

1-1-2002

Risk Factors of Antituberculosis Drugs-Induced Hepatotoxicity in Thai Patients(ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยคนไทย...)

Sarinee Kiittiyantun

Rungpetch Sakulbamrungsil

Supakit Wongwiwatthananut

Wisani Suthiputthanangoon

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps>

 Part of the [Pharmacology Commons](#)

Recommended Citation

Kiittiyantun, Sarinee; Sakulbamrungsil, Rungpetch; Wongwiwatthananut, Supakit; and Suthiputthanangoon, Wisani (2002) "Risk Factors of Antituberculosis Drugs-Induced Hepatotoxicity in Thai Patients(ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยคนไทย...)," *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*: Vol. 26: Iss. 3, Article 5.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps/vol26/iss3/5>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

*Original Article***Risk Factors of Antituberculosis Drugs-Induced Hepatotoxicity in Thai Patients**Sarinee Krittiyanunt^{1,*}, Rungpetch Sakulbamrungsil², Supakit Wongwiwatthananut¹, and Wisan Suthiputthanangoon³¹ Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok 10330.² Department of Pharmacy Administration, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok 10330.³ Department of Pharmacy, Sena Hospital, Ayutthaya 10110.

* Corresponding author.

Abstract

The purpose of this retrospective-analytical research, unmatched case-control was to determine the rate and risk factors of hepatotoxicity in inpatients with tuberculosis at King Chulalongkorn Memorial Hospital. The patients who received three antituberculosis drugs (i.e., isoniazid, rifampicin and/or pyrazinamide) were studied. Data were collected between 1998 and 2000 from the patient medical record charts. Six hundred and sixty four patients were selected from 1,062 inpatients with tuberculosis based on the inclusion criteria. Sixty-one patients (9.2%) were recorded as having hepatotoxicity from the drugs. Of the 61 hepatotoxicity patients, 42 were male (68.9%) and 19 were female (31.1%) with the mean age \pm SD of 48.3 \pm 20.7 years. The mean \pm SD onset of hepatotoxicity was 20.92 \pm 18.51 days and liver function test returned to normal level within 18.7 \pm 14.1 days after drug discontinuation. Six risk factors were found to be statistically significant associated with hepatotoxicity from antituberculosis drugs i.e., age \geq 35 years [odds ratio (OR) = 2.5, 95% confidence interval (CI) = 1.33-4.85], albumin level $<$ 3.5 gram/ liter (OR = 3.1, 95% CI = 1.01-9.22), concomitant chronic diseases \geq 2 (OR = 2.4, 95% CI = 1.09-5.48), concomitant use of reported hepatotoxicity drugs \geq 1 items (OR = 2.2, 95% CI = 1.16-4.03), receiving dose of rifampicin higher than normal (OR = 2.0, 95% CI = 1.04-3.95) and receiving dose of pyrazinamide higher than normal (OR = 4.0, 95% CI = 1.04-15.71). Patients who had \geq 3 risk factors (OR = 7.3, 95% CI = 1.56-34.31) and \geq 4 risk factors (OR = 15.3, 95% CI = 1.92-122.80) were also found to statistically significant associated with hepatotoxicity from antituberculosis drugs when compared with those who did not have risk factors.

Key words

Antituberculosis drugs, Hepatotoxicity, Inpatients, Risk factors.

b286606 e

นิพนธ์ต้นฉบับ

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยคนไทย

สาริณีย์ กฤตยานันต์^{1*}, รุ่งเพชร สกุลบำรุงศิลป์², ศุภกิจ วงศ์วิวัฒนนุกิจ¹ และ วิศาล สุทธิพัฒนางกูร³

¹ โครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก, คณะเภสัชศาสตร์, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, กรุงเทพฯ 10330

² โครงการจัดตั้งภาควิชาบริหารเภสัชกิจ, คณะเภสัชศาสตร์, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, กรุงเทพฯ 10330

