

การพัฒนาระบบบริหารทางเภสัชกรรมที่ผสานการตรวจยีน NAT2 และการเปลี่ยนแปลงของภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคในโรงพยาบาลชุมชน

วีระยุทธ พลวัณพันธ์, นิภาภรณ์ ภูตรโพธิ์, สมสินทร์ แสงสว่าง

กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลหนองหาน จังหวัดอุดรธานี

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อพัฒนาระบบบริหารทางเภสัชกรรมที่ผสานผลตรวจยีน NAT2 (N-acetyltransferase 2) สำหรับผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ในโรงพยาบาลชุมชน และประเมินการเปลี่ยนแปลงของภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคภายหลังการนำระบบดังกล่าวไปใช้ **วิธีการ:** การศึกษานี้เป็นการวิจัยกึ่งทดลองเชิงพัฒนาระบบ กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ อายุ 18 ปีขึ้นไป que เริ่มรักษาระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2566 ถึง 31 ธันวาคม 2568 และได้รับสูตรยามาตรฐาน 2HRZE/4HR การศึกษาคัดออกผู้ติดเชื้อ HIV ผู้มีโรคตับเดิมหรือมีประวัติไวรัสตับอักเสบที่ทราบมาก่อน ผู้มีค่า alanine aminotransferase (ALT) ก่อนเริ่มยามากกว่า 2 เท่าของค่าปกติส่วนบน และผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา การพัฒนาระบบบริหารทางเภสัชกรรมที่ผสานผลตรวจยีน NAT2 ทำภายใต้แนวคิดการบริหารทางเภสัชกรรม กรอบโครงสร้าง-กระบวนการ-ผลลัพธ์ของ Donabedian และวงจรวางแผน-ปฏิบัติ-ตรวจสอบ-ปรับปรุง (Plan-Do-Check-Act: PDCA) จำนวน 2 รอบ ช่วงก่อนใช้ระบบเต็มรูปแบบคือวันที่ 1 ตุลาคม 2566 ถึง 30 กันยายน 2567 ช่วงเปลี่ยนผ่านคือเดือนตุลาคมถึงธันวาคม 2567 และช่วงหลังใช้ระบบเต็มรูปแบบคือวันที่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม 2568 ข้อมูลช่วงเปลี่ยนผ่านไม่รวมอยู่ในการวิเคราะห์หลัก ผลลัพธ์หลักคืออุบัติการณ์รายเดือนของภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค การศึกษาใช้การวิเคราะห์หอนุกรมเวลาแบบรายเดือนที่มีการแทรกแซง (interrupted time series: ITS) แบบจำลองหลักใช้ segmented Poisson regression โดยใช้จำนวนผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่รายเดือนเป็นตัวแปรขัดขวาง **ผลการวิจัย:** ภายหลังใช้ระบบเต็มรูปแบบ ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจ NAT2 และผลตรวจถูกนำมาใช้พิจารณาขนาดยา isoniazid รายบุคคล ผู้ป่วยกลุ่ม rapid และ slow acetylators ได้รับการพิจารณาปรับขนาดยาครบทุกราย ส่วนกลุ่ม intermediate acetylators ได้รับขนาดยามาตรฐานตามแนวทางการควบคุมวัณโรคของประเทศไทย ความสม่ำเสมอในการใช้ยาที่ประเมินจากการนับเม็ดยาเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 96.7 ± 1.4 เป็นร้อยละ 97.8 ± 0.9 ($P < 0.001$) ภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคลดลงจาก 60 รายในผู้ป่วย 152 ราย (ร้อยละ 39.5) เป็น 13 รายในผู้ป่วย 165 ราย (ร้อยละ 7.9) การวิเคราะห์ด้วย ITS พบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของอัตราการเกิดภาวะตับอักเสบทันทีหลังใช้ระบบเต็มรูปแบบ (incidence rate ratio หรือ IRR 0.503, 95% CI 0.345–0.732, $P < 0.001$) และพบการลดลงของแนวโน้มรายเดือนหลังใช้ระบบเมื่อเทียบกับช่วงก่อนใช้ระบบ (IRR 0.837, 95% CI 0.747–0.938, $P = 0.002$) **สรุป:** ภายหลังการนำระบบบริหารทางเภสัชกรรมที่ผสานผลตรวจ NAT2 ไปใช้ อุบัติการณ์ภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคมีแนวโน้มลดลง พร้อมกับการเพิ่มขึ้นของการตรวจ NAT2 การพิจารณาขนาดยา และการติดตามความปลอดภัยและความสม่ำเสมอในการใช้ยา อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาควรตีความว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงที่สัมพันธ์กับการพัฒนาระบบบริการแบบบูรณาการ ไม่ใช่ผลของการตรวจ NAT2 หรือการปรับขนาดยา isoniazid เพียงองค์ประกอบเดียว ผลการศึกษายังไม่สามารถสรุปผลด้านประสิทธิผลทางจุลชีววิทยาหรือผลลัพธ์การรักษาระยะยาวได้

คำสำคัญ: ยีนเอ็นเอเซทิลทรานสเฟอเรส 2 การบริหารทางเภสัชกรรม วัณโรคปอด ภาวะตับอักเสบ เภสัชพันธุศาสตร์

รับต้นฉบับ: 26 เม.ย. 2569, **ได้รับบทความฉบับปรับปรุง:** 7 มิ.ย. 2569, **รับลงตีพิมพ์:** 1 ก.ค. 2569

ผู้ประสานงานบทความ: สมสินทร์ แสงสว่าง กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลหนองหาน อำเภอหนองหาน จังหวัดอุดรธานี

41130 E-mail: somsin_tk@hotmail.com

Development of a NAT2 Testing-integrated Pharmaceutical Care System and Changes in Anti-tuberculosis Drug-induced Hepatitis in a Community Hospital

Weerayut Pluaphan, Nipaporn Phudonpho, Somsin Saengsawang

Department of Pharmacy and Consumer Protection, Nonghan Hospital, Nonghan District, Udon Thani

Abstract

Objective: To develop a N-acetyltransferase 2 (NAT2) testing integrated pharmaceutical care system for newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients in a community hospital, and to evaluate changes in anti-tuberculosis drug-induced hepatitis after system implementation. **Methods:** This quasi-experiment was a system-development study. The subjects comprised new pulmonary tuberculosis patients aged 18 years or older who initiated treatment between October 1, 2023 and December 31, 2025 and received the standard 2HRZE/4HR regimen. Patients with HIV infection, pre-existing liver disease or a known history of hepatitis, a baseline alanine aminotransferase (ALT) level greater than twice the upper limit of normal value before treatment initiation, and patients with drug-resistant tuberculosis were excluded. The development of a pharmaceutical care system with NAT2 genotyping was based on the concept of pharmaceutical care, Donabedian's structure–process–outcome framework, and two cycles of the Plan–Do–Check–Act (PDCA) framework. The pre-implementation period was from October 1, 2023 to September 30, 2024. The transitional period was from October to December 2024, and the post-implementation period was from January 1, 2025 to December 31, 2025. Data from the transitional period were excluded from the primary analysis. The primary outcome was the monthly incidence of antituberculosis drug-induced hepatitis. The study used a monthly interrupted time-series (ITS) analysis. The main model was segmented Poisson regression, with the monthly number of new pulmonary tuberculosis patients as an offset variable. **Results:** After full implementation, all patients received NAT2 testing, and the results were used to support individualized isoniazid dose adjustment. All rapid and slow acetylators received dose adjustment, while intermediate acetylators received the standard dose according to the Thai national tuberculosis guideline. Medication adherence assessed by pill count increased from $96.7 \pm 1.4\%$ to $97.8 \pm 0.9\%$ ($P < 0.001$). Anti-tuberculosis drug-induced hepatitis decreased from 60 of 152 patients (39.5%) to 13 of 165 patients (7.9%). ITS analysis showed a significant immediate reduction in the incidence level after full implementation (incidence rate ratio or IRR 0.503, 95% CI 0.345–0.732, $P < 0.001$), as well as a significant reduction in the post-implementation monthly trend compared with that of the pre-implementation period (IRR 0.837, 95% CI 0.747–0.938, $P = 0.002$). **Conclusion:** After implementing a pharmaceutical care system with NAT2 testing, the incidence of anti-tuberculosis drug-induced hepatitis showed a decreasing trend, accompanied by improvements in NAT2 testing, dose adjustment, safety monitoring, and medication adherence. These findings should be interpreted as changes associated with an integrated service system rather than the independent effect of NAT2 testing or isoniazid dose adjustment alone. The study cannot conclude its microbiological effectiveness or long-term treatment outcomes.

Keywords: N-acetyltransferase 2, pharmaceutical care, pulmonary tuberculosis, hepatitis, pharmacogenetics

บทนำ

วัณโรคยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของโลกและประเทศไทย แม้ว่าการรักษาวัณโรคปอดทรายใหม่จะมีสูตรยามาตรฐานที่มีประสิทธิภาพ แต่ความสำเร็จของการควบคุมวัณโรคไม่ได้ขึ้นอยู่กับ การเข้าถึงยาเพียงอย่างเดียว หากยังขึ้นอยู่กับความสามารถของระบบบริการในการดูแลผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง ปลอดภัย และตอบสนองต่อความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละราย (1) หนึ่งในปัญหาสำคัญระหว่างการรักษาคือภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค ซึ่งอาจนำไปสู่การหยุดยา การปรับสูตรยา การติดตามรักษาที่ซับซ้อนขึ้น และอาจกระทบต่อผลลัพธ์การรักษาในภาพรวม (2) ปัจจัยสำคัญประการหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงในการเกิดภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค คือความแปรผันทางพันธุกรรมของเอนไซม์ N-acetyltransferase 2 (NAT2) ซึ่งมีบทบาทต่อการเมแทบอลิซึมของ isoniazid หลักฐานจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หอคอยพบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม slow acetylator มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับสูงกว่ากลุ่มอื่น (3-5) ขณะที่การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมแสดงให้เห็นว่า การใช้ข้อมูล NAT2 genotype เพื่อประกอบการปรับขนาดยา isoniazid สามารถลดการเกิดพิษต่อตับและปัญหาการรักษาในระยะแรกได้ (6) อย่างไรก็ตาม การมีผลตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์เพียงอย่างเดียวอาจยังไม่เพียงพอที่จะก่อให้เกิดประโยชน์ทางคลินิก หากผลตรวจดังกล่าวไม่ได้ถูกเชื่อมโยงกับการตัดสินใจใช้ยา การให้คำปรึกษา และการติดตามความปลอดภัยของผู้ป่วยอย่างเป็นระบบ

แนวคิดการบริหารทางเภสัชกรรมให้ความสำคัญกับบทบาทของเภสัชกรในการป้องกัน ค้นหา และแก้ไขปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาในผู้ป่วยรายบุคคล โดยมุ่งเน้นผลลัพธ์ทางคลินิกและความปลอดภัยของผู้ป่วย (7,8) ในบริบทของผู้ป่วยวัณโรค บทบาทดังกล่าวไม่ได้จำกัดอยู่ที่การจ่ายยา แต่ครอบคลุมการประเมินความเหมาะสมของสูตรยา การให้คำปรึกษาเรื่องอาการเตือนของภาวะตับอักเสบ การติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ การสนับสนุนความสม่ำเสมอในการใช้ยา และการสื่อสารกับทีมรักษาเพื่อปรับการดูแลให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย หลักฐานจากการทบทวนวรรณกรรมยังสนับสนุนว่า การให้บริการเภสัชกรรมคลินิกในผู้ป่วยวัณโรคสามารถช่วยเสริมการติดตามการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์จากยา และผลลัพธ์การรักษาได้ (9-13)

