแค่ยา RF แต่ในผู้ป่วยที่ ALT grade 3 และ grade 4 ผู้ป่วยต้องหยุดทั้ง INH, RF และ PZA แล้วเปลี่ยนมาใช้สูตร EMB+Streptomycin+ยาในกลุ่ม Fluoroquinolone จากนั้นจึงค่อย rechallenge ยาเข้าไปใหม่เมื่อ LFT กลับมาเป็นปกติ เช่นเดียวกับคำแนะนำของ WHO, ATS และ BTS ในเรื่องการจัดการกับผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบ ที่แนะนำให้หยุดยาต้านวัณโรคทุกตัวยกเว้น EMB และให้ยา Aminoglycoside และ Fluoroquinolone รอให้อาการผู้ป่วยและค่า LFT ดีขึ้นจึงจะ rechallenge INH และ RF ได้ โดยขั้นตอนการ rechallenge จะแตกต่างกันไปในแต่ละสถาบัน^(12,13,15) ซึ่งจากผลการวิจัย พบว่าผู้ป่วยจะได้รับการ rechallenge ยา INH, RF และส่วนใหญ่จะไม่เกิดภาวะตับอักเสบซ้ำ แต่ถ้าเกิดซ้ำจะพบว่า RF เป็นยาที่ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบซ้ำมากที่สุด โดยผู้ป่วยที่มีค่า ALT อยู่ใน grade 4 จะเกิดภาวะตับอักเสบซ้ำได้ค่อนข้างสูง ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความเห็นว่า ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบที่รุนแรงอาจเปลี่ยนไปใช้สูตรยาที่ไม่มี RF คือ INH+EMB+Streptomycin 2 เดือน และตามด้วย INH+EMB 10 เดือน คำแนะนำของ WHO⁽¹⁵⁾ หรือขยาย INH+EMB เป็น 16 เดือนในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยตามความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ (expert opinion)

ในผู้ป่วยที่มีค่า total bilirubin สูงแต่ ALT ปกติไม่ว่าค่า total bilirubin จะอยู่ใน grade 1,2 grade

3 หรือ grade 4 ส่วนใหญ่จะหยุดแต่ RF LFT ก็สามารถกลับมาเป็นปกติ เนื่องจาก RF จะรบกวนการขับออกของ bilirubin ทำให้เกิดภาวะ bilirubin ในเลือดสูง (hyperbilirubinaemia)⁽¹⁴⁾ อย่างไรก็ตาม นอกจากจะหยุด RF แล้วผู้ป่วยบางรายต้องหยุด PZA ร่วมด้วย ถ้ามีภาวะ total bilirubin ใน grade 3 และ grade 4 โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่ได้มีการ rechallenge ยา ดังนั้นผู้วิจัยจึงเห็นว่าในผู้ป่วยที่มีค่า total bilirubin ไม่สูงมากและ ALT ปกติ อาจจะพิจารณาหยุดยา RF เพียงตัวเดียวก่อน แล้วดูว่า LFT สามารถกลับมาเป็นปกติได้หรือไม่ ถ้า LFT ยังไม่ดีขึ้น ก็ให้พิจารณาหยุด PZA หรือหยุด ทั้ง PZA และ INH ร่วมกับหยุด RF

เมื่อพิจารณาผลการรักษาของผู้ป่วยพบว่า ร้อยละ 43.2 ของผู้ป่วยรักษาสำเร็จ อย่างไรก็ตามก็มีผู้ป่วยที่ขาดการรักษา หรือทางสถาบันบำราศฯส่งต่อผู้ป่วยไปรักษาต่อที่อื่น เนื่องจากสูตรยาต้านวัณโรคที่ใช้ในผู้ป่วยหลังเกิดภาวะตับอักเสบนั้น เป็นสูตรยาที่ต้องใช้ระยะเวลาในการรักษาที่นานขึ้น ซึ่งตามคำแนะนำของ WHO ได้กล่าวไว้ดังนี้⁽¹⁵⁾

ในกรณีที่ใช้ PZA ไม่ได้ ให้ใช้ INH+RF+EMB 2 เดือน และตามด้วย INH+RF 7 เดือน

ในกรณีที่ใช้ RF ไม่ได้ ให้ใช้ INH+EMB+Streptomycin 2 เดือน และตามด้วย INH+EMB 10 เดือน

ในกรณีที่ใช้ INH ไม่ได้ ให้ใช้ RF+EMB+PZA 6-9 เดือน

ในกรณีที่ใช้ INH และ RF ไม่ได้ ให้ใช้ EMB+Aminoglycoside+Fluoroquinolone 18-24 เดือน

ด้วยระยะเวลาการรักษาที่นานขึ้น อาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดความรู้สึกเบื่อ ขาดความร่วมมือในการรักษา รวมทั้งปฏิเสธการรับประทานยา ดังนั้นเพื่อป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยขาดการรักษา เกสัชกรควรต้องสร้างความเข้าใจกับผู้ป่วยถึงสาเหตุของระยะเวลาการรักษาที่นานขึ้น และเน้นย้ำถึงความสำคัญของการรับประทานยา รวมถึงผลเสียของการขาดการรักษา ซึ่งเกสัชกร