³ กลุ่มงานเภสัชกรรม, โรงพยาบาลเสนา, พระนครศรีอยุธยา 10110

* ผู้เขียนที่สามารถติดต่อได้

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ย้อนหลังแบบ unmatched case-control โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อหาอัตราและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยในที่เป็นวัณโรค ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ป่วยมีการใช้ยาต้านวัณโรค 3 ชนิด คือ isoniazid, rifampicin และ/หรือ pyrazinamide โดยเก็บข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ.2541-2543 มีผู้ป่วย 664 ราย จากผู้ป่วยในที่เป็นวัณโรค 1,062 รายที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยพบการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค 61 ราย (ร้อยละ 9.2) เป็นเพศชาย 42 ราย (ร้อยละ 68.9) เพศหญิง 19 ราย (ร้อยละ 31.1) อายุเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของผู้ที่เกิดพิษต่อตับคือ 48.3 ± 20.7 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานในการเริ่มเกิดพิษต่อตับ 20.92 ± 18.51 วัน และระยะเวลาและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของการทำงานของตับกลับเป็นปกติหลังหยุดยาอยู่ภายใน 18.7 ± 14.1 วัน พบปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 6 ปัจจัย ได้แก่ การมีอายุ ≥ 35 ปี [odds ratio (OR) = 2.5, 95% confidence interval (CI) = 1.33-4.85] การมีระดับ albumin < 3.5 กรัมต่อลิตร (OR = 3.1, 95% CI = 1.01-9.22) การมีโรคเรื้อรังร่วมด้วย ≥ 2 โรค (OR = 2.4, 95% CI = 1.09-5.48) การได้รับยาที่มีรายงานว่าเกิดพิษต่อตับ ≥ 1 ชนิดร่วมด้วย (OR = 2.2, 95% CI = 1.16-4.03) การได้รับ rifampicin เกินกว่าขนาดปกติ (OR = 2.0, 95% CI = 1.04-3.95) และการได้รับ pyrazinamide เกินกว่าขนาดปกติ (OR = 4.0, 95% CI = 1.04-15.71) ผู้ป่วยที่มี ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับ ≥ 3 ปัจจัยเสี่ยง (OR = 7.3, 95% CI = 1.56-34.31) และ ≥ 4 ปัจจัยเสี่ยง (OR = 15.3, 95% CI = 1.92-122.80) มีโอกาสของการเกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง

กุญแจคำ

ยาต้านวัณโรค, พิษต่อตับ, ผู้ป่วยใน, ปัจจัยเสี่ยง

ยาต้านวัณโรคที่นิยมใช้ในเวชปฏิบัติ ได้แก่ isoniazid (H), rifampin (R) โดยมีการใช้ร่วมกันในการบำบัดรักษาแบบระยะสั้น (short course therapy) เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อได้สูง แต่ปัญหาสำคัญที่เกิดขึ้นคือ การเกิดพิษต่อตับ

(hepatotoxicity) (1) ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด (2,3) และเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ (major adverse effect) (4) อันอาจทำให้ผู้ป่วยบางรายต้องหยุดใช้ยาไป ทำให้ไม่สามารถรักษาได้จนครบตามแผนการรักษาของ

แพทย์ ส่งผลให้เกิดปัญหาในการติดตามดูแล รวมทั้งการมีความเสี่ยงต่อการเกิดปัญหาเชื้อวัณโรคดื้อยา (5) พิษต่อตับที่เกิดขึ้นทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 4-12 (6) สำหรับการให้ pyrazinamide (Z) ร่วมกับ isoniazid และ rifampicin มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับเพิ่มขึ้นโดยไม่ทราบกลไกการเกิดอย่างแน่ชัด (7,8) แต่บางรายงานพบว่า pyrazinamide ไม่มีผลทำให้อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับเพิ่มขึ้น (9) ส่วนการใช้ ethambutol (E) ไม่มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับ (2,5)

อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจาก isoniazid ร่วมกับ rifampicin พบร้อยละ 3 ในประเทศสหรัฐอเมริกา และร้อยละ 4 ในประเทศสหราชอาณาจักร (10) ส่วนในประเทศไทยมีรายงานจากกระทรวงสาธารณสุข โดยวิธี spontaneous report of adverse drug reactions ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2526-2539 พบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคประมาณร้อยละ 7.9-19.9 (11) การศึกษาเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคยังมีไม่มากนัก และส่วนใหญ่เป็นข้อมูลเฉพาะในต่างประเทศ ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยวัณโรคคนไทย เช่น มีการศึกษาถึงผลของอายุผู้ป่วย (12,13) การดื่มแอลกอฮอล์ ความรุนแรงของโรควัณโรค (14) และการมีโรคเอดส์ร่วมด้วย (15) รวมทั้งการได้รับยาอื่นร่วมที่อาจเกิดอันตรกิริยาของยา (drug-drug interaction) (16) จนอาจเพิ่มการเกิดพิษต่อตับ จากยาต้านวัณโรค นอกจากนั้น ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่อาจทำให้เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค เช่น การได้รับยาเกินขนาดมาตรฐาน หรือการมีโรคอื่น ๆ ร่วมด้วย เป็นต้น