การพัฒนาระบบบริการในการศึกษานี้ใช้กรอบโครงสร้าง-กระบวนการ-ผลลัพธ์ของ Donabedian ร่วมกับวงจรวางแผน-ปฏิบัติ-ตรวจสอบ-ปรับปรุง (plan-do-check-act: PDCA) เพื่อจัดระบบการดูแลให้ครอบคลุมทั้งทรัพยากร กระบวนการทำงาน และผลลัพธ์ที่ต้องติดตาม (14-16) ภายใต้กรอบ Donabedian “โครงสร้าง” หมายถึงทรัพยากรและระบบสนับสนุน เช่น การเข้าถึงการตรวจ NAT2 ห้องปฏิบัติการ ระบบสารสนเทศ และทีมสหสาขาวิชาชีพ “กระบวนการ” หมายถึงขั้นตอนการดูแล เช่น การส่งตรวจ การรับผลและใช้ผลตรวจประกอบการดูแล การพิจารณาขนาดยา การให้คำปรึกษา และการติดตามความปลอดภัย ส่วน “ผลลัพธ์” หมายถึงการเปลี่ยนแปลงของภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค และตัวชี้วัดเชิงกระบวนการของระบบบริการ ขณะเดียวกัน วงจร PDCA ถูกใช้เป็นกลไกในการทบทวนช่องว่าง ทดลองปรับปรุง ประเมินบทเรียน และปรับระบบให้เป็นแนวปฏิบัติที่ใช้ได้จริงในคลินิกวัณโรค

ในบริบทของโรงพยาบาลชุมชน การนำผลตรวจ NAT2 มาใช้ให้เกิดคุณค่าทางคลินิกยังมีข้อจำกัดหลายประการ ทั้งด้านการส่งตรวจ การรับผล การบันทึกผล และการนำผลไปใช้ประกอบการดูแล การเชื่อมโยงผลตรวจเข้าสู่การพิจารณาขนาดยา การให้คำปรึกษาผู้ป่วย และการติดตามความปลอดภัยหลังเริ่มยา การศึกษานี้ไม่ได้ตอบคำถามว่า การเข้าถึงการตรวจ NAT2 มีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดพิษต่อตับจาก isoniazid หรือไม่ แต่คำถามการวิจัย คือ การบูรณาการผลตรวจ NAT2 เข้ากับระบบบริหารทางเภสัชกรรมในโรงพยาบาลชุมชนเพื่อทำให้เกิดกระบวนการดูแลผู้ป่วยที่เป็นรูปธรรม สามารถทำได้จริงในระบบบริการหรือไม่ และมีผลต่ออัตราการเกิดภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคอย่างไร

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาระบบบริหารทางเภสัชกรรมที่ผสานผลตรวจ NAT2 สำหรับผู้ป่วยวัณโรคปอดทรายใหม่ในโรงพยาบาลชุมชน และเพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงของภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคภายหลังการนำระบบดังกล่าวไปใช้

วิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัยและสถานที่การวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยกึ่งทดลองเชิงพัฒนาระบบ โดยใช้การวิเคราะห์หอคอยเวลาที่มีการแทรกแซงรายเดือน

(interrupted time series: ITS) (17) เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงของผลลัพธ์ที่ศึกษา การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลหนองหาน สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดอุดรธานี รหัสโครงการ NHREC00168 การเก็บข้อมูลและการวิเคราะห์ข้อมูลได้รับอนุมัติจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลหนองหาน

การศึกษาดำเนินการ ณ คลินิกวัณโรค โรงพยาบาลหนองหาน จังหวัดอุดรธานี โดยแบ่งช่วงเวลาศึกษาออกเป็น 3 ระยะ ได้แก่ 1) ช่วงก่อนการใช้ระบบเต็มรูปแบบ ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2566 ถึง 30 กันยายน 2567 2) ช่วงเปลี่ยนผ่าน ตั้งแต่เดือนตุลาคมถึงธันวาคม 2567 และ 3) ช่วงหลังการใช้ระบบเต็มรูปแบบ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม 2568

ประชากรที่ศึกษาและเกณฑ์การคัดเลือก

ประชากรที่ศึกษาคือผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ อายุ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับการรักษา ณ โรงพยาบาลหนองหานในช่วงเวลาที่กำหนด และได้รับสูตรยามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยา คือ 2HRZE/4HR ซึ่งมี isoniazid เป็นองค์ประกอบหลักตามแนวทางการควบคุมวัณโรคของประเทศไทย (18) เกณฑ์คัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ร่วม ผู้ป่วยที่มีโรคตับเดิมหรือมีประวัติไวรัสตับอักเสบที่ทราบมาก่อน ผู้ป่วยที่มีค่า alanine aminotransferase (ALT) ก่อนเริ่มยามากกว่า 2 เท่าของค่าปกติส่วนบุคคล และผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา เกณฑ์ดังกล่าวกำหนดขึ้นเพื่อให้ประชากรศึกษามีความสม่ำเสมอด้านสูตรยา ลดอิทธิพลของภาวะตับอักเสบที่มีอยู่ก่อน และลดความคลาดเคลื่อนในการตีความภาวะตับอักเสบที่เกิดขึ้นภายหลังเริ่มยาต้านวัณโรค

การพัฒนาระบบบริหารทางเภสัชกรรม

การพัฒนาระบบบริหารทางเภสัชกรรมใช้กรอบโครงสร้าง-กระบวนการ-ผลลัพธ์ของ Donabedian ร่วมกับวงจรการปรับปรุงคุณภาพ Plan-Do-Check-Act (PDCA) จำนวน 2 รอบ เพื่อจัดกระบวนการดูแลผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ให้เชื่อมโยงกันตั้งแต่การเข้าสู่คลินิกวัณโรค การส่งตรวจและรับผล NAT2 การรับผล การบันทึกผล และการใช้ผล acetylator phenotype ตามรายงานร่วมกับข้อมูลทางคลินิก ประกอบการพิจารณาขนาดยา isoniazid การให้คำปรึกษาโดยเภสัชกร และการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reactions: ADR) และผลตรวจการทำงานของตับ

การพัฒนาระบบดำเนินการในช่วงเปลี่ยนผ่าน (ตุลาคมถึงธันวาคม 2567) โดยทีมพัฒนาระบบ 13 คนที่เข้าร่วมประชุมและร่วมปรับกระบวนการดูแลผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ ประกอบด้วยอายุรแพทย์ทรวงอก 1 คน พยาบาลวิชาชีพ 5 คน เภสัชกร 1 คน นักเทคนิคการแพทย์ 1 คน เจ้าหน้าที่งานสาธารณสุข 1 คน นักวิชาการคอมพิวเตอร์ 1 คน เจ้าหน้าที่รังสีวิทยา 1 คน เจ้าหน้าที่ห้องเก็บเงิน 1 คน และพนักงานช่วยเหลือคนไข้ 1 คน ทีมดังกล่าวร่วมกันทบทวนช่องว่างของกระบวนการดูแลตั้งแต่การรับผู้ป่วยรายใหม่เข้าสู่คลินิก การส่งตรวจ NAT2 การรับผล การบันทึกผล และการใช้ผล acetylator phenotype ตามรายงานร่วมกับข้อมูลทางคลินิกประกอบการพิจารณาขนาดยา isoniazid การให้คำปรึกษา การติดตาม ADR การตรวจการทำงานของตับ และการจัดเส้นทางบริการภายในโรงพยาบาล

การดำเนินการ PDCA รอบที่ 1 เป็นการทบทวนช่องว่างของระบบบริการเดิมและทดลองปรับกระบวนการที่จำเป็นก่อน ได้แก่ การลดจุดติดขัดของผู้ป่วยรายใหม่ การกำหนดนัดติดตามหลังเริ่มยา การเริ่มวางแผนขั้นตอนการส่งตรวจและรับผล NAT2 การเพิ่มบทบาทของเภสัชกรในการให้คำแนะนำ ณ คลินิกวัณโรค และการจัดรูปแบบการสื่อสารระหว่างผู้เกี่ยวข้องในกระบวนการดูแล หลังการทดลองดำเนินการ ทีมพัฒนาระบบพบว่า ผู้ป่วยเข้าสู่ระบบติดตามได้ต่อเนื่องขึ้น การให้คำแนะนำเรื่องยาเชื่อมกับการติดตาม ADR ได้ดีขึ้น และการสื่อสารระหว่างผู้เกี่ยวข้องเริ่มเป็นรูปแบบเดียวกัน อย่างไรก็ตาม ยังพบปัญหาเรื่องความชัดเจนของขั้นตอนการแปลผล NAT2 การนำผลตรวจเข้าสู่การพิจารณาขนาดยา isoniazid และความต่อเนื่องของการบันทึกข้อมูลในระบบบริการ

การดำเนินการใน PDCA รอบที่ 2 เป็นการนำบทเรียนจากการดำเนินการรอบแรกมาปรับให้เป็นแนวปฏิบัติที่ใช้จริงในคลินิกวัณโรค โดยกำหนดเส้นทางบริการแบบช่องทางด่วนและการบริการแบบจุดเดียวเบ็ดเสร็จสำหรับผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ กำหนดขั้นตอนการส่งตรวจ การรับผล และการใช้ผล acetylator phenotype ตามรายงานร่วมกับข้อมูลทางคลินิก พิจารณาขนาดยา isoniazid รายบุคคล เพิ่มบทบาทเภสัชกรในการร่วมพิจารณาการใช้ยา ให้คำปรึกษา และติดตามความปลอดภัยรวมทั้งกำหนดแนวทางการติดตาม ADR และผลตรวจการทำงานของตับให้เป็นรูปแบบเดียวกัน ก่อนนำระบบไปใช้

เต็มรูปแบบตั้งแต่เดือนมกราคม 2568 เป็นต้นไป
รายละเอียดของช่องว่างเดิม การปรับปรุงแต่ละรอบ
บทเรียนที่ได้ และรูปแบบที่ใช้จริงในระยะเต็มรูปแบบ แสดง
ในตารางที่ 1

การตรวจยืนยัน NAT2 และการใช้ผลตรวจ
ในระยะดำเนินงานเต็มรูปแบบ ผู้ป่วยวัณโรคปอด
รายใหม่ทุกรายได้รับการตรวจยืนยัน NAT2 โดยเก็บตัวอย่าง
เลือดประมาณ 2 มิลลิลิตรในหลอดที่มีสารกันเลือดแข็งตัว

ตารางที่ 1. การพัฒนาระบบบริหารทางเภสัชกรรมที่ผสมผสานผลตรวจยืนยัน NAT2 ในวงจร PDCA 2 รอบ

