ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยโรงพยาบาลทุ่งสง

สิมิลัน คีรีศรี
กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลทุ่งสง จังหวัดนครศรีธรรมราช

บทคัดย่อ

บทนำ: พิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคเป็นภาวะแทรกซ้อนสำคัญที่ทำให้การรักษาวัณโรคต้องหยุดชะงัก ส่งผลให้ความสำเร็จในการรักษาวัณโรคลดลงและยังเพิ่มอัตราตายในผู้ป่วยวัณโรค

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค และผลกระทบต่อผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

วิธีการศึกษา: การศึกษาเป็นแบบพรรณนาย้อนหลัง ศึกษาผู้ป่วยทุกรายที่ขึ้นทะเบียนรับยาต้านวัณโรค ในคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลทุ่งสง จังหวัดนครศรีธรรมราช ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2562 ถึง 31 ธันวาคม 2563

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยจำนวน 272 จาก 336 ราย (ร้อยละ 80.9) มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ โดยพบ 26 ราย คิดเป็นอัตราร้อยละ 9.6 เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค โดยพบว่าผู้ป่วยดังกล่าวมีอัตราการเสียชีวิตสูงร้อยละ 30.8 (p-value<0.001) การวิเคราะห์แบบ univariate analysis พบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ เพศหญิง น้ำหนักตัวน้อย ระดับอัลบูมินต่ำ ความดันโลหิตสูงและไตวายเรื้อรัง และเมื่อวิเคราะห์แบบ multivariate analysis พบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคที่ยังคงมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระดับอัลบูมินต่ำ (aOR, 0.37; 95%CI, 0.18-0.77, [p-value=0.007]) และไตวายเรื้อรัง (aOR, 6.31; 95%CI, 1.47-27.13, [p-value=0.013])

สรุป: อัตราการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคร้อยละ 9.6 โดยผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีอัตราการเสียชีวิตสูง ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะพิษต่อตับ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมินต่ำและไตวายเรื้อรัง ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ควรพิจารณาประเมินค่าการทำงานของตับและไตก่อนเริ่มยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยทุกราย รวมทั้งควรมีการติดตามอาการแสดงของภาวะพิษต่อตับและค่าการทำงานของตับเป็นระยะ ๆ ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง เพื่อลดความรุนแรงของภาวะพิษต่อตับและลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยวัณโรคต่อไป

คำสำคัญ: พิษต่อตับ ยาต้านวัณโรค วัณโรค

Risk Factors of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity in Thungsong Hospital

Similan Kirisri

Department of internal medicine, Thungsong Hospital, Nakhon Si Thammarat Province

Abstract

Background: Anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity is an important adverse side effect which may limit the adherence and hence leads to treatment failure and high mortality.

Objectives: To evaluate the incidence, risk factors and outcomes of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity.

Method: Retrospective case-control study was conducted from January 2019 to December 2020 in Thungsong hospital, Nakhon Si Thammarat Province, Thailand. Univariate and multivariate Cox regression analysis were used to analyze for independent risk factors of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity.

Results: A total of 272 patients were included. The incidence of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity was 9.6% (26 patients). The mortality among patients with hepatotoxicity were 30.8% (p-value<0.001). In univariate analysis, female sex, low body weight, low serum albumin, hypertension and chronic kidney disease were significantly associated with anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. In multivariate analysis, low serum albumin (aOR, 0.37; 95%CI, 0.18-0.77, [p-value=0.007]) and chronic kidney disease (aOR, 6.31; 95%CI, 1.47-27.13, [p-value=0.013]) remained significantly associated with anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity.

Conclusion: The Incidence of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity was 9.6%. The mortality was relatively high among tuberculosis patients with hepatoxicity. Thus, the liver and renal function test should be performed before treatment and regularly monitored to reduce the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity.