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง ชนิด unmatched case-control เพื่อศึกษาหาอัตราการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคและปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคใน ผู้ป่วยใน (inpatients) คนไทยที่เป็นวัณโรค ได้แก่ ปัจจัยเสี่ยงที่เคยมีการศึกษาไว้แล้ว (ได้แก่ เพศ อายุ การดื่มแอลกอฮอล์ การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี และการมีระดับ albumin ต่ำ) และปัจจัยเสี่ยงที่ยังไม่มีการศึกษา (ได้แก่ การมีโรคอื่นร่วม การได้ยาอื่นร่วม และการได้รับยาเกินขนาด) ข้อมูลที่ได้จะช่วยการติดตามดูแลผู้ป่วยวัณโรค เพื่อป้องกันหรือ

ลดความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับและเป็นแนวทางในการศึกษาสาเหตุของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคต่อไป

วิธีการวิจัย

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาได้แก่ ผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคทุกรายที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2541 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2543 มีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อศึกษา ดังนี้(1) เป็นผู้ป่วยในที่เป็นวัณโรคที่มีการใช้ยา ต้านวัณโรค (2) มีการตรวจวัดการทำงานของตับ (liver function tests, LFT) หลังการให้ยาต้านวัณโรค (3) ได้รับยา ต้านวัณโรคติดต่อกันอย่างน้อย 5 วัน ผู้ป่วยได้ถูกคัดออกจาก การศึกษาเมื่อแพทย์เปลี่ยนแปลงการวินิจฉัยว่า ไม่เป็นวัณโรคหรือหยุดการให้ยาต้านวัณโรค และมีข้อมูลในแฟ้มประวัติผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกรวมกันเป็นระยะเวลาน้อยกว่า 2 เดือน หลังจากนั้นผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อศึกษา ได้ถูกจำแนกออกเป็น 2 กลุ่ม คือ (1) กลุ่มศึกษา (cases) ซึ่งเป็นผู้ป่วยในที่เป็นวัณโรคที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค และ (2) กลุ่มควบคุม (controls) ซึ่งเป็นผู้ป่วยในที่เป็นวัณโรคที่ไม่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค โดยคัดเลือกผู้ป่วยกลุ่มควบคุม 4 รายต่อผู้ป่วยกลุ่มศึกษา 1 ราย

เกณฑ์การวินิจฉัยการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (12)

การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในการวิจัยนี้หมายถึง การที่ผู้ป่วยมีระดับของ AST (serum aspartate aminotransferase) และ/หรือ ALT (serum alanine aminotransferase) มากกว่า 120 IU/L หรือมีระดับของ total bilirubin เพิ่มขึ้นมากกว่า 1.5 mg/dL และระดับของ AST, ALT และ total bilirubin ลดลงเมื่อหยุดให้ยาต้านวัณโรค หรือหากรับประทานยาอื่นร่วมด้วยและเมื่อหยุดยาอื่นที่สงสัยว่าจะทำให้เกิดพิษต่อตับแล้วไม่มีการเปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มขึ้นของค่าเหล่านี้ ผู้ป่วยต้องไม่มีโรคต่อไปนี้ร่วมด้วย (14) ได้แก่ โรคตับอักเสบจากไวรัสชนิดเฉียบพลัน หรือเรื้อรัง (acute or chronic viral hepatitis) โรคตับแข็ง (cirrhosis)

โรคทางเดินอาหาร (gastrointestinal diseases) และโรคไตหรือโรคหัวใจ (renal or cardiac diseases)