องค์ประกอบ ของระบบ	ช่องว่างเดิม	การปรับปรุงรอบ ที่ 1	บทเรียนจาก รอบที่ 1	การปรับปรุง รอบที่ 2	รูปแบบที่ใช้จริงใน ระยะเต็มรูปแบบ
การนำผู้ป่วย รายใหม่เข้าสู่ คลินิกวัณโรค	ผู้ป่วยต้องติดต่อ หลายจุด ทำให้ การประเมินและ การนัดติดตาม ไม่ต่อเนื่อง	ลดจุดติดต่อ และ ให้ผู้ป่วยรายใหม่ เข้าสู่คลินิกวัณ โรคตั้งแต่เริ่ม รักษา	ผู้ป่วยเข้าสู่ระบบ ติดตามได้ดีขึ้น แต่ เส้นทางบริการยัง ต้องกำหนดให้ ชัดเจน	กำหนดเส้นทาง บริการแบบช่องทาง ด่วนและการบริการ แบบจุดเดียวเบ็ดเสร็จ	ผู้ป่วยรายใหม่ได้รับ การประเมิน คำแนะนำ ปรึกษา และนัดติดตามตาม เส้นทางเดียวกัน
การติดตาม ความปลอดภัย หลังเริ่มยา	การติดตาม อาการไม่พึง ประสงค์จากยา และการตรวจ การทำงานของ ตับยังไม่เป็น แนวทางเดียวกัน	กำหนดนัด ติดตามภายใน 2 สัปดาห์หลังเริ่ม ยา และเริ่ม ประเมินอาการ ร่วมกับตรวจการ ทำงานของตับ	การนัดเร็วช่วยเฝ้า ระวังได้ดีขึ้น แต่ การบันทึก การส่ง ต่อข้อมูล และการ ติดตามผู้ผิวนัดยัง ไม่สม่ำเสมอ	กำหนดแนวทาง ติดตามมาตรฐาน รวมถึงผู้รับผิดชอบ การบันทึกผล และ การแจ้งทีมรักษาเมื่อ พบอาการหรือค่า ALT ผิดปกติ	ผู้ป่วยได้รับการ ติดตามภายใน 2 สัปดาห์ มีการ ประเมินอาการ ตรวจการทำงานของ ตับ บันทึกผล และ ส่งต่อข้อมูลตาม แนวทางเดียวกัน
การเชื่อมผล ตรวจ NAT2 กับการ พิจารณาขนาด ยา isoniazid	ยังไม่มีขั้นตอน ชัดเจนในการส่ง ตรวจ รับผล แปลผล และนำ ผล NAT2 ไปใช้ ประกอบการ พิจารณาขนาด ยา	เริ่มวางขั้นตอน การส่งตรวจ รับ ผล และใช้ผล NAT2 ประกอบการดูแล ผู้ป่วยเป็นราย กรณี	การส่งตรวจทำได้ จริง แต่การรับผล การแปลผล และ การเชื่อม phenotype กับ ขนาดยา isoniazid ยังต้อง ทำให้ชัดเจน	กำหนดขั้นตอนส่ง ตรวจ รับผล บันทึก ผล ใช้ผล acetylator phenotype ตาม รายงาน ร่วมกับ ข้อมูลทางคลินิกเพื่อ ประกอบการพิจารณา ขนาดยา	ผลตรวจ NAT2 ถูก บันทึกในระบบ สารสนเทศ และใช้ ร่วมกับข้อมูลทาง คลินิกโดยทีมรักษา และใช้ประกอบการ พิจารณาขนาดยา isoniazid รายบุคคล
บทบาทเภสัช กรในการดูแล ผู้ป่วยรายใหม่	บทบาทเภสัชกร ยังเน้นการจ่าย ยาและให้ คำแนะนำตาม โอกาส ยังไม่ถูก กำหนดเป็นส่วน หนึ่งของ กระบวนการดูแล ตั้งแต่เริ่มยา	เภสัชกรให้ คำแนะนำเรื่องยา อาการเตือนของ ภาวะตับอักเสบ และการปฏิบัติตัว ณ คลินิกวัณโรค	การให้คำแนะนำที่ คลินิกช่วยให้ ข้อมูลเรื่องยาเชื่อม กับการติดตาม อาการไม่พึง ประสงค์จากยาได้ ดีขึ้น	กำหนดบทบาทเภสัช กรในการใช้ผล acetylator phenotype ตาม รายงาน ร่วมกับ ข้อมูลทางคลินิก ประเมินข้อมูลทาง คลินิก สื่อสารกับ แพทย์ ให้คำปรึกษา และติดตามความ ปลอดภัย	เภสัชกรร่วมดูแล ผู้ป่วยตั้งแต่เริ่ม รักษา โดยเชื่อม ข้อมูลยา ผลตรวจ NAT2 และการ ติดตามความ ปลอดภัยเข้ากับการ ดูแลของทีมรักษา

ตารางที่ 1. การพัฒนาระบบบริหารทางเภสัชกรรมที่ผสมผสานผลตรวจยีน NAT2 ในวงจร PDCA 2 รอบ (ต่อ)

องค์ประกอบ ของระบบ	ช่องว่างเดิม	การปรับปรุงรอบ ที่ 1	บทเรียนจาก รอบที่ 1	การปรับปรุง รอบที่ 2	รูปแบบที่ใช้จริงใน ระยะเต็มรูปแบบ
การสื่อสารและ การบันทึก ข้อมูล	การส่งต่อข้อมูล ระหว่าง ผู้เกี่ยวข้องยังไม่ เป็นรูปแบบ เดียวกัน และ ข้อมูลสำคัญ บางส่วนบันทึก ไม่ต่อเนื่อง	เริ่มจัดรูปแบบ การสื่อสาร ระหว่างคลินิกวัน โรค ห้องยา ห้องปฏิบัติการ และผู้เกี่ยวข้องใน กระบวนการดูแล	การสื่อสารเริ่มเป็น ระบบขึ้น แต่ยัง ต้องกำหนดจุด บันทึกและ ผู้รับผิดชอบให้ ชัดเจน	กำหนดข้อมูลที่ต้อง บันทึกและส่งต่อ ได้แก่ ผลตรวจ NAT2 ขนาดยา อาการไม่พึง ประสงค์จากยา ผล ตรวจการทำงาน ของตับ และการนับ เม็ดยา	ข้อมูลสำคัญถูกบันทึก และส่งต่อในระบบ บริการเดียวกัน เพื่อใช้ ประกอบการดูแลและ ติดตามผู้ป่วยในงาน ประจำ

หมายเหตุ: PDCA รอบที่ 1 เป็นการทบทวนช่องว่างและทดลองปรับกระบวนการเบื้องต้นในช่วงเปลี่ยนผ่าน ส่วน PDCA รอบที่ 2 เป็นการนำบทเรียนจากรอบแรกมาปรับให้เป็นแนวปฏิบัติที่ใช้จริง และนำระบบไปใช้เต็มรูปแบบตั้งแต่เดือนมกราคม 2568 เป็นต้นไป

ชนิด EDTA และส่งตรวจยังศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 8 อุดรธานี ซึ่งเป็นห้องปฏิบัติการภายนอกของโรงพยาบาล การตรวจวิเคราะห์ดำเนินการด้วยวิธี real-time PCR ผลตรวจถูกส่งมายังโรงพยาบาลและบันทึกในระบบสารสนเทศ โรงพยาบาลเพื่อให้ทีมรักษานำไปใช้ประกอบการดูแลผู้ป่วย ระยะเวลารอผลตรวจโดยทั่วไปประมาณ 1 สัปดาห์

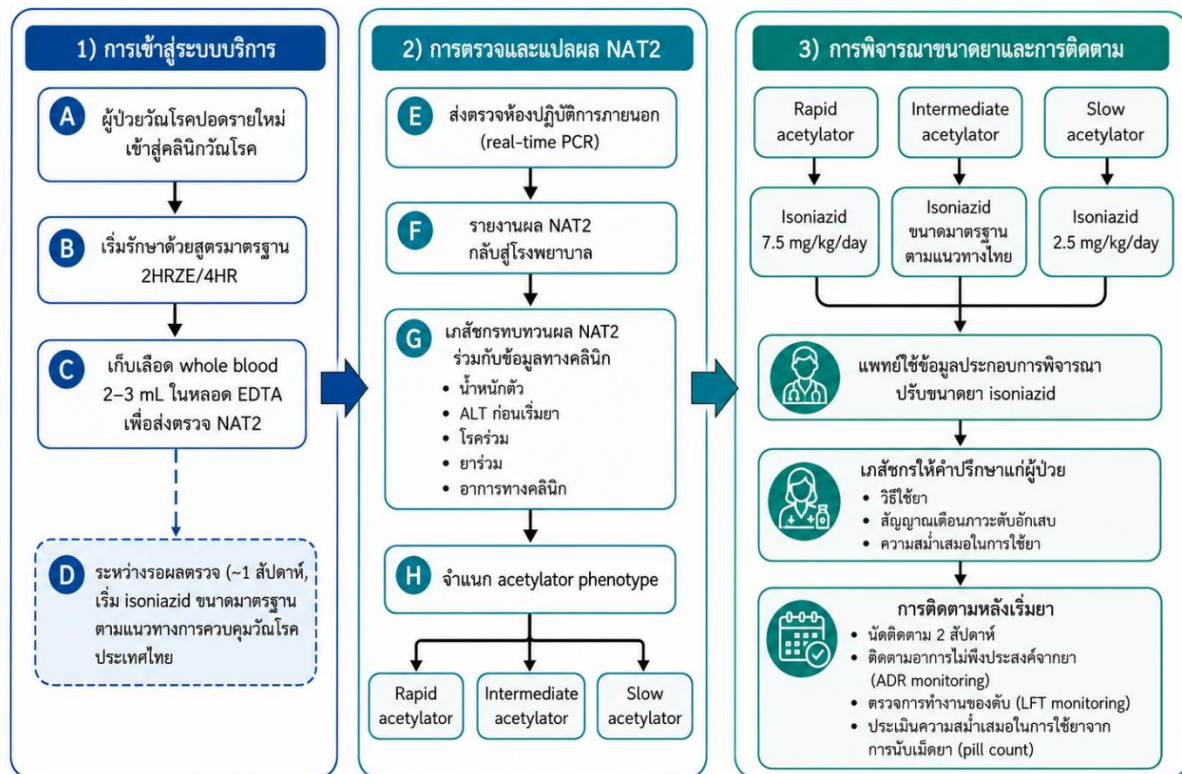
รายงานผลตรวจ NAT2 ที่โรงพยาบาลได้รับอยู่ในรูป NAT2 diplotype และ acetylator phenotype โดย NAT2 diplotype (ผลที่บอกถึงรูปแบบคู่ของยีนหรือ genotype ของ NAT2) แสดงเป็นคู่ของ haplotype (ชุดของลักษณะทางพันธุกรรม เช่น DNA sequence, SNPs หรือ alleles ที่อยู่บนโครโมโซมแท่งเดียวกัน และมักถ่ายทอดไปด้วยกันเป็นกลุ่มจากรุ่นพ่อแม่ไปสู่ลูก โดยไม่ถูกแยกออกจากกันในกระบวนการแบ่งเซลล์) เช่น *4/*4, *4/*6A, *5B/*6A, *6A/*7B และรูปแบบอื่นที่ตรวจพบในการศึกษา พร้อมระบุ acetylator phenotype เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ rapid acetylator, intermediate acetylator และ slow acetylator ดังนั้น การศึกษานี้จำแนกผู้ป่วยตาม acetylator phenotype ที่รายงานในผลตรวจดังกล่าวเป็นหลัก

เวชระเบียนและระบบสารสนเทศของโรงพยาบาล บันทึกผลตรวจตามรายงานที่ได้รับจากศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 8 อุดรธานี ซึ่งเป็นข้อมูลระดับ NAT2 diplotype และ acetylator phenotype แต่ไม่มีข้อมูล single nucleotide polymorphisms (SNP) รายตำแหน่งให้ใช้ในการวิเคราะห์

ดังนั้น ผู้วิจัยจึงไม่ได้วิเคราะห์หรือแปลผล SNP รายตำแหน่งโดยตรง ข้อมูลที่ใช้ในการศึกษานี้จำกัดอยู่ที่ NAT2 diplotype และ acetylator phenotype ตามรายงานผลตรวจ ทั้งนี้ การอธิบายความหมายของ haplotype และการจัดกลุ่ม phenotype อ้างอิงหลักการทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่จัด *4, *12A และ *13A เป็น fast-function haplotypes และจัด *5B, *6A และ *7B เป็น slow-function haplotypes (19-20)

ระหว่างรอผลตรวจ NAT2 ผู้ป่วยเริ่ม isoniazid ด้วยขนาดมาตรฐานตามแนวทางการควบคุมวัณโรคของประเทศไทย พ.ศ. 2564 เมื่อได้รับผลตรวจแล้ว เภสัชกรใช้ผล acetylator phenotype ที่รายงานร่วมกับข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย ได้แก่ น้ำหนักตัว ค่า ALT ก่อนเริ่มยา โรคร่วม ยาร่วม และอาการทางคลินิก เพื่อประเมินความเหมาะสมและความปลอดภัยของขนาดยา isoniazid ก่อนสื่อสารกับแพทย์