Keywords: Anti-tuberculosis drugs, hepatotoxicity, tuberculosis

บทนำ

การรักษาวัณโรคด้วยสูตรยามาตรฐานระยะสั้นที่ใช้ในปัจจุบัน[1, 2, 3] (standard short-course; SSC) เป็นยาที่ได้รับการยอมรับว่ามีประสิทธิภาพและประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคให้หายได้เกือบ 100% หากผู้ป่วยได้รับการกำกับการรักษาแบบ directly observed treatment (DOT) เป็นระยะเวลาต่อเนื่อง สูตรยามาตรฐานระยะสั้นประกอบด้วยยาต้านวัณโรคแนวที่หนึ่ง (first-line anti-tuberculosis drugs) ชนิดรับประทาน 4 ขนาน ได้แก่ Isoniazid (H), Rifampicin (R), Pyrazinamide (Z) และ Ethambutol (E) โดยการรักษาในระยะเข้มข้น (intensive phase) จำเป็นต้องใช้ยาอย่างน้อย 3 ขนานที่ออกฤทธิ์แตกต่างกัน เพื่อกำจัดเชื้อวัณโรคให้มีปริมาณลดลงเร็วที่สุด และลดการแพร่กระจายของเชื้อ หลังจากนั้นในระยะต่อเนื่องของการรักษา (continuation phase) จะใช้ยาอย่างน้อย 2 ขนาน เพื่อฆ่าเชื้อวัณโรคให้เหลือน้อยที่สุด เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ โดยสูตรยามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยใหม่ที่เชื้อไวต่อยา (new patient regimen with drug susceptible) ที่ยังไม่เคยรักษา หรือ เคยรักษามาไม่เกิน 1 เดือน ที่องค์การอนามัยโลก ปี พ.ศ. 2560 แนะนำ คือ 2HRZE/4HR

ในประเทศไทยมีข้อมูลจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคระหว่างปี พ.ศ. 2558-2562 คิดเป็นร้อยละ 2.07-2.41[4] โดยมีการศึกษาพบว่าการใช้ยา Isoniazid, Rifampicin และ Pyrazinamide เป็นความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับ (hepatotoxicity) ซึ่งจัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ โดยพบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคตั้งแต่ร้อยละ 2 ถึง ร้อยละ 28[5-16] ทั้งนี้ขึ้นกับนิยามของภาวะพิษต่อตับและลักษณะประชากรที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา โดยนิยามการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคตามแนวทางของกองวัณโรค กรมควบคุมโรค[1] ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ alanine aminotransaminase (ALT) หรือ aspartate aminotransaminase (AST) มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ (upper limit of normal range) ร่วมกับมีอาการผิดปกติ (คลื่นไส้, อาเจียน, ปวดท้อง, ตาตัวเหลือง, อ่อนเพลีย) หรือผู้ป่วยที่ไม่มีอาการผิดปกติแต่ตรวจพบเอนไซม์ ALT หรือ AST มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติ หรือมีค่า total bilirubin (TB) มากกว่า 1.5 mg/dL จากการศึกษาก่อนหน้าพบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ ได้แก่ ผู้ป่วยอายุมาก[5, 8-11, 13, 16] เพศหญิง[5, 9, 10] น้ำหนักตัวน้อยหรือภาวะทุพโภชนาการ[9-11, 17-19] การดื่มแอลกอฮอล์เรื้อรัง[5, 9, 11, 15] การมีโรคเรื้อรังอื่น ๆ ร่วม เช่น โรคตับเรื้อรัง[11] เอชไอวี[5, 9, 12] การใช้ยาบางชนิดร่วมด้วย[6, 12, 15]

ทั้งนี้ภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคเป็นอาการไม่พึงประสงค์สำคัญที่ทำให้การรักษาวัณโรคต้องหยุดชะงักลง เสี่ยงต่อการเกิดเชื้อวัณโรคดื้อยา การรักษาล้มเหลวมากขึ้น และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต[14-15] โดยนิยามผู้ป่วยวัณโรคเสียชีวิตของกองวัณโรค กรมควบคุมโรค[1] ได้แก่ ผู้ป่วยวัณโรคที่เสียชีวิตด้วยสาเหตุใด ๆ ระหว่างการรักษา