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัยและการรวบรวมข้อมูล

1. คัดกรองผู้ป่วยในที่ได้รับยาต้านวัณโรค โดยสืบค้นเลขที่โรงพยาบาล (HN: hospital number) ช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2541 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2543 จากโปรแกรมคอมพิวเตอร์แผนกเวชระเบียนและสถิติโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เลือกใช้ ICD-10 (international classification of diseases and related health problems tenth revision) หมวด A15, A16, A17, A18 และ A19

2. คัดผู้ป่วยเพื่อศึกษา โดยค้นข้อมูลผู้ป่วยจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยใน และเวชระเบียนข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลการใช้ยา และค่า LFT ถูกบันทึกลงในแบบบันทึกประวัติผู้ป่วย

3. คัดแยกผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค โดยค้นข้อมูลผู้ป่วยจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยในบันทึกค่า LFT ผลการเกิดพิษต่อตับจากยา และอื่นๆ ในแบบบันทึกการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

4. คัดเลือกผู้ป่วยกลุ่มควบคุม จากรายชื่อผู้ป่วยที่อยู่ก่อนและหลังผู้ป่วยกลุ่มศึกษา อย่างละ 2 ราย

5. ติดตามพิษต่อตับจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอก ในผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม โดยค้นข้อมูลผู้ป่วยจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอก บันทึกผลการเกิดพิษต่อตับจากยาและข้อมูลอื่น เช่น ผลการรักษาวัณโรคในแบบบันทึกประวัติผู้ป่วยที่เข้าต้านวัณโรค และแบบบันทึกการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้ถูกวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม SPSS for window version 10.0 ในหัวข้อต่าง ๆ ดังนี้

1. อัตราการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยในที่เป็นวัณโรค คิดเป็นร้อยละ คำนวณเปรียบเทียบผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยากับจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาวัณโรคทั้งหมด ในช่วงเวลาที่กำหนด และแสดงผลข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยา เช่น เพศ อายุ ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ เป็นค่าความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2. เปรียบเทียบผลของปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เช่น ระดับอายุ ภาวะโรคเดิม ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี โดยใช้ค่า odds ratio (OR) ร่วมกับค่า 95 %CI (confidence interval) ของ OR และ สถิติทดสอบไคสแควร์ (chi-square test) มีการกำหนดค่าระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติ α เท่ากับ 0.05 ส่วนการพิจารณาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคอย่างมีนัยสำคัญใช้ค่าสถิติของการทดสอบไคสแควร์ที่มีระดับนัยสำคัญน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.05 โดยค่า 95 %CI ของ OR ต้องไม่มีค่าผ่าน 1 ในกรณีที่ค่าสถิติการทดสอบไคสแควร์ขัดแย้งกับค่า 95 %CI ของ OR จะใช้ค่า 95 %CI ของ OR พิจารณาเป็นหลัก

ผลการวิจัย

ข้อมูลการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

การดำเนินงานเก็บข้อมูลการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยในวัณโรค ช่วงระยะเวลา 3 ปี มีผู้ป่วยที่สืบค้นจาก ICD-10 จำนวน 1,133 ราย แต่สามารถค้นหาแฟ้มประวัติผู้ป่วยในได้ 1,062 ราย (ร้อยละ 93.7) และไม่สามารถค้นหาได้จำนวน 71 ราย (ร้อยละ 6.3) จากผู้ป่วย 1,062 รายที่สามารถค้นแฟ้มประวัติได้ มี 664 ราย (ร้อยละ 62.5) ที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อศึกษา และที่เหลือจำนวน 398 ราย (ร้อยละ 37.5) ถูกคัดออกจากการศึกษา และมี 61 ราย คิดเป็นอัตราร้อยละ 9.2 เกิดพิษต่อตับตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ แสดงดังตารางที่ 1

ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค 61 ราย มีอายุมีอายุเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) 48.3 ± 20.7 ปี น้ำหนักเฉลี่ย \pm SD 43.7 ± 15.6 กิโลกรัม ระยะเวลานอนโรงพยาบาลเฉลี่ย \pm SD 28.9 ± 39.6 วัน (ค่ามัธยฐาน 42 วัน ค่าพิสัย 2 - 199 วัน) ระยะเวลาในการเกิดพิษต่อตับเฉลี่ย \pm SD 20.92 ± 18.51 วัน (ค่ามัธยฐาน 22 วัน ค่าพิสัย 5 - 90 วัน) เป็นเพศชาย 42 ราย (ร้อยละ 68.9) เป็นเพศหญิง 19 ราย (ร้อยละ 31.1) พบเป็นวัณโรคปอด 36 ราย (ร้อยละ 59) มี 25 ราย (ร้อยละ 41.0) เป็นวัณโรคนอกปอด และพบว่าการให้ยาต้านวัณโรคก่อนการเกิดพิษต่อตับ ที่ประกอบด้วยสูตรยา 4 ชนิด คือ HRZE มีการสั่งใช้มากที่สุด 49 ราย (ร้อยละ 80.5)

ตารางที่ 1. การคัดเลือกผู้ป่วย และอัตราการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

การคัดเลือกผู้ป่วย	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ผู้ป่วยจากการสืบค้น ICD-10	1,133	100.0
▪ ไม่พบแฟ้มประวัติผู้ป่วยใน	71	6.3
▪ พบแฟ้มประวัติผู้ป่วยใน	1,062	93.7
- คัดออกจากการศึกษา	398	37.5
- คัดเลือกเข้าเพื่อศึกษา	664	62.5
ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคตามเกณฑ์ที่กำหนด	61	9.2

การติดตามผลการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ระยะเวลาที่ค่าการทำงานของตับกลับเป็นปกติหลังจากหยุดใช้ยาต้านวัณโรค มีค่าเฉลี่ยของวัน \pm SD 18.7 ± 14.1 วัน โดยมีระยะเวลาที่ค่าการทำงานของตับกลับเป็นปกติ อยู่ในช่วง 17 ถึง 54 วัน ขณะที่ผู้ป่วยซึ่งไม่มีการหยุดยามีระยะเวลาเฉลี่ยสูงกว่าเป็น 44.8 ± 50.3 วัน และระยะเวลาที่ค่าการทำงานของตับกลับเป็นปกติอยู่ในช่วง 6 ถึง 140 วัน

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มศึกษาซึ่งเป็นผู้ป่วยในวัณโรคที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค กับกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นผู้ป่วยในวัณโรคที่ไม่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค จำนวน 244 ราย พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค มี 6 ปัจจัยที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยเหล่านี้ ได้แก่ การมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี การมีระดับ albumin ต่ำกว่า 3.5 g/L การใช้ยาอื่นร่วมมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ชนิดที่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับ การมีโรคเรื้อรังอื่น ๆ ร่วมมากกว่าหรือเท่ากับ 2 โรค และการได้ยา rifampicin และ pyrazinamide เกินขนาดที่แนะนำของกระทรวงสาธารณสุข ตารางที่ 2 แสดงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

เมื่อนำเอาปัจจัยเสี่ยงทั้ง 6 ปัจจัยข้างต้นที่มีผลแตกต่างกันทางสถิติมารวมกัน และคำนวณหาค่าความเสี่ยงของการเกิดพิษ

ต่อตับจากยาต้านวัณโรค พบว่าผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงร่วมตั้งแต่ 3 ปัจจัยขึ้นไป มีโอกาสทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงเพิ่มเป็น 7.3 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง ในขณะที่ถ้ามีปัจจัยเสี่ยงร่วมตั้งแต่ 4 ปัจจัยขึ้นไปทำให้มีความเสี่ยงเพิ่มสูงขึ้นเป็น 15.3 เท่า ตารางที่ 3 แสดงผลของปัจจัยเสี่ยงร่วมต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