แนวทางการใช้ผลตรวจ NAT2 เพื่อประกอบการพิจารณาขนาดยา isoniazid รายบุคคล คือ ผู้ป่วยกลุ่ม rapid acetylator ได้รับการปรับขนาดยา isoniazid เป็น 7.5 mg/kg/day ผู้ป่วยกลุ่ม slow acetylator ได้รับการปรับขนาดยาเป็น 2.5 mg/kg/day ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม intermediate acetylator ได้รับ isoniazid ขนาดมาตรฐานตามแนวทางการรักษาวัณโรคของประเทศไทย (6,18) กระบวนการดูแลผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ภายใต้ระบบบริหารทางเภสัชกรรมที่ผสมผสานผลตรวจ NAT2 แสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1. กระบวนการดูแลผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ภายใต้ระบบบริบาลทางเภสัชกรรมที่ผสานผลตรวจยีน NAT2

แหล่งข้อมูลและการเก็บรวบรวมข้อมูล

การศึกษานี้ใช้ข้อมูลจากการดูแลผู้ป่วยตามปกติของโรงพยาบาลหนองหาน โดยรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ระบบสารสนเทศโรงพยาบาลทะเบียนคลินิกวัณโรค ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ บันทึกการรักษาของแพทย์ บันทึกการพยาบาล และบันทึกการบริบาลทางเภสัชกรรม ข้อมูลที่รวบรวมประกอบด้วยข้อมูลประชากรพื้นฐาน น้ำหนักตัว ค่า BMI ค่า ALT ก่อนและหลังเริ่มยาต้านวัณโรค สูตรยาและขนาดยาต้านวัณโรค ผลตรวจ NAT2 การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา ความสม่ำเสมอในการใช้ยา และผลลัพธ์การรักษาวัณโรค ส่วนข้อมูลโรคประจำตัวใช้ข้อมูลรหัสการวินิจฉัยโรคตามระบบ ICD-10 ที่บันทึกในฐานข้อมูลบริการของโรงพยาบาล

ข้อมูลจากแหล่งต่าง ๆ ถูกเชื่อมโยงโดยใช้รหัสประจำตัวผู้ป่วยของโรงพยาบาลเฉพาะในขั้นตอนการตรวจสอบข้อมูลภายในโรงพยาบาล หลังจากตรวจสอบความครบถ้วนและความสอดคล้องของข้อมูลแล้ว ข้อมูลที่ใช้ในการวิเคราะห์ถูกแทนที่ด้วยรหัสการวิจัย และตัดข้อมูลที่สามารถระบุตัวบุคคลออกก่อนนำไปวิเคราะห์ หากข้อมูลจากแต่ละแหล่งไม่ตรงกัน ผู้วิจัยทบทวนทะเบียนคลินิกวัณโรค เวชระเบียน ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และบันทึก

การบริบาลทางเภสัชกรรม เพื่อยืนยันลำดับเวลา เหตุการณ์ทางคลินิก และสถานะผลลัพธ์ของผู้ป่วย

ข้อมูลขนาดยาต้านวัณโรคคำนวณทั้งในรูปขนาดยาต่อวัน (mg/day) และขนาดยาตามน้ำหนักตัว (mg/kg/day) โดยใช้ น้ำหนักตัวที่บันทึกใกล้กับช่วงเริ่มรักษามากที่สุด เพื่อสะท้อนปริมาณยา isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide ที่ผู้ป่วยได้รับเมื่อเทียบกับน้ำหนักตัวส่วน ข้อมูลผลตรวจ NAT2 ใช้ผลรายงานจากศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 8 อุดรธานี ตามที่บันทึกในระบบสารสนเทศของโรงพยาบาล โดยข้อมูลที่ใช้ในการวิเคราะห์อยู่ในระดับ NAT2 diplotype และ acetylator phenotype

ตัวแปรที่ศึกษาและนิยามผลลัพธ์

ผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ อุบัติการณ์รายเดือนของภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค โดยกำหนดนิยามเชิงปฏิบัติการเป็นการเพิ่มขึ้นของค่า ALT ตั้งแต่ 3 เท่าของค่าปกติส่วนบนร่วมกับมีอาการทางคลินิกที่เข้าได้กับภาวะตับอักเสบ หรือการเพิ่มขึ้นของค่า ALT ตั้งแต่ 5 เท่าของค่าปกติส่วนบนโดยไม่มีอาการทางคลินิก นิยามดังกล่าวสอดคล้องกับเกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินภาวะตับจากยาต้านวัณโรคและหลักการประเมินภาวะตับบาดเจ็บจากยาโดยทั่วไป (2,21)

การคำนวณอุบัติการณ์รายเดือนไข้เดือนที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยวัณโรคปอดรายใหม่และเริ่มสูตรยามาตรฐาน 2HRZE/4HR เป็นเดือนอ้างอิงของการเริ่มรักษา ตัวเศษคือจำนวนผู้ป่วยที่เริ่มรักษาในเดือนอ้างอิงนั้นและเกิดภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคภายใน 2 เดือนแรกหลังเริ่มยา ส่วนตัวส่วนคือจำนวนผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ทั้งหมดที่เริ่มสูตรยามาตรฐานในเดือนอ้างอิงเดียวกัน เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นหลังพ้นระยะติดตาม 2 เดือนแรกไม่ถูกจัดเป็นผลลัพธ์หลักของการวิเคราะห์นี้ เพื่อให้ครอบคลุมเวลาของตัวเศษและตัวส่วนสอดคล้องกัน

การจำแนกเหตุการณ์ภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคอาศัยข้อมูลจากเวชระเบียน ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาการทางคลินิก บันทึกของคลินิกวัณโรค และบันทึกการบริหารทางเภสัชกรรม โดยพิจารณาร่วมกับค่า ALT ก่อนเริ่มยา ยาร่วมที่อาจมีพิษต่อดับ ประวัติทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง และการวินิจฉัยหรือการจัดการของทีมรักษาในช่วงที่เกิดเหตุการณ์ เภสัชกรร่วมตรวจสอบข้อมูลด้านอาการไม่พึงประสงค์จากยา ผลตรวจการทำงานของตับและความสัมพันธ์เชิงเวลาระหว่างการเริ่มยาด้านวัณโรคกับการเกิดภาวะตับอักเสบ เพื่อสนับสนุนการจำแนกเหตุการณ์จากข้อมูลการดูแลผู้ป่วยตามปกติของโรงพยาบาล

ตัวแปรพื้นฐานของผู้ป่วยประกอบด้วย อายุ เพศ BMI ค่า ALT ก่อนเริ่มยา สัดส่วนผู้ป่วยอายุ > 60 ปี หนาดยา isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide ในรูป mg/kg/day และโรคประจำตัวที่ระบุได้จากรหัสการวินิจฉัยโรคตามระบบ ICD-10 ในฐานข้อมูลบริการของโรงพยาบาล ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคไตเรื้อรัง และโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ตัวแปรเหล่านี้ใช้เพื่อเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานและปัจจัยที่อาจเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคระหว่างช่วงก่อนและหลังการใช้ระบบเติมรูปแบบ ทั้งนี้ การระบุโรคประจำตัวสะท้อนข้อมูลที่บันทึกไว้ในฐานข้อมูลบริการ ไม่ใช่การทบทวนโรคร่วมจากทุกแหล่งข้อมูลอย่างละเอียด

ตัวชี้วัดเชิงกระบวนการของระบบบริการประกอบด้วย ระยะรอคอยเฉลี่ยของผู้ป่วยในคลินิกวัณโรค สัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ NAT2 การกระจายของ NAT2 acetylator phenotype สัดส่วนผู้ป่วยกลุ่ม rapid และ slow acetylator ที่ได้รับการพิจารณาปรับขนาดยา isoniazid ระยะเวลารอผลตรวจ NAT2 การบันทึกผลตรวจเข้าสู่ระบบสารสนเทศโรงพยาบาล การติดตามอาการไม่พึงประสงค์

จากยาและการตรวจการทำงานของตับภายหลังเริ่มยา ความสม่ำเสมอในการใช้ยาโดยประเมินจากการนับเม็ดยา และผลการรักษาครบคอร์สในผู้ที่ครบกำหนดประเมินผลการรักษาแล้ว ตัวชี้วัดเหล่านี้ใช้เพื่ออธิบายระดับการดำเนินงานของระบบบริการและความต่อเนื่องของกระบวนการดูแล ไม่ได้กำหนดเป็นผลลัพธ์หลักของการวิเคราะห์อนุกรมเวลา

ความสม่ำเสมอในการใช้ยาประเมินจากการนับเม็ดยา โดยเปรียบเทียบจำนวนยาที่ใช้จริงกับจำนวนยาที่ควรใช้ในแต่ละรอบการติดตาม และคำนวณเป็นค่าเฉลี่ยร้อยละจาก 3 รอบการประเมิน วิธีนี้ใช้เป็นตัวชี้วัดเชิงกระบวนการของการติดตามการใช้ยาในบริบทบริการปกติ แม้ยังมีข้อจำกัดในการยืนยันการรับประทานยาจริงทั้งหมด (22,23)

ผลการรักษาครบคอร์ส หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านวัณโรคครบตามระยะเวลาการรักษาที่กำหนด และไม่มี การบันทึกว่าเสียชีวิต ขาดการรักษา ล้มเหลวในการรักษา หรือถูกเปลี่ยนออกจากระบบการรักษาในช่วงเวลาติดตามของการศึกษาตามกรอบการรายงานผลลัพธ์การรักษาวัณโรค (24) สำหรับตัวชี้วัดผลการรักษาครบคอร์ส การวิเคราะห์ใช้เฉพาะข้อมูลของผู้ป่วยที่ครบกำหนดประเมินผลการรักษาแล้ว ณ วันปิดฐานข้อมูลเป็นตัวส่วนในการคำนวณ ส่วนผู้ป่วยที่ยังอยู่ระหว่างการรักษาและยังไม่ครบกำหนดประเมินผลลัพธ์ปลายทาง ไม่ถูกรวมในการคำนวณตัวชี้วัดนี้ แต่ยังถูกรวมในการวิเคราะห์ผลลัพธ์หลักและตัวชี้วัดเชิงกระบวนการอื่นตามเดือนที่เริ่มรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลแบ่งเป็น 2 ส่วน ได้แก่ การวิเคราะห์เชิงพรรณนาและการวิเคราะห์อนุกรมเวลาที่มีการแทรกแซง ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยและตัวชี้วัดเชิงกระบวนการนำเสนอด้วยจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานตามลักษณะของตัวแปร การเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างช่วงก่อนและหลังการใช้ระบบเติมรูปแบบใช้ chi-square test หรือ Fisher's exact test สำหรับตัวแปรเชิงกลุ่ม และใช้ independent t-test สำหรับตัวแปรต่อเนื่องตามความเหมาะสม ผลการวิเคราะห์ถือว่ามีความสำคัญทางสถิติเมื่อค่า $P < 0.05$

ตัวชี้วัดที่มีเฉพาะในช่วงหลังการใช้ระบบเติมรูปแบบ เช่น การได้รับการตรวจ NAT2 การกระจายของ NAT2 acetylator phenotype ระยะเวลารอผลตรวจ NAT2

การบันทึกผลตรวจในระบบสารสนเทศโรงพยาบาล และการปรับขนาดยา isoniazid ในผู้ป่วยกลุ่ม rapid และ slow acetylators รายงานเชิงพรรณนาโดยไม่คำนวณค่า P เนื่องจากไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบโดยตรงในช่วงก่อนใช้ระบบเต็มรูปแบบ

ในการวิเคราะห์หลัก ผู้ป่วยแต่ละรายถูกจัดเข้าช่วงเวลาก่อนหรือหลังการใช้ระบบเต็มรูปแบบตามเดือนที่เริ่มรักษาด้วยสูตรยามาตรฐาน 2HRZE/4HR ช่วงก่อนใช้ระบบเต็มรูปแบบคือวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2566 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2567 และช่วงหลังใช้ระบบเต็มรูปแบบคือวันที่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2568 ส่วนช่วงเปลี่ยนผ่านเดือนตุลาคมถึงธันวาคม พ.ศ. 2567 ใช้สำหรับการพัฒนาระบบ ทดสอบกระบวนการ และปรับแนวปฏิบัติให้พร้อมก่อนนำไปใช้จริง จึงไม่รวมอยู่ในการเปรียบเทียบผลลัพธ์หลักและไม่รวมในแบบจำลองอนุกรมเวลาหลัก