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค
2. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

3. เพื่อศึกษาผลกระทบต่อผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

วัสดุและวิธีการ

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาวิจัยจากข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective case-control study) จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยอิเล็กทรอนิกส์ โดยการศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลทุ่งสง อำเภอทุ่งสง จังหวัดนครศรีธรรมราช ตามเอกสารรับรองเลขที่ REC-TH004/2021 ลงวันที่ 1 มิถุนายน 2564

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ใช้ในการศึกษาคือ เวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ผ่านโปรแกรม HosXp version 3 ของผู้ป่วยทุกรายที่ขึ้นทะเบียนรับยาต้านวัณโรคในคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลทุ่งสง จังหวัดนครศรีธรรมราช ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2562 ถึง 31 ธันวาคม 2563 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria)

1) ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้ขึ้นทะเบียนรับยาต้านวัณโรคแนวที่หนึ่ง (first-line anti-tuberculosis drugs)

2) ผู้ป่วยต้องได้รับยาต้านวัณโรคติดต่อกันอย่างน้อย 7 วัน

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

1) แพทย์เปลี่ยนการวินิจฉัยว่าไม่เป็นวัณโรคหรือหยุดยาต้านวัณโรค

2) ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคตับอักเสบ หรือมีค่าการทำงานของตับผิดปกติตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านวัณโรค

3) ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในเวชระเบียนเป็นระยะเวลาน้อยกว่า 2 เดือน

4) ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคสูตรอื่นนอกเหนือไปจากสูตรยาต้านวัณโรคแนวที่หนึ่ง (first-line anti-tuberculosis drugs) เช่น ยาต้านวัณโรคสูตรดื้อยา

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. เวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ผ่านโปรแกรม HosXp version 3 ของโรงพยาบาลทุ่งสง จังหวัดนครศรีธรรมราช ในการค้นหาผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาต้านวัณโรคในช่วงเวลาที่กำหนด
2. ใช้เกณฑ์การคัดเข้า การคัดออกที่กำหนดเพื่อรวบรวมประชากรกลุ่มตัวอย่าง
3. รวบรวมข้อมูลและบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูลเพื่อนำไปวิเคราะห์ต่อไป

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้ถูกวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม IBM SPSS Statistics 21 ในหัวข้อต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

1) อัตราการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค คิดเป็นร้อยละ คำนวณเปรียบเทียบผู้ที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคกับจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคทั้งหมดในช่วงเวลาที่กำหนด และแสดงผลข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ น้ำหนัก โรคประจำตัว ระดับอัลบูมิน เป็นความถี่ ร้อยละ (percent) มัธยฐาน (median) ค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation: SD)

เว็บไซต์วิชาการ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

2) เปรียบเทียบผลของปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ และผลกระทบต่อผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค โดยใช้ odds ratio (OR) ร่วมกับค่า 95% CI (confidence interval) ของ OR และ Chi-square กำหนดความมีนัยสำคัญทางสถิติ p-value น้อยกว่า 0.05

3) วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคด้วยสถิติถดถอย univariate และ multivariate Cox regression analysis โดยคำนวนหา adjusted odd ratio (aOR) ของแต่ละปัจจัยเสี่ยง