อาจต้องอาศัยความร่วมมือจากสหวิชาชีพอื่น การดูแลผู้ป่วยวัณโรคเพื่อแก้ปัญหาอื่น ๆ ของผู้ป่วยที่ส่งผลให้ผู้ป่วยไม่มารับการรักษาอย่างต่อเนื่อง เช่น ผู้ป่วยมีปัญหาด้านการเงิน หรือปัญหาด้านสภาพจิตใจ หรือปัญหาทางสังคมของผู้ป่วย เป็นต้น

จากผลการวิจัยพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตจะเป็นกลุ่มที่ค่า total bilirubin อยู่ใน grade 3 และ grade 4 รวมทั้ง LFT ไม่สามารถกลับมาเป็นปกติ และส่วนใหญ่จะเกิดภาวะตับอักเสบซ้ำเมื่อมีการ rechallenge ยา ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความเห็นว่า ผู้ป่วยที่ค่า total bilirubin สูงมาก ๆ หรือมีค่า ALT ในระดับที่รุนแรง ที่หยุดทั้ง INH, RF และ PZA แล้ว LFT ยังไม่ลดลงอาจจะต้องให้ใช้สูตรยา EMB+Aminoglycoside+ Fluoroquinolone 18-24 เดือน ตามคำแนะนำของ WHO หรือรอจน LFT กลับมาเป็นปกติแน่นอน แล้วจึงค่อยทำการ rechallenge ยา อย่างไรก็ตามจากผลการวิจัยพบว่าผู้ป่วยที่ค่า total bilirubin ผิดปกติ การ rechallenge RF จะทำให้เกิดภาวะตับอักเสบซ้ำได้ค่อนข้างมาก ดังนั้นในผู้ป่วยที่สามารถใช้ INH และ PZA ได้ อาจพิจารณาให้ใช้สูตรตามคำแนะนำของ ATS คือ INH+EMB+ Fluoroquinolone 12-18 เดือน โดยใน 2 เดือนแรกต้องมี PZA ร่วมด้วย หรืออาจเพิ่มยากกลุ่ม Aminoglycoside ใน 2-3 เดือนแรก ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการวัณโรคที่รุนแรง ⁽¹¹⁾

เมื่อพิจารณาจากสูตรยาที่ใช้ตามคำแนะนำของ WHO หรือ ATS พบว่าระยะเวลาที่ใช้รักษาวัณโรคนั้น จะต้องใช้อย่างน้อย 9 เดือน แต่จากผลการวิจัยพบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาน้อยกว่าระยะเวลาที่กำหนด เช่น มีผู้ป่วย 7 รายที่ใช้สูตรไม่มี PZA แต่มี RF ได้รับยาน้อยกว่า 9 เดือน หรือมีผู้ป่วย 10 รายที่ใช้สูตรที่ไม่มีทั้ง RF และ PZA ได้รับยาน้อยกว่า 12 เดือน ดังนั้นผู้วิจัยจึงเห็นว่า นอกจากจะพิจารณาเรื่องสูตรยาที่ต้องปรับเปลี่ยนหลังจากเกิดภาวะตับอักเสบแล้ว บุคลากรทางการแพทย์ควรให้ความสำคัญถึงระยะเวลาในการรักษาด้วย เพื่อป้องกันไม่ให้อาการผู้ป่วยกลับมาเป็นวัณโรคซ้ำ เพราะถึงแม้ว่าจะยังไม่พบการกลับมาเป็นวัณโรคซ้ำในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ก็ยังไม่สามารถบอกได้ว่า

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะมีการกลับมาเป็นวัณโรคซ้ำหรือไม่ เนื่องจากการกลับเป็นวัณโรคซ้ำนั้นต้องใช้เวลาในการติดตามผู้ป่วย ซึ่งระยะเวลาที่ใช้ในการเก็บข้อมูลไม่เพียงพอที่จะสามารถสรุปได้

ข้อเสนอแนะ

เมื่อพิจารณาจากผลการวิจัย จะพบผู้ป่วยวัณโรคที่มีภาวะติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย กลับเป็นวัณโรคซ้ำ 4 ราย โดยผู้ป่วย 2 ราย ใช้สูตร IEZ 8 เดือน และไม่ได้รับการ rechallenge RF ส่วนอีก 2 ราย ใช้สูตร EMB+Ofloxacin+Streptomycin ต่อจากนั้นจึง rechallenge INH แล้วใช้ INH+EMB+Ofloxacin ต่ออีก 10 เดือน ดังนั้นในการทบทวนครั้งต่อไป ผู้วิจัยเห็นว่าควรทำการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาด้านวัณโรคหลังเกิดภาวะตับอักเสบ ว่าในระยะเวลา 2 ปีหลังจากรักษาหาย ผู้ป่วยมีอัตราการเกิดวัณโรคซ้ำเป็นอย่างไร แตกต่างหรือไม่ในผู้ป่วยที่ใช้สูตรยาที่ต่างกัน หรือระยะเวลาการรักษาที่ต่างกัน โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาน้อยกว่าระยะเวลาที่ WHO หรือ ATS กำหนดไว้