การวิเคราะห์อนุกรมเวลาที่มีการแทรกแซงใช้ข้อมูลรายเดือนของช่วงก่อนและหลังการใช้ระบบเต็มรูปแบบ รวม 24 เดือน แบ่งเป็นช่วงก่อนใช้ระบบเต็มรูปแบบ 12 เดือน และช่วงหลังใช้ระบบเต็มรูปแบบ 12 เดือน โดยใช้การถดถอยบัวซงเชิงแบ่งช่วง (segmented Poisson regression) จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคในแต่ละเดือนที่เริ่มรักษาเป็นตัวแปรตาม และจำนวนผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่เริ่มสูตรมาตรฐาน 2HRZE/4HR ในเดือนเดียวกันเป็นตัวแปรชดเชย เพื่อประมาณอัตราการเกิดเหตุการณ์รายเดือน ในการวิเคราะห์นี้ ผู้ป่วยแต่ละรายถูกจัดเข้ากลุ่มเดือนตามเดือนที่เริ่มรักษาด้วยสูตรยามาตรฐาน 2HRZE/4HR และนับเหตุการณ์ภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคที่เกิดขึ้นภายใน 2 เดือนแรกหลังเริ่มยา วิธีนี้ช่วยลดความคลาดเคลื่อนจากระยะเหลื่อมเวลา (time lag) ระหว่างเดือนเริ่มยาและเดือนที่ตรวจพบภาวะตับอักเสบ

แบบจำลองประเมิน 3 องค์ประกอบ ได้แก่ 1) แนวโน้มรายเดือนของภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคในช่วงก่อนใช้ระบบเต็มรูปแบบ 2) การเปลี่ยนแปลงทันทีของระดับอัตราการเกิดเหตุการณ์หลังเริ่มใช้ระบบเต็มรูปแบบ และ 3) การเปลี่ยนแปลงของแนวโน้มรายเดือนหลังเริ่มใช้ระบบเต็มรูปแบบเมื่อเทียบกับแนวโน้มก่อนใช้ระบบ ผลการวิเคราะห์รายงานค่าสัมประสิทธิ์ถดถอย อัตราส่วนอัตราเกิดเหตุการณ์ (incidence rate ratio: IRR) ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 และค่า P โดยค่า IRR น้อยกว่า 1

หมายถึงอัตราการเกิดภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคลดลงเมื่อเทียบกับระดับหรือแนวโน้มอ้างอิงของแบบจำลอง

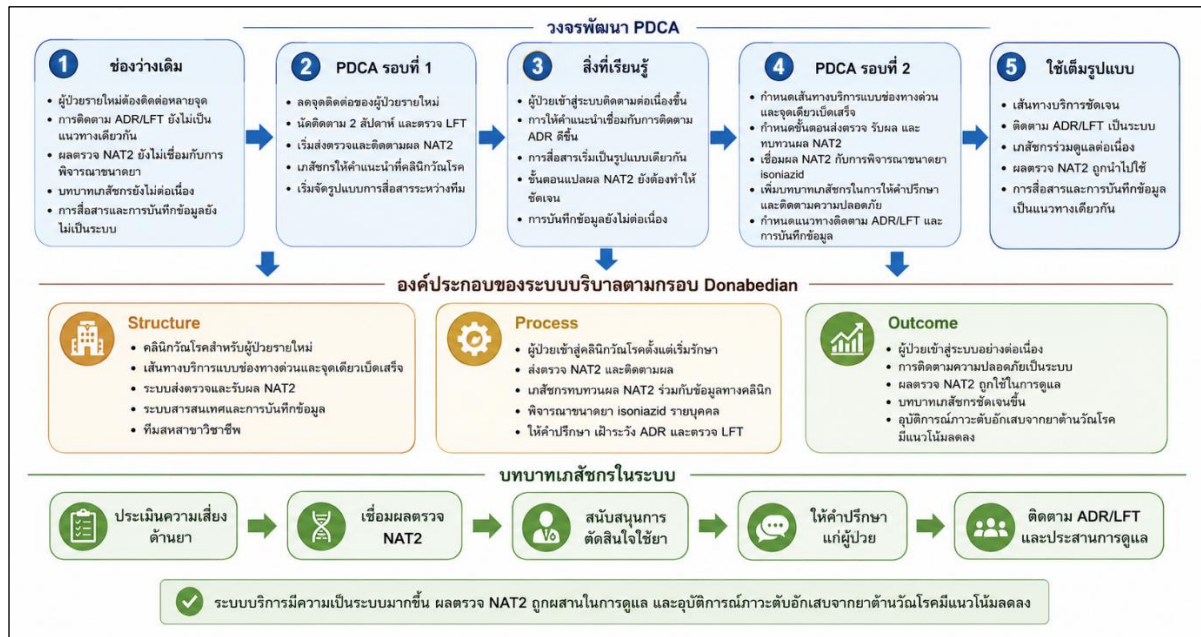
การประมาณค่าความคลาดเคลื่อนใช้ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐานแบบทนทาน (robust standard errors) เพื่อให้การอนุมานทางสถิติเหมาะสมกับข้อมูลรายเดือนจากการดูแลผู้ป่วยตามปกติของโรงพยาบาล การตรวจสอบความเหมาะสมของแบบจำลองทำโดยประเมินภาวะการกระจายเกิน (overdispersion) จากค่า Pearson chi-square ต้องอาศัยและค่า deviance ต้องอาศัย นอกจากนี้ตรวจสอบสหสัมพันธ์กันเองของค่าคลาดเคลื่อน (residual autocorrelation) จาก Pearson residuals และการทดสอบ Ljung-Box test

ผลการวิจัย

การเปลี่ยนแปลงระบบบริหารทางเภสัชกรรม

การพัฒนาระบบในช่วงเปลี่ยนผ่านและนำไปใช้เต็มรูปแบบตั้งแต่เดือนมกราคม 2568 ทำให้ระบบบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่มีการเปลี่ยนแปลงสำคัญใน 5 ด้าน ได้แก่ 1) การจัดเส้นทางให้ผู้ป่วยรายใหม่เข้าสู่คลินิกวัณโรคอย่างเป็นระบบ 2) การกำหนดเส้นทางบริการแบบช่องทางด่วนและการบริการแบบจุดเดียวเบ็ดเสร็จ 3) การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาและการตรวจการทำงานของตับหลังเริ่มยาอย่างเป็นแนวทางเดียวกัน 4) การเพิ่มบทบาทเภสัชกรในการให้คำปรึกษา ร่วมพิจารณาขนาดยา และติดตามความปลอดภัยของยา และ 5) การเชื่อมผล acetylators phenotype ที่รายงานจากการตรวจ NAT2 เข้ากับการพิจารณาขนาดยา isoniazid รายบุคคล

การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวสะท้อนว่า การแทรกแซงในการศึกษานี้เป็นการปรับปรุงระบบบริการแบบบูรณาการมากกว่าการเพิ่มการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์เพียงองค์ประกอบเดียว ผลตรวจ NAT2 ถูกนำเข้าสู่กระบวนการดูแลผ่านบทบาทของเภสัชกรและทีมรักษา ตั้งแต่การส่งตรวจ การรับผลและบันทึกผล การใช้ผล acetylators phenotype ตามรายงานประกอบการพิจารณาขนาดยา การให้คำปรึกษาผู้ป่วย การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา และการตรวจการทำงานของตับอย่างต่อเนื่อง รายละเอียดการพัฒนาระบบแสดงในตารางที่ 1 และภาพรวมของการนำระบบไปใช้แสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2. การพัฒนาและการนำระบบบริหารทางเภสัชกรรมที่ผสมผสานผลตรวจยีน NAT2 ไปใช้ในคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลหนองหาน

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ในช่วงก่อนและหลังการใช้ระบบเต็มรูปแบบมีลักษณะพื้นฐานหลายด้านที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุ เพศ BMI และสัดส่วนผู้ป่วยอายุ > 60 ปี (ตารางที่ 2) สำหรับโรคประจำตัวที่ระบุได้จากรหัส ICD-10 ในฐานข้อมูลบริการ ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคไตเรื้อรัง และโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองช่วงเวลาเช่นกัน

อย่างไรก็ตาม ค่า ALT ก่อนเริ่มยามีความแตกต่างทางสถิติระหว่างสองช่วงเวลา ($P=0.023$) แม้ค่าเฉลี่ยของทั้งสองช่วงยังอยู่ต่ำกว่าเกณฑ์คัดออกจากการศึกษา (ALT ก่อนเริ่มยามากกว่า 2 เท่าของค่าปกติส่วนบุคคล) เมื่อพิจารณาขนาดยาด้านวัณโรคพบว่า ขนาดยา isoniazid ในรูป mg/kg/day แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองช่วงเวลา ซึ่งสอดคล้องกับการใช้ผล acetylator phenotype ในการพิจารณาขนาดยาในช่วงที่ใช้ระบบเต็มรูปแบบ ส่วนขนาดยา rifampicin และ pyrazinamide ในรูป mg/kg/day ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตัวชี้วัดเชิงกระบวนการของระบบบริการ

ภายหลังการใช้ระบบเต็มรูปแบบ ผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ทุกรายได้รับการตรวจ NAT2 และผลตรวจถูกบันทึกเข้าสู่ระบบสารสนเทศโรงพยาบาลเพื่อใช้

ประกอบการดูแลผู้ป่วย ผู้ป่วยระยะหลังใช้ระบบเต็มรูปแบบจำนวน 165 ราย เป็น rapid acetylator 23 ราย intermediate acetylator 74 ราย และ slow acetylator 68 ราย ผู้ป่วยกลุ่ม rapid และ slow acetylator รวม 91 รายได้รับการพิจารณาปรับขนาดยา isoniazid ตามแนวทางทุกราย ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม intermediate acetylator ได้รับการพิจารณาขนาดมาตรฐานตามแนวทางการควบคุมวัณโรคของประเทศไทย

ขนาดยา isoniazid ที่ใช้จริงในกลุ่ม rapid, intermediate และ slow acetylator เท่ากับ 352.2 ± 48.8 , 300.0 ± 0.0 และ 109.6 ± 19.8 mg/day ตามลำดับ หรือคิดเป็น 7.58 ± 0.50 , 6.78 ± 0.79 และ 2.42 ± 0.27 mg/kg/day ตามลำดับ ระยะเวลาการผลตรวจ NAT2 โดยทั่วไปอยู่ที่ 7–10 วัน ระยะรอยโรคเฉลี่ยของผู้ป่วยในคลินิกวัณโรคลดลงจาก 212 นาทีเป็น 138 นาที และความสม่ำเสมอในการใช้ยาที่ประเมินจากการนับเม็ดยาเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 96.7 ± 1.4 เป็นร้อยละ 97.8 ± 0.9 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่ผลการรักษาครบคอร์สในผู้ที่ครบกำหนดประเมินผลแล้ว ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างช่วงก่อนและหลังใช้ระบบเต็มรูปแบบ ดังแสดงในตารางที่ 3

การไม่เข้าเกณฑ์ผลการรักษาครบคอร์ส

เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่ครบกำหนดประเมินผลการรักษาแล้ว แต่ไม่เข้าเกณฑ์ผลการรักษาครบคอร์ส

ตารางที่ 2. ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ก่อนและหลังการใช้ระบบเติมรูปแบบ