ผลการศึกษา

จากการทบทวนเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ผ่านโปรแกรม HosXp version 3 ของโรงพยาบาลทุ่งสง จังหวัดนครศรีธรรมราช ในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2562 ถึง 31 ธันวาคม 2563 พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 336 ราย ที่ได้ขึ้นทะเบียนรับยาต้านวัณโรค โดยผู้ป่วย 64 ราย ถูกคัดออกจากการศึกษาเนื่องจาก 6 ราย มีอายุน้อยกว่า 18 ปี, 4 ราย ได้รับยาต้านวัณโรคสูตรดื้อยา, 12 ราย ได้รับยาต้านวัณโรคติดต่อกันน้อยกว่า 7 วัน, 12 ราย แพทย์เปลี่ยนการวินิจฉัยว่าไม่เป็นวัณโรค, 1 ราย มีข้อมูลในเวชระเบียนเป็นระยะเวลาน้อยกว่า 2 เดือน และ 29 ราย ไม่ได้รับการตรวจค่าการทำงานของตับก่อนเริ่มยาต้านวัณโรค ทำให้การศึกษาครั้งนี้มีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 272 ราย ลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างทั้ง 272 ราย (ตารางที่ 1) พบเป็นเพศชาย ร้อยละ 73.2 (199 ราย) อายุเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) 48±17 ปี ป่วยเป็นวัณโรคปอด ร้อยละ 81.6 (222 ราย) เป็นผู้ป่วยรายใหม่ร้อยละ 92.3 (251 ราย) มีโรคประจำตัวเป็นเอชไอวี, เบาหวาน และไตวายเรื้อรัง ร้อยละ 36.2 (38 ราย), ร้อยละ 39.0 (41 ราย) และร้อยละ 9.5 (10 ราย) ตามลำดับ และเกิดภาวะพิษต่อตับจากยาวัณโรค ร้อยละ 9.6 (26 ราย)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยวัณโรค (N=272)

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	199	73.2
หญิง	73	26.8
อายุ, mean±SD (ปี)	48±17 (min 18, max 95)	
ชนิดของวัณโรค		
วัณโรคปอด	222	81.6
วัณโรคนอกปอด	38	14.0
วัณโรคแพร่กระจาย	12	4.4

โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
ประเภทผู้ป่วย		
ผู้ป่วยใหม่ (New)	251	92.3
ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ (Relapse)	21	7.7
โรคประจำตัว		
ไม่มีโรคประจำตัว	167	61.4
มีโรคประจำตัว	105	38.6
ชนิดโรคประจำตัว (n=105)		
เอชไอวี	38	36.2
ความดันโลหิตสูง	29	27.6
เบาหวาน	41	39.0
ไตเรื้อรัง	10	9.5
ภาวะพิษต่อตับ		
เกิดภาวะตับอักเสบ	26	9.6
ไม่เกิดภาวะตับอักเสบ	246	90.4

เปรียบเทียบปัจจัยข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างระหว่างกลุ่มที่เกิดพิษต่อตับกับไม่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (ตารางที่ 2) พบว่าส่วนใหญ่ของทั้งสองกลุ่มเป็นเพศชาย กลุ่มที่เกิดพิษต่อตับมีน้ำหนักตัวเฉลี่ยน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.023) ระดับอัลบูมินเฉลี่ยในกลุ่มที่เกิดพิษต่อตับต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อตับ (p=0.004) และพบผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังในกลุ่มที่เกิดพิษต่อตับมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.009)

โดยพบว่าสูตรยาต้านวัณโรคที่มีการสั่งใช้มากที่สุดก่อนการเกิดพิษต่อตับ คือ HRZE โดยมีการสั่งใช้ร้อยละ 88.5 (23 ราย) ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มยาต้านวัณโรคจนเกิดพิษต่อตับเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) 27±31 วัน ค่ามัธยฐานที่ 17 วัน (อยู่ในช่วง 7 ถึง 155 วัน) มีผู้ป่วยร้อยละ 84.6 (22 ราย) ที่มีค่าการทำงานของตับกลับเป็นปกติหลังจากหยุดใช้ยาต้านวัณโรค โดยมีระยะเวลาที่ค่าการทำงานของตับกลับเป็นปกติเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) 18±11 วัน ค่ามัธยฐานที่ 15 วัน (อยู่ในช่วง 5 ถึง 48 วัน)

เว็บไซต์วิชาการ
โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบปัจจัยข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างระหว่างกลุ่มที่เกิดพิษต่อตับกับไม่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (N=272)