วิจารณ์และสรุปผลการวิจัย

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มี 6 ปัจจัย ได้แก่ การมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี การมีระดับ albumin ต่ำกว่า 3.5 g/L การได้ยาที่มีรายงานความเป็นพิษต่อตับร่วมด้วยตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไป การมีโรคเรื้อรังตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป การได้รับยา rifampicin หรือ pyrazinamide เกินขนาดที่กำหนดตามคำแนะนำของกระทรวงสาธารณสุข พบว่าผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยาต้านวัณโรคมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาได้ไม่เท่ากัน ทั้งนี้ขึ้นกับปัจจัยเสี่ยงและปัจจัยเสี่ยงร่วมที่ผู้ป่วยมี ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ควรที่จะประเมินปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ร่วมกับติดตามผลการเกิดพิษต่อตับ และอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ขณะที่มีการใช้ยาโดยเฉพาะในช่วงเดือนแรกของการรักษา ซึ่งสามารถติดตามได้จากอาการทางคลินิกและผลการตรวจค่าการทำงานของตับเป็นระยะ ควรมีการตรวจวัดค่าการทำงานของตับในผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยาต้านวัณโรคทุกราย เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับการติดตามปัญหาการเกิดพิษต่อตับและควรมีการตรวจเป็นระยะในช่วง 1-2 เดือนแรกของการใช้ยา ผู้ป่วยบางรายที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อ

ตารางที่ 2. ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ปัจจัยเสี่ยง	กลุ่มผู้ป่วย		ค่าสถิติ	
	กลุ่มศึกษา	กลุ่มควบคุม	ค่าทดสอบ โคสแควร์	Odds Ratio (OR) (95% CI)
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)		
อายุ \geq 35 ปี	47 (77.7)	104 (43.0)	8.27*	2.5** (1.33-4.85)
เพศหญิง	19 (31.1)	71 (29.0)	0.10	1.1 (0.60-2.00)
การดื่มแอลกอฮอล์	13 (27.7)	44 (26.0)	0.05	1.1 (0.53-2.24)
การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี	20 (42.6)	87 (44.2)	0.04	0.94 (0.49-1.78)
การมี albumin < 3.5 g/L	12 (75.0)	97 (72.4)	4.24*	3.1** (1.01-9.22)
การใช้ยาอื่นที่มีรายงานพิษต่อ ตับรวม \geq 1 ชนิด ^a	45 (73.8)	138 (56.6)	6.03*	2.2** (1.16-4.03)
การมีโรคเรื้อรังอื่น ๆ รวม \geq 2 โรค ^b	11 (22.5)	21 (10.6)	4.89*	2.4** (1.09-5.48)
การได้ยาเกินขนาดแนะนำ				
- isoniazid	4 (7.5)	5 (2.2)	3.82*	3.5 (0.92-13.74)
- rifampicin	17 (33.3)	44 (19.8)	4.37*	2.0** (1.04-3.95)
- pyrazinamide	4 (9.1)	5 (2.4)	4.68*	4.0** (1.04-15.71)

หมายเหตุ

^a = cotrimoxazole, cefoperazone, ceftriazone, ciprofloxacin, fluconazole, ketoconazole, ranitidine^b = diabetes mellitus, HIV infection* = $p \leq 0.05$

** = ค่า OR มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 3. ผลของปัจจัยเสี่ยงร่วมต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ปัจจัยเสี่ยงร่วม	กลุ่มผู้ป่วย		ค่าสถิติ	
	กลุ่มศึกษา	กลุ่มควบคุม	ค่าทดสอบ โคสแควร์	OR (95% CI)
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)		
มี 1 ปัจจัยเสี่ยงขึ้นไป	59 (96.7)	221 (90.6)	2.45	3.1 (0.70-13.40)
มี 2 ปัจจัยเสี่ยงขึ้นไป	43 (95.6)	128 (84.8)	3.62*	3.9 (0.87-17.1)
มี 3 ปัจจัยเสี่ยงขึ้นไป	21 (87.5)	33 (58.9)	7.90*	7.3** (1.56-34.31)
มี 4 ปัจจัยเสี่ยงขึ้นไป	4 (66.7)	3 (11.5)	8.67**	15.3** (1.92-122.80)

หมายเหตุ

* = $p \leq 0.05$

** = ค่า OR มีนัยสำคัญทางสถิติ

การเกิดพิษต่อตับ เช่น มีประวัติตับอักเสบ หรือมีการทำงานของตับบกพร่อง อาจต้องมีการตรวจซ้ำทุก 1-2 อาทิตย์