ตัวแปร	ก่อนใช้ระบบเติมรูปแบบ (n=152)	หลังใช้ระบบเติมรูปแบบ (n=165)	P
อายุ, ปี (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	58.1 $\pm$ 16.9	57.8 $\pm$ 18.1	0.893 ¹
สัดส่วนผู้ที่มีอายุ > 60 ปี, ราย (ร้อยละ)	79 (52.0)	91 (55.2)	0.571 ²
เพศชาย, ราย (%)	115 (75.7)	114 (69.1)	0.238 ²
โรคประจำตัว ⁴ , ราย (ร้อยละ)			
เบาหวาน	30 (19.7)	20 (12.1)	0.088 ²
ความดันโลหิตสูง	25 (16.4)	19 (11.5)	0.269 ²
โรคไตเรื้อรัง	4 (2.6)	5 (3.0)	1.000 ³
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	8 (5.3)	10 (6.1)	0.949 ²
ไม่มีโรคประจำตัว	107 (70.4)	125 (75.8)	0.342 ²
BMI, kg/m ² (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	17.4 $\pm$ 1.0	17.5 $\pm$ 1.0	0.376 ¹
ALT ก่อนเริ่มยา, U/L (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	27.0 $\pm$ 7.4	28.6 $\pm$ 4.8	0.023*
ขนาดยา, mg/kg/day (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)			
isoniazid	6.94 $\pm$ 0.70	5.09 $\pm$ 2.33	<0.001 ¹
rifampicin	10.88 $\pm$ 0.71	10.83 $\pm$ 0.79	0.569 ¹
pyrazinamide	24.70 $\pm$ 2.28	24.89 $\pm$ 2.67	0.484 ¹

หมายเหตุ: ALT = alanine aminotransferase; BMI = body mass index

1: independent t-test

2: chi-square test with continuity correction

3: Fisher's exact test

4: ผู้ป่วยที่มีโรคตับเดิม มีประวัติไวรัสตับอักเสบที่ทราบมาก่อน หรือมีค่า ALT ก่อนเริ่มยามากกว่า 2 เท่าของค่าปกติส่วนบน ถูกคัดออกจากการศึกษา ข้อมูลการดื่มสุราไม่ได้ถูกรวบรวมอย่างเป็นระบบในฐานะข้อมูลบริการ จึงไม่ได้รายงานเป็นตัวแปรเปรียบเทียบในตารางนี้

พบว่า ช่วงก่อนใช้ระบบเติมรูปแบบมีผู้ป่วยกลุ่มนี้ 37 ราย และช่วงหลังใช้ระบบเติมรูปแบบมี 42 ราย สาเหตุที่พบมากที่สุดทั้งสองช่วงเวลา คือ การส่งต่อหรือย้ายไปรักษาต่อ รองลงมาคือการเสียชีวิต การปฏิเสธการรักษา และการเปลี่ยนเป็นสูตรรักษาวัณโรคดื้อยา ดังแสดงในตารางที่ 4

การเปลี่ยนแปลงของภาวะตับอักเสบ

ภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคในช่วงก่อนใช้ระบบเติมรูปแบบพบ 60 รายจากผู้ป่วย 152 ราย คิดเป็นร้อยละ 39.5 ช่วงเปลี่ยนผ่านพบ 11 รายจากผู้ป่วย 32 ราย คิดเป็นร้อยละ 34.4 และช่วงหลังใช้ระบบเติมรูปแบบพบ 13 รายจากผู้ป่วย 165 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.9 สัดส่วนผู้ป่วยที่

เกิดภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคในช่วงหลังใช้ระบบเติมรูปแบบต่ำกว่าช่วงก่อนใช้ระบบเติมรูปแบบ ดังแสดงในตารางที่ 5

ผลการวิเคราะห์อนุกรมเวลาที่มีการแทรกแซง

รูปที่ 3 แสดงแนวโน้มรายเดือนของภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคก่อนและหลังการใช้ระบบบริบาลทางเภสัชกรรมที่ผสานผลตรวจยีน NAT2 การวิเคราะห์อนุกรมเวลาที่มีการแทรกแซงหลังพบว่า แนวโน้มรายเดือนของภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคในช่วงก่อนใช้ระบบเติมรูปแบบมีแนวโน้มลดลงเล็กน้อย แต่ยังไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (IRR 0.978, 95% CI 0.953–1.003, P = 0.088) ภายหลังจากการนำระบบไปใช้เติมรูปแบบ พบการ

ตารางที่ 3. ตัวชี้วัดของระบบบริหารทางเภสัชกรรมที่ผลตรวจยีน NAT2 ก่อนและหลังการใช้ระบบเต็มรูปแบบ

ตัวชี้วัด	ก่อนใช้ระบบเต็มรูปแบบ (n=152)	หลังใช้ระบบเต็มรูปแบบ (n=165)	P	หมายเหตุ
ระยะรอคอยเฉลี่ยของผู้ป่วยในคลินิก วันโรค, นาที	212	138	ไม่คำนวณ	ตัวชี้วัดเชิงกระบวนการ จากระบบบริการ
ได้รับการตรวจ NAT2, ราย (ร้อยละ)	0 (0.0)	165 (100.0)	ไม่คำนวณ	มีเฉพาะหลังใช้ระบบเต็ม รูปแบบ
NAT2 acetylator phenotype, ราย (ร้อยละ)				
rapid acetylator	ไม่มี	23 (13.9)	ไม่คำนวณ	รายงานเฉพาะผู้ที่ได้รับ
intermediate acetylator	ไม่มี	74 (44.8)	ไม่คำนวณ	การตรวจ NAT2
slow acetylator	ไม่มี	68 (41.2)	ไม่คำนวณ	
rapid/slow acetylator ที่ได้รับการปรับ ขนาดยา isoniazid หลังใช้ระบบเต็ม รูปแบบ, ราย/ผู้เข้าเกณฑ์ (ร้อยละ)	ไม่มี	91/91 (100.0)	ไม่คำนวณ	กลุ่ม intermediate acetylator ได้รับขนาดยา มาตรฐานตามแนวทางไทย
isoniazid ใน rapid acetylator, mg/day (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	ไม่มี	352.2 $\pm$ 48.8	ไม่คำนวณ	รายงานเฉพาะหลังใช้ ระบบเต็มรูปแบบ
isoniazid ใน rapid acetylator, mg/kg/day (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	ไม่มี	7.58 $\pm$ 0.50	ไม่คำนวณ	รายงานเฉพาะหลังใช้ ระบบเต็มรูปแบบ
isoniazid ใน intermediate acetylator, mg/day (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	ไม่มี	300.0 $\pm$ 0.0	ไม่คำนวณ	รายงานเฉพาะหลังใช้ ระบบเต็มรูปแบบ
isoniazid ใน intermediate acetylator, mg/kg/day (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	ไม่มี	6.78 $\pm$ 0.79	ไม่คำนวณ	รายงานเฉพาะหลังใช้ ระบบเต็มรูปแบบ
isoniazid ใน slow acetylator, mg/day (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	ไม่มี	109.6 $\pm$ 19.8	ไม่คำนวณ	รายงานเฉพาะหลังใช้ ระบบเต็มรูปแบบ
isoniazid ใน slow acetylator, mg/kg/day (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	ไม่มี	2.42 $\pm$ 0.27	ไม่คำนวณ	รายงานเฉพาะหลังใช้ ระบบเต็มรูปแบบ
ระยะรอผล NAT2 (วัน)	ไม่มี	7 - 10	ไม่คำนวณ	ข้อมูลจากระบบบริการ
มีการบันทึกผลในระบบสารสนเทศ โรงพยาบาล	ไม่มี	มี	ไม่คำนวณ	ตัวชี้วัดเชิงกระบวนการ
การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จาก ยาและการตรวจการทำงานของตับ	ยังไม่มีเป็นแนวทาง เดียวกัน	เป็นแนวทาง เดียวกัน	ไม่คำนวณ	ตัวชี้วัดเชิงกระบวนการ
ความสม่ำเสมอในการใช้ยาจากการ นับเม็ดยา, ร้อยละ (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	96.7 $\pm$ 1.4	97.8 $\pm$ 0.9	<0.001 ¹	ประเมินจากค่าเฉลี่ย 3 รอบการติดตาม
ผลการรักษาครบคอร์ส, ราย/ผู้ครบ กำหนดประเมินผลการรักษา (ร้อยละ)	115/152 (75.7)	96/138 (69.6)	0.2912	ไม่รวมผู้ป่วยที่ยังอยู่ ระหว่างการรักษา ณ วัน ปิดฐานข้อมูล

หมายเหตุ: NAT2 = N-acetyltransferase 2; คำว่า “ไม่มี” หมายถึงไม่มีข้อมูลหรือไม่สามารถคำนวณตัวชี้วัดนั้นได้ในช่วงก่อนใช้ระบบเต็มรูปแบบ ตัวชี้วัดที่มีเฉพาะหลังใช้ระบบเต็มรูปแบบหรือตัวชี้วัดที่รายงานเพื่ออธิบายกระบวนการบริการ รายงานเชิงพรรณนาโดยไม่คำนวณค่า p-value; 1: independent t-test; 2: Fisher's exact test.

ตารางที่ 4. สาเหตุของการไม่เข้าเกณฑ์ผลการรักษาครบคอร์สในผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ที่ถูกกำหนดประเมินผลการรักษาแล้ว

สาเหตุของการไม่เข้าเกณฑ์ ผลการรักษาครบคอร์ส	จำนวน (ร้อยละ)		
	ก่อนใช้ระบบเติมรูปแบบ (n=37)	หลังใช้ระบบเติมรูปแบบ (n=42)	รวม (n=79)
ส่งต่อหรือย้ายไปรักษาต่อ	17 (45.9)	21 (50.0)	38 (48.1)
เสียชีวิต	9 (24.3)	11 (26.2)	20 (25.3)
ปฏิเสธการรักษา	7 (18.9)	6 (14.3)	13 (16.5)
เปลี่ยนเป็นสูตรรักษาวัณโรคดื้อยา	4 (10.8)	4 (9.5)	8 (10.1)
รวม	37 (100.0)	42 (100.0)	79 (100.0)

หมายเหตุ: ร้อยละในแต่ละคอลัมน์คำนวณจากจำนวนผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์ผลการรักษาครบคอร์สในช่วงเวลานั้น ตารางนี้วิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่ถูกกำหนดประเมินผลการรักษาแล้ว แต่ไม่เข้าเกณฑ์ผลการรักษาครบคอร์ส ไม่รวมผู้ป่วยที่ยังอยู่ระหว่างการรักษา ณ วันปิดฐานข้อมูล

ลดลงทันทีของระดับอัตราการเกิดภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค (IRR 0.503, 95% CI 0.345–0.732, $P < 0.001$) และพบการลดลงของแนวโน้มรายเดือนหลังใช้ระบบเมื่อเทียบกับแนวโน้มก่อนใช้ระบบ (IRR 0.837, 95% CI 0.747–0.938, $P = 0.002$) ดังแสดงในตารางที่ 6 ค่า IRR ที่น้อยกว่า 1 ในตัวแปรการเปลี่ยนแปลงทันทีของระดับหลังใช้ระบบและการเปลี่ยนแปลงของแนวโน้มรายเดือนหลังใช้ระบบ สะท้อนว่าอัตราการเกิดภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคลดลงทั้งในเชิงระดับทันทีและมีแนวโน้มลดลงต่อเนื่องหลังการใช้ระบบเติมรูปแบบ อย่างไรก็ตาม ผลลัพธ์นี้ควรตีความเป็นการเปลี่ยนแปลงที่สัมพันธ์กับการพัฒนาระบบบริการแบบบูรณาการ ไม่ใช่ผลเชิงสาเหตุของการตรวจ NAT2 หรือการปรับขนาดยา isoniazid เพียงอย่างเดียว

ผลการตรวจสอบแบบจำลองไม่พบหลักฐานของการกระจายตัวของข้อมูลมากเกินไปที่แบบจำลองบ่งชี้ คาดไว้ โดยมีค่า Pearson chi-square ต่อองศาอิสระเท่ากับ