ข้อมูล	กลุ่มเกิดพิษต่อตับ (n=26)		กลุ่มไม่เกิดพิษต่อตับ (n=246)		P-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
เพศ					
ชาย	14	53.8	185	75.2	0.019*
หญิง	12	46.2	61	24.8	-
อายุ, mean±SD (ปี)	53±16		47±17		0.125
น้ำหนัก, mean±SD (กิโลกรัม)	46.9±10		52.7±10.3		0.023*
Serum albumin, mean±SD (g/L)	3.05±0.69		3.49±0.60		0.004*
โรคประจำตัว					
เอชไอวี					
มี	7	26.9	31	12.6	0.068*
ไม่มี	19	73.1	215	87.4	-
ความดันโลหิตสูง					
มี	6	23.1	23	9.3	0.043*
ไม่มี	20	76.9	223	90.7	-
เบาหวาน					
มี	0	0	41	16.7	0.019*
ไม่มี	26	100	205	83.3	-
ไตวายเรื้อรัง					
มี	4	15.4	6	2.4	0.009*
ไม่มี	22	84.6	240	97.6	-
อวัยวะติดเชื้อ					
วัณโรคปอด	19	73.1	203	82.5	0.284
วัณโรคนอกปอด	7	26.9	43	17.5	-

***p-value น้อยกว่า 0.05**

การวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค พบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ เพศหญิง น้ำหนักตัวน้อย ระดับอัลบูมินต่ำ ความดันโลหิตสูง และไตวายเรื้อรัง และเมื่อนำปัจจัยเสี่ยง 4 ปัจจัย (เพศหญิง

เว็บไซต์วิชาการ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

น้ำหนักตัวน้อย ระดับอัลบูมินต่ำ ไตวายเรื้อรัง) ไปวิเคราะห์แบบ multivariate analysis พบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคที่ยังคงมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระดับอัลบูมินต่ำและไตวายเรื้อรัง กล่าวคือ ระดับอัลบูมินในเลือดที่เพิ่มขึ้นเป็นปัจจัยป้องกันการเกิดภาวะพิษต่อตับยาต้านวัณโรค (aOR, 0.37; 95%CI, 0.18-0.77, [p-value=0.007]) ผู้ป่วยที่เป็นโรคไตวายเรื้อรังมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคไตวายเรื้อรัง 6.31 เท่า (aOR, 6.31; 95%CI, 1.47-27.13, [p-value = 0.013]) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (N=272)

ปัจจัยเสี่ยง	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95%CI)	P-value	aOR (95%CI)	P-value
เพศหญิง	2.60 (1.14-5.92)	0.023*	2.31 (0.93-5.71)	0.071
อายุ (per year)	1.02 (0.99-1.04)	0.127	-	-
น้ำหนัก (per kilogram)	0.95 (0.91-0.99)	0.024*	0.98 (0.93-1.03)	0.350
ระดับอัลบูมิน (per unit)	0.33 (0.17-0.63)	0.001*	**0.37 (0.18-0.77)**	**0.007***
วัณโรคนอกปอด (Extrapulmonary TB)	1.74 (0.69-4.40)	0.232	-	-
ความดันโลหิตสูง	2.91 (1.06-7.97)	0.038*	-	-
เบาหวาน	0 (0)	0.998	-	-
ไตเรื้อรัง	7.27 (1.91-27.73)	0.004*	**6.31 (1.47-27.13)**	**0.013***
เอชไอวี	2.56 (0.99-6.57)	0.052	-	-

***p-value น้อยกว่า 0.05, aOR = Adjusted Odds Ratio**

จากการเปรียบเทียบผลกระทบที่เกิดขึ้นระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษและไม่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (ตารางที่ 4) พบว่าร้อยละการรักษาหาย/ครบ ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.001) และพบว่าอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.001)

ตารางที่ 4 ผลกระทบต่อผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ผล	กลุ่มเกิดพิษต่อตับ (n=26)		กลุ่มไม่เกิดพิษต่อตับ (n=246)		P-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
รักษาหาย/ครบ	16	61.5	222	90.2	<0.001*
เสียชีวิต	8	30.8	15	6.1	<0.001*