ควรมีการปรับขนาดการใช้ของ pyrazinamide ให้ลดลงตามคำแนะนำของกระทรวงสาธารณสุข (17) เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ต่อตับส่วนใหญ่ขึ้นกับขนาดยา โดยขนาดที่เหมาะสมและทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อตับต่ำที่สุด คือ 25-30 mg/kg ดังนั้น ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักต่ำกว่า 40 kg ควรได้ 1,000 mg/day ขณะที่น้ำหนัก 40-50 และ มากกว่า 50 kg ควรได้ 1,250 และ 1,500 mg/day ตามลำดับ การป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค โดยการให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วยจากบุคลากรทางการแพทย์ โดยเฉพาะเภสัชกรเกี่ยวกับวิธีการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์ต่อตับและแนวทางการปฏิบัติ อาจทำให้อัตราการเกิดพิษต่อตับลดลงได้ นอกจากนี้แล้วบทบาทของเภสัชกรด้านอื่นๆ เช่น การติดตามผลการใช้ยา และการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาสามารถช่วยจำแนกผู้ป่วยที่อาจเกิดพิษต่อตับจากยา เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดปัญหาเกิดขึ้นหรือช่วยบรรเทาอาการพิษที่เกิดรวมทั้งทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. J. Ali. Hepatotoxicity effects of antituberculosis therapy: A practical approach to a tricky management problem. *Postgrad. Med.* **99**: 217-220, 230-231, 235-236 (1996).
2. M. Zierski and E. Bek. Side-effects of drug regimen used in short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis: A controlled clinical study. *Tubercle.* **61**: 41-49 (1980).
3. T. Schaberg, K. Rebhan, and H. Lode. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur. Respir. J.* **9**: 2026-2030 (1996).
4. W. M. Wong, P. C. Wu, M. F. Yuen, C. C. Cheng, W. W. Yew, P. C. Wong, C. M. Tam, C. C. Leung, and C. L. Lai. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis-B infection. *Hepatology* **31**: 201-206 (2000).
5. M. Dossing, J. T. R. Wilcke, D. S. Askgard, and B. Nybo. Liver injury during antituberculosis treatment: An 11 year study. *Tubercle. and Lung Dis.* **77**: 335-340 (1996).
6. J. Singh, P. K. Garg, and R. K. Tandon. Hepatotoxicity therapy: Clinical profile and reintroduction of therapy. *J. Clin. Gastroenterol.* **22**: 211-214 (1996).
7. A. Kumar, P. K. Misra, R. Methotra, Y. C. Govil, and G. S. Rana. Hepatotoxicity of rifampicin and isoniazid: It is all drug-induced hepatitis?. *Am. Rev. Respir. Dis.* **143**: 1350-1352 (1991).
8. M. A. Steel, R. F. Burk, and R. M. Des Prez. Toxicity hepatitis with isoniazid and rifampicin: A meta-analysis. *Chest* **99**: 465-471 (1991).
9. M. A. Steel and R. M. DesPrez. The role of pyrazinamide in tuberculosis chemotherapy. *Chest* **94**: 845-850 (1998).
10. L. P. Ormerod. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Thorax* **51**: 111-113 (1996).
11. ศูนย์ติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา กองวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. *Spontaneous report of adverse drug reaction 1996*. โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, กรุงเทพมหานคร, 2541.
12. J. R. Ungo, D. Jones, D. Ashkara, E. S. Hollender, D. Bernstein, A. P. Albanese, and A. E. Pitchenik. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: The role of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **157**: 1871-1876 (1998).
13. P. V. D. Brande, W. V. Steenberg, G. Vervoort, and M. Dermedts. Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampicin in pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **152**: 1705-1708 (1995).
14. J. N. Pane, S. P. N. Singh, G. C. Khilnani, S. Khilnani, and R. K. Tandon. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: A case-control study. *Thorax* **51**: 132-136 (1996).
15. L. A. Ozick, L. Jacob, G. M. Comer, T. P. Lee, J. Ben-Zvi, S. S. Donelson, and C. P. Felton. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampicin in inner-city AIDS patients. *Am. J. Gastroenterol.* **90**: 1978-1980 (1995).

16. J. C. Wu, S. D. Lee, P. F. Yeh, C. Y. Chan, Y. J. Wang, Y. S. Huang, Y. T. Tsai, P. Y. Lee, L. P. Ting, and K. J. Lo. Isoniazid-rifampin-induced hepatitis in hepatitis B carriers. *Gastroenterology* **98**: 502-504 (1990).
17. กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ. โรงพิมพ์ชุมนุมชนสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, กรุงเทพมหานคร, 2542.