0.31 และ deviance ต่อองศาอิสระเท่ากับ 0.35 นอกจากนี้ไม่พบสหสัมพันธ์กันเองของค่าคลาดเคลื่อน (residual autocorrelation) อย่างมีนัยสำคัญจากการทดสอบ Ljung–Box ที่ lag 1, 3 และ 6

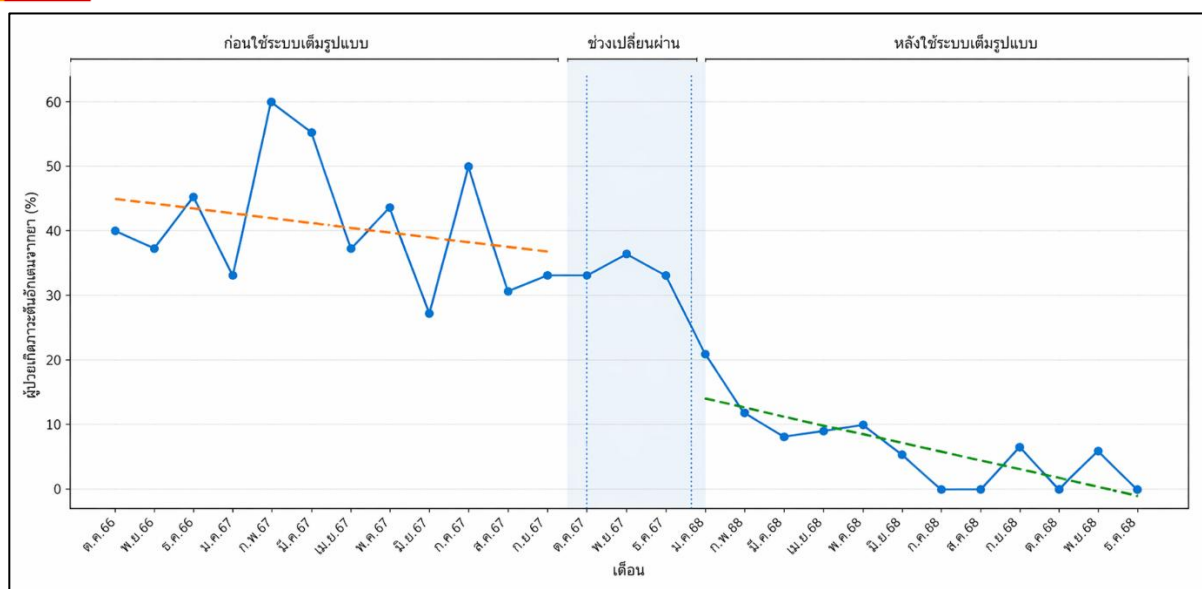
การอภิปรายผล

การศึกษานี้พบว่า ภายหลังจากการนำระบบบริหารจัดการเภสัชกรรมที่ผสานผลตรวจ NAT2 ไปใช้เติมรูปแบบในคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลหนองหาน อุบัติการณ์ภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคมีแนวโน้มลดลง ทั้งจากการเปรียบเทียบเชิงพรรณนาระหว่างช่วงก่อนและหลังใช้ระบบ และจากการวิเคราะห์อนุกรมเวลาที่มีการแทรกแซง ผลดังกล่าวเกิดขึ้นพร้อมกับการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการดูแลที่ได้จริงในงานประจำ ได้แก่ การส่งตรวจ NAT2 ในผู้ป่วยรายใหม่ การรับผลและบันทึกผลในระบบสารสนเทศโรงพยาบาล การใช้ผล acetylator phenotype ตามรายงาน

ตารางที่ 5. จำนวนผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่และภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคในแต่ละช่วงเวลาการศึกษา

ช่วงเวลาการศึกษา	จำนวนเดือน	ผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ (ราย)	ผู้เกิดภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค (ราย)	สัดส่วนรวม (ร้อยละ)
ก่อนใช้ระบบเติมรูปแบบ	12	152	60	39.5
ช่วงเปลี่ยนผ่าน	3	32	11	34.4
หลังใช้ระบบเติมรูปแบบ	12	165	13	7.9

หมายเหตุ: ช่วงก่อนใช้ระบบเติมรูปแบบคือวันที่ 1 ตุลาคม 2566 ถึง 30 กันยายน 2567 ช่วงเปลี่ยนผ่านคือเดือนตุลาคมถึงธันวาคม 2567 และช่วงหลังใช้ระบบเติมรูปแบบคือวันที่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม 2568 ข้อมูลช่วงเปลี่ยนผ่านใช้เพื่อแสดงภาพรวมเชิงพรรณนา แต่ไม่รวมอยู่ในการวิเคราะห์อนุกรมเวลาหลัก



รูปที่ 3. แนวโน้มรายเดือนของภาวะดื้อยาต้านวัณโรคก่อนและหลังการใช้ระบบบริหารทางเภสัชกรรมที่พัฒนาผลตรวจยีน NAT2

ประกอบการพิจารณาขนาดยา isoniazid การให้คำปรึกษาโดยเภสัชกร และการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา และผลตรวจการทำงานของตับอย่างเป็นระบบมากขึ้น

ข้อค้นพบนี้สอดคล้องกับหลักฐานเดิมที่รายงานว่าความแปรผันของ NAT2 มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อ

ภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค โดยเฉพาะผู้ป่วยกลุ่ม slow acetylator ที่มีความเสี่ยงสูงกว่ากลุ่มอื่น (3-5) และสอดคล้องกับการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม ซึ่งแสดงว่า การใช้ข้อมูล NAT2 genotype เพื่อปรับขนาดยา isoniazid สามารถลดการเกิดภาวะตับบาดเจ็บจากยา

ตารางที่ 6 ผลการวิเคราะห์การถดถอยปัจจัยเชิงแบ่งช่วงของภาวะดื้อยาต้านวัณโรคก่อนและหลังการใช้ระบบเต็มรูปแบบ

ตัวแปรใน แบบจำลอง ITS	β	IRR	95% CI ของ IRR	P	การแปลผล
แนวโน้มรายเดือน ก่อนใช้ระบบ	-0.023	0.978	0.953–1.003	0.088	ก่อนใช้ระบบ อัตราการเกิดเหตุการณ์มีแนวโน้มลดลงเล็กน้อย แต่ยังไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ
การเปลี่ยนแปลง ทันทีของระดับหลัง ใช้ระบบ	-0.688	0.503	0.345–0.732	<0.001	หลังเริ่มใช้ระบบเต็มรูปแบบ อัตราการเกิดเหตุการณ์ลดลงทันทีประมาณร้อยละ 49.7 เมื่อเทียบกับค่าที่คาดจากแนวโน้มเดิม
การเปลี่ยนแปลง ของแนวโน้มราย เดือนหลังใช้ระบบ	-0.178	0.837	0.747–0.938	0.002	หลังใช้ระบบเต็มรูปแบบ แนวโน้มรายเดือนของอัตราการเกิดเหตุการณ์ลดลงเพิ่มเติมประมาณร้อยละ 16.3 ต่อเดือน เมื่อเทียบกับแนวโน้มก่อนใช้ระบบ

หมายเหตุ: วิเคราะห์ด้วยการถดถอยปัจจัยเชิงแบ่งช่วง โดยกำหนดจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะดื้อยาต้านวัณโรคในแต่ละเดือนที่เริ่มรักษาเป็นตัวแปรตาม และใช้จำนวนผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ que เริ่มรักษาด้วยสูตรมาตรฐาน 2HRZE/4HR ในเดือนเดียวกันเป็นตัวแปรชดเชย รายงานค่า IRR จากการแปลงค่าสัมประสิทธิ์ถดถอยด้วยเลขยกกำลัง ใช้ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐานแบบทนทาน (robust standard errors) และตัดช่วงเปลี่ยนผ่านเดือนตุลาคมถึงธันวาคม 2567 ออกจากการวิเคราะห์หลัก การตรวจสอบความเหมาะสมของแบบจำลองพบค่า Pearson chi-square/df = 0.31 และ deviance/df = 0.35 และไม่พบสหสัมพันธ์กันเองของค่าคลาดเคลื่อนอย่างมีนัยสำคัญจากการทดสอบ Ljung–Box

isoniazid ในระยะแรกของการรักษาได้ (6) อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่ได้ประเมินผลของ NAT2 หรือการปรับขนาดยา isoniazid ในฐานองค์ประกอบเดี่ยว แต่ประเมินการเปลี่ยนแปลงหลังนำผลตรวจดังกล่าวเข้าไปอยู่ในกระบวนการดูแลจริงของโรงพยาบาลชุมชน

ประเด็นสำคัญของงานวิจัยนี้จึงอยู่ที่การทำให้ผลตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ถูกใช้ในจุดตัดสินใจทางคลินิก ไม่ใช่เพียงการเพิ่มรายการตรวจทางห้องปฏิบัติการ แต่ผลการตรวจ NAT2 ทำหน้าที่เป็นข้อมูลสนับสนุนการพิจารณาขนาดยา ส่วนระบบบริหารทางเภสัชกรรมทำหน้าที่เชื่อมข้อมูลดังกล่าวเข้ากับการประเมินข้อมูลทางคลินิก การสื่อสารกับแพทย์ การให้คำแนะนำผู้ป่วย และการติดตามความปลอดภัยหลังเริ่มยา แนวคิดนี้สอดคล้องกับหลักการบริหารทางเภสัชกรรมที่ให้ความสำคัญกับการป้องกัน ค้นหา และแก้ไขปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาเพื่อให้เกิดผลลัพธ์ที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วย (7,8) รวมทั้งสอดคล้องกับหลักฐานที่สนับสนุนบทบาทของเภสัชกรและบริการเภสัชกรรมคลินิกในการดูแลผู้ป่วยวันโรคด้านการใช้ยา ความสม่ำเสมอในการรักษา อาการไม่พึงประสงค์จากยา และผลลัพธ์การรักษา (9-13)

เมื่อพิจารณาในเชิงระบบ ผลลัพธ์ที่พบอาจเกิดจากการจัดกระบวนการดูแลที่ต่อเนื่องและเชื่อมโยงกันมากขึ้น ผู้ป่วยรายใหม่เข้าสู่คลินิกวันโรคตามเส้นทางบริการที่กำหนด มีการส่งตรวจ NAT2 และบันทึกผลเข้าสู่ระบบสารสนเทศ เภสัชกรใช้ผล acetylator phenotype ที่รายงานร่วมกับข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยก่อนสื่อสารกับแพทย์ และมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาและผลตรวจการทำงานของตับตามแนวทางเดียวกัน การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ช่วยลดช่องว่างระหว่างการมีผลตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์กับการนำผลตรวจไปใช้ประกอบการดูแลผู้ป่วยจริง

ดังนั้น การตีความผลการศึกษานี้ควรวางอยู่บนฐานของระบบบริการที่มีหลายองค์ประกอบทำงานร่วมกัน มากกว่าการสรุปว่าเป็นผลของการตรวจ NAT2 หรือการปรับขนาดยา isoniazid เพียงองค์ประกอบเดี่ยว การตรวจ NAT2 เป็นองค์ประกอบสำคัญของระบบ แต่ผลลัพธ์ที่พบเกิดขึ้นในบริบทที่มีการปรับเส้นทางบริการ การเพิ่มบทบาทเภสัชกร การติดตามความปลอดภัย และการสื่อสารภายในทีมดูแลผู้ป่วยไปพร้อมกัน ข้อค้นพบนี้จึงสะท้อนความเป็นไปได้ของการนำเภสัชพันธุศาสตร์มาใช้ในโรงพยาบาลชุมชนเมื่อมีระบบบริหารทางเภสัชกรรมรองรับอย่างชัดเจน