***p-value น้อยกว่า 0.05**

วิจารณ์

การศึกษานี้พบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (independent risk factors) ได้แก่ เพศหญิง น้ำหนักตัวน้อย ระดับอัลบูมินต่ำ ความดันโลหิตสูงและไตวายเรื้อรัง และเมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบ multivariate analysis พบว่า ระดับอัลบูมินในเลือดที่เพิ่มขึ้นเป็นปัจจัยป้องกันการเกิดภาวะพิษต่อตับยาต้านวัณโรค aOR 0.37 (p-value=0.007) และผู้ป่วยที่เป็นโรคไตวายเรื้อรังมีโอกาสเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นโรคไตวายเรื้อรัง 6.31 เท่า (p-value=0.013) สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่าภาวะทุพโภชนาการเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค[9-11, 17-19] โดยการศึกษาของ Buchanan N, et al[17] พบว่าผู้ป่วย protein energy malnutrition จะมีเมทาบอลิซึมของยาผ่านทาง acetylation pathways ที่เปลี่ยนแปลงไป ซึ่งอาจส่งผลให้เพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค นอกจากนี้การศึกษาของ Singh J, et al[18] พบว่าผู้ป่วยทุพโภชนาการได้รับยาต้านวัณโรคในขนาดที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะทุพโภชนาการอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการสั่งจ่ายยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยทุพโภชนาการจึงจำเป็นต้องระมัดระวังและตรวจสอบขนาดของยาต้านวัณโรคให้เหมาะสมเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ โดยการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะไตวายเรื้อรังกับการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ซึ่งจำเป็นต้องศึกษาในรายละเอียดเพิ่มเติมต่อไป

งานวิจัยนี้พบอัตราการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคร้อยละ 9.6 ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้าในประเทศไทยซึ่งพบร้อยละ 9.2[9] โดยการศึกษาในประเทศพัฒนาแล้วพบอัตราการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคต่ำกว่า เช่น สเปน[15] (ร้อยละ2.6) พบอุบัติการณ์สูงในประเทศตะวันออกกลาง เช่น อิหร่าน[7] (ร้อยละ 24.6) ปากีสถาน[6] (ร้อยละ 19.7) และพบร้อยละ 14 จากการศึกษาในประเทศอินเดีย[5] ทั้งนี้อัตราการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคมีความหลากหลาย เนื่องจากลักษณะการศึกษา นิยามของภาวะพิษต่อตับและลักษณะประชากรที่แตกต่างกัน

พิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคเป็นอาการไม่พึงประสงค์สำคัญที่ทำให้การรักษาวัณโรคต้องหยุดชะงักลง การศึกษานี้พบว่าผลการรักษาวัณโรคหาย/ครบในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษต่อตับต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบอัตราการเสียชีวิต

ร้อยละ 30.8 สูงกว่าการศึกษาก่อนหน้าที่พบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 2-28[14-15]

สรุป

จากงานวิจัยนี้พบอัตราการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคร้อยละ 9.6 โดยผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีอัตราการเสียชีวิตสูง ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะพิษต่อตับ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมินต่ำและไตวายเรื้อรัง ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ควรพิจารณาประเมินค่าการทำงานของตับและไตก่อนเริ่มยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยทุกราย รวมทั้งควรมีการติดตามอาการแสดงของภาวะพิษต่อตับและค่าการทำงานของตับเป็นระยะ ๆ ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง เพื่อลดความรุนแรงของภาวะพิษต่อตับและลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยวัณโรคต่อไป

ข้อเสนอแนะ

ควรศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคอื่น ๆ ได้แก่ การดื่มแอลกอฮอล์ การใช้ยาบางชนิดร่วมกับยาต้านวัณโรค และขนาดยาต้านวัณโรคที่ผู้ป่วยได้รับ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