ในปัจจุบันมีคำแนะนำในการจัดการภาวะตับอักเสบ และการบริหารยาด้านวัณโรคจากที่ต่างๆ ซึ่งอาจมีความแตกต่างกันเล็กน้อย แต่โดยหลักการแล้วจะเหมือนกันคือ แนะนำให้หยุดยาด้านวัณโรคทุกตัวยกเว้น EMB และให้ยา Aminoglycoside และ Fluoroquinolone รอให้อาการผู้ป่วยและค่า LFT ดีขึ้นจึงจะ rechallenge INH และ RF ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความเห็นว่า ทางสถาบันบำราศนราดูรควรจัดให้มีการจัดทำแนวทางการจัดการกับผู้ป่วยเมื่อเกิดภาวะตับอักเสบและประชาสัมพันธ์ให้แพทย์ยึดแนวทางนี้ เพื่อให้การดูแลผู้ป่วยวัณโรคเป็นไปในทิศทางเดียวกัน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผอ.นาฏพญ. สงวนวงศ์ ที่ปรึกษาโครงการวิจัย ที่กรุณาให้คำชี้แนะ แก่ไขข้อบกพร่องต่างๆ รวมทั้งให้ข้อเสนอแนะ ที่เป็นประโยชน์ต่อ

ผู้วิจัยด้วยความเอาใจใส่ยิ่ง และขอขอบพระคุณ นพ.บุญชัย โควาศัยบุรณะ นพ.กฤตเดช สิริภัสสร และ นพ. วีรวัฒน์ มโนสุทธิ ที่กรุณาให้คำแนะนำ แก้ไข และตรวจสอบเครื่องมือที่ใช้จนทำให้งานวิจัยครั้งนี้ สมบูรณ์และมีคุณค่า

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control a short update to the 2009. Geneva; 2009.
2. สุพาณี สุพงศ์พัฒนกิจ. ปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาในผู้ป่วยวัณโรคปอด ที่มารับการตรวจรักษาที่ศูนย์วัณโรคเขต 10 เชียงใหม่. การค้นคว้าแบบอิสระ สาธารณสุขศาสตรมหาบัณฑิต บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยเชียงใหม่. 2543.
3. กรณิการ์ วิสุทธิวรรณ, สมชัย จิโรจน์วัฒน์ และ ชูชัย ตูลาภรณ์. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยารักษาวัณโรค ในผู้ป่วยที่มารับการตรวจรักษาที่ศูนย์วัณโรคเขต 3 ชลบุรี. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก. 2538; 16(4) : 263-67.
4. พรหมณี หัสภาค, สนจิตร์ พงษ์พานิช, กัญญามณีสุวรรณ และพานิช ทรัพย์ทวี. บทบาทของนักวิชาการสุศึกษา กับการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาวัณโรค. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก. 2536; 14(3) : 175-85.
5. Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, Gillespie SH, Clarke SW, Burroughs AK, et al. Anti-tuberculosis medication and the liver : dangers and recommendations in management. Eur Respir J. 1995; 8:1384-88.
6. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. (ไม่ปรากฏวัน วันที่ เดือน ปีที่เผยแพร่). สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ได้รับตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551. สืบค้นเมื่อ 20 เมษายน 2553, จาก www.fda.moph.go.th.
7. ดวงพร ทองงาม, พิลิฐู ตั้งกิจวานิชย์, จตุรงค์ อมรรัตน์โกศล, พินิจ กุลละวณิชย์ และ สัจพันธ์ อิศรเสนา. พืชต่อต้านจากยาต้านวัณโรค. จุฬารายการศาสตร์. 2544; 14(1) : 40-46.
8. Marzuki OA, Fauzi AR, Ayoub S and Kamarul Imran M. Prevalence and risk factors of anti-tuberculosis drug-induced hepatitis in Malaysia. Singapore Med J. 2008; 49(9) : 688-93.
9. วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์, ดาวรุ่ง ศิลาจำรูญ, สมเกียรติ วงษ์ทิม และ ฉันทชัย สิทธิพันธ์. ผลข้างเคียงจากยารักษาวัณโรคโดยสูตรมาตรฐานระยะสั้น. วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต. 2547; 25(1) : 29-33.
10. อุไร พุ่มพฤษ และ รัตนา ชัยสุขสุวรรณ. อาการแทรกซ้อนที่เกิดจากยาเม็ดแยกขนานรวม 4 ชนิด ที่ใช้ใน 2 เดือนแรกของการรักษาวัณโรคด้วยระบบยาระยะสั้น 6 เดือน. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก. 2539; 17(2) : 103-16.
11. American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. MMWR. 2003; Jun 20; vol. 52.
12. Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. BTS Guidelines, Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom : recommendations 1998. Thorax. 1998; 53;536-48.
13. 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) : 833-39.
14. นิธิพัฒน์ เจียรกุล และ สุพจน์ พงศ์ประสพชัย. ภาวะแทรกซ้อนต่อตับจากยาต้านวัณโรค. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก. 2540; 17(1) : 47-52.
15. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis guidelines; Fourth edition. Geneva; 2010.