จุดแข็งของการศึกษานี้คือการประเมินการนำระบบไปใช้ในบริบทงานประจำของโรงพยาบาลชุมชน โดยไม่ได้จำกัดอยู่ที่การรายงานผลตรวจ NAT2 หรือการปรับขนาดยาเท่านั้น แต่ติดตามทั้งตัวชี้วัดเชิงกระบวนการและผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยของผู้ป่วย การใช้ข้อมูลรายเดือนร่วมกับการวิเคราะห์อนุกรมเวลาที่มีการแทรกแซงช่วยให้เห็นการเปลี่ยนแปลงของระดับและแนวโน้มหลังใช้ระบบได้ชัดเจนกว่าการเปรียบเทียบก่อน-หลัง อย่างไรก็ตาม ความหมายของผลการศึกษายังคงเป็นการเปลี่ยนแปลงที่สัมพันธ์กับระบบบริการที่พัฒนาขึ้น ไม่ใช่หลักฐานเชิงสาเหตุขององค์ประกอบใดองค์ประกอบหนึ่งโดยลำพัง

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ ประการแรก การศึกษาเป็นการวิจัยกึ่งทดลองเชิงพัฒนาระบบในโรงพยาบาลเดียว โดยไม่มีกลุ่มควบคุม แม้การวิเคราะห์อนุกรมเวลาที่มีการแทรกแซงจะช่วยประเมินการเปลี่ยนแปลงของระดับและแนวโน้มรายเดือนหลังใช้ระบบได้ดีกว่าการเปรียบเทียบแบบก่อน-หลัง แต่ยังไม่สามารถตัดอิทธิพลของปัจจัยร่วมตามเวลา การเปลี่ยนแปลงของระบบบริการอื่น หรือบริบทเฉพาะของโรงพยาบาลได้ทั้งหมด ประการที่สอง ระบบที่พัฒนาขึ้นประกอบด้วยหลายองค์ประกอบที่ดำเนินการพร้อมกัน ได้แก่ การจัดเส้นทางบริการ การส่งตรวจ NAT2 การรับผลและบันทึกผลในระบบสารสนเทศ การใช้ผล acetylator phenotype ตามรายงานประกอบการพิจารณาขนาดยา isoniazid การให้คำปรึกษาโดยเภสัชกร การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา และการตรวจการทำงานของตับ ดังนั้น การศึกษานี้จึงประเมินการเปลี่ยนแปลงหลังนำระบบไปใช้เต็มรูปแบบ ไม่ได้ออกแบบมาเพื่อแยกผลของการตรวจ NAT2 การปรับขนาดยา isoniazid หรือบทบาทของเภสัชกรออกจากองค์ประกอบอื่นของระบบบริการอย่างเป็นอิสระ

ประการที่สาม การจำแนกภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคอาศัยข้อมูลจากการดูแลผู้ป่วยตามปกติของโรงพยาบาล ได้แก่ ค่า ALT อาการทางคลินิก เวชระเบียนบันทึกคลินิกวันโรค และบันทึกการบริหารทางเภสัชกรรม แม้การศึกษาคัดออกผู้ป่วยที่มีโรคตับเดิม ผู้ที่มีประวัติไวรัสตับอักเสบที่ทราบมาก่อน และผู้ที่มีค่า ALT ก่อนเริ่มยามากกว่า 2 เท่าของค่าปกติส่วนบน แต่ยังขาดข้อมูลบางรายการ เช่น ผลตรวจไวรัสตับอักเสบบีและซี หรือประวัติการดื่มสุรา เป็นต้น

ประการที่สี่ หลังการใช้ระบบเต็มรูปแบบ มีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา การตรวจการทำงานของตับ และการบันทึกข้อมูลที่เป็นแนวทางเดียวกันมากขึ้น เมื่อเทียบกับช่วงก่อนใช้ระบบ ความแตกต่างของความเข้มข้นในการติดตามและการบันทึกข้อมูลอาจมีผลต่อการตรวจพบเหตุการณ์และตัวชี้วัดเชิงกระบวนการบางรายการ จึงควรติดตามผลของระบบต่อเนื่องหลังฝังเข้าสู่งานประจำ เพื่อประเมินความสม่ำเสมอและความยั่งยืนของการดำเนินงาน

ประการสุดท้าย ผลตรวจ NAT2 ในการศึกษาที่อ้างอิงจากรายงานของศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 8 อุดรธานีตามรูปแบบบริการจริง ซึ่งรายงานในระดับ NAT2 diplotype และ acetylator phenotype เป็นหลัก โดยเวชระเบียนและระบบสารสนเทศของโรงพยาบาลไม่มีข้อมูล SNP รายตำแหน่งให้ใช้ในการวิเคราะห์ และไม่มีการติดตามระดับยา isoniazid ในเลือด จึงยังไม่สามารถวิเคราะห์ความสัมพันธ์เชิงกลีกระหว่างตำแหน่งพันธุกรรมระดับยา และผลลัพธ์ทางคลินิกได้โดยตรง นอกจากนี้ การศึกษายังไม่สามารถสรุปผลด้านประสิทธิผลทางจุลชีววิทยา ผลการรักษาระยะยาว การกลับเป็นซ้ำ หรือการเกิดวัณโรคดื้อยาได้ การศึกษาต่อไปควรใช้การศึกษาอนุกรมเวลาที่มีการแทรกแซงแบบมีกลุ่มเปรียบเทียบ หรือการศึกษาการนำระบบไปใช้ในหลายสถานพยาบาล ร่วมกับการติดตามความครบถ้วนของการดำเนินระบบและผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของการรักษาในระยะยาว

สรุป

ระบบบริบาลทางเภสัชกรรมที่ผสานผลตรวจยีน NAT2 สามารถนำมาใช้ในการดูแลผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่ในโรงพยาบาลชุมชนได้จริง โดยช่วยให้ผล acetylator phenotype จากการตรวจ NAT2 ถูกนำไปใช้ร่วมกับการพิจารณาขนาดยา isoniazid การให้คำปรึกษาโดยเภสัชกร และการติดตามความปลอดภัยหลังเริ่มยาอย่างเป็นระบบ ภายหลังการใช้ระบบเต็มรูปแบบ อุบัติการณ์ภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคมีแนวโน้มลดลง อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาควรตีความว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงที่สัมพันธ์กับระบบบริบาลทางเภสัชกรรมที่พัฒนาขึ้น ไม่ใช่ผลของการตรวจ NAT2 หรือการปรับขนาดยา isoniazid เพียงองค์ประกอบเดียว

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณทีมสหสาขาวิชาชีพของคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลหนองหาน ตลอดจนผู้เกี่ยวข้องทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการพัฒนาระบบบริการ การดูแลผู้ป่วย และการสนับสนุนการเก็บรวบรวมข้อมูลสำหรับการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้ รวมทั้งขอขอบพระคุณ นายแพทย์พงษ์พัฒน์ พจน์พาณิชย์ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ โรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตโรคระบบการหายใจ และหัวหน้าทีมดูแลผู้ป่วยวัณโรค โรงพยาบาลหนองหาน เป็นอย่างสูง ที่ได้ให้การผลักดัน สนับสนุน และขับเคลื่อนการพัฒนาระบบบริการอย่างต่อเนื่อง จนทำให้การดำเนินงานและการศึกษาค้นคว้านี้เป็นไปด้วยความเรียบร้อย

การใช้ปัญญาประดิษฐ์ในการเขียนบทความ

ผู้เขียนใช้ ChatGPT ของ OpenAI เป็นเครื่องมือช่วยในการตรวจทานภาษา การปรับความต่อเนื่องของถ้อยคำ การลดความซ้ำซ้อนของข้อความ การเสนอทางเลือกในการเรียบเรียงบางส่วนของต้นฉบับ และการช่วยออกแบบภาพประกอบเชิงแผนผังของระบบบริการ โดยไม่ได้ใช้เป็นแหล่งกำหนดแนวคิดการศึกษา การออกแบบวิธีวิจัย การเก็บข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูล การตีความผลการศึกษา หรือการตัดสินใจทางวิชาการ เนื้อหาทางวิชาการ ข้อมูล ผลการวิเคราะห์ เอกสารอ้างอิง และข้อสรุปทั้งหมดได้รับการตรวจสอบ แก้ไข และตัดสินใจโดยผู้เขียนเอง ผู้เขียนรับผิดชอบต่อความถูกต้อง ความคิดริเริ่ม และความน่าเชื่อถือของบทความฉบับสมบูรณ์

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol 2019; 70: 1222-61.
3. Richardson M, Kirkham J, Dwan K, Sloan DJ, Davies G, Jorgensen AL. NAT2 variants and toxicity related to anti-tuberculosis agents: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis 2019; 23: 293-305.
4. Mahajan R, Tyagi AK. Pharmacogenomic insights into tuberculosis treatment shows the NAT2 genetic variants

- linked to hepatotoxicity risk: A systematic review and meta-analysis. *BMC Genom Data* 2024; 25: 103.
5. Surarak T, Chumnumwat S, Nosoongnoen W, Tragulpiankit P. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of isoniazid affected by NAT2 polymorphisms in patients with tuberculosis: A systematic review. *Clin Transl Sci* 2024; 17: e13795.
6. Azuma J, Ohno M, Kubota R, Yokota S, Nagai T, Tsuyuguchi K, et al. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1091-101.
7. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533-43.
8. ASHP Council on Professional Affairs. Draft statement on pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 126-8.
9. Iskandar D, Suryanegara FDA, van Boven JFM, Postma MJ. Clinical pharmacy services for tuberculosis management: a systematic review. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1186905.
10. Pradipta IS, Yanuar EO, Nurhijriah CY, Maharani NP, Subra L, Destiani DP, et al. Practical models of pharmaceutical care for improving tuberculosis patient detection and treatment outcomes: A systematic scoping review. *Trop Med Infect Dis* 2023; 8: 287.
11. Awad K, Jaam M, Awaisu A, Stewart D, Rathore HA, Abdul Hadi M. Impact of pharmaceutical care interventions in improving clinical outcomes among patients with pulmonary tuberculosis: A systematic review. *J Pharm Policy Pract* 2024; 17: 2305770.
12. Clark PM, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin FV. Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 497-505.
13. Cernasev A, Stillo J, Black J, Batchu M, Bell E, Tschamp CA. Pharmacists' role in global TB elimination: practices, pitfalls, and potential. *Healthcare (Basel)* 2024; 12: 1137.
14. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA* 1988; 260: 1743-8.
15. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Q* 2005; 83: 691-729.
16. Pal D, Patnaik A, Mishra A, Singh AK, Parida SP, Mourougan M. Effectiveness of Plan-Do-Check-Act approach in improving the safe injection practice among healthcare workers in a secondary-level healthcare facility: a pre- and post-study design. *J Educ Health Promot* 2025; 14: 171.
17. Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol* 2017; 46: 348-55.
18. Department of Disease Control, Ministry of Public Health. National tuberculosis control programme guidelines, Thailand, 2021. Bangkok: Department of Disease Control; 2021.
19. McDonagh EM, Boukouvala S, Aklillu E, Hein DW, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for N-acetyltransferase 2. *Pharmacogenet Genomics* 2014; 24: 409-25.
20. Wichukchinda N, Pakdee J, Kunhapan P, Imunchot W, Toyo-Oka L, Tokunaga K, Mahasirimongkol S. Haplotype-specific PCR for NAT2 genotyping. *Hum Genome Var* 2020; 7: 13.
21. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, Hunt CM, Wilke RA, Avigan M, Kaplowitz N, Bjornsson E, Daly AK. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 201; 89: 806-15.
22. Subbaraman R, de Mondesert L, Musiimenta A, Pai M, Mayer KH, Thomas BE, et al. Measuring tuberculosis medication adherence: a comparison of multiple approaches in relation to urine isoniazid metabolite testing within a cohort study in India. *PLoS Med* 2021; 18: e1003758.
23. Hongprasit P, Sonthisombat P. Assessment of TB treatment adherence using computer-assisted self-interviewing. *Int J Tuberc Lung Dis* 2023; 27: 626-31.
24. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva: World Health Organization; 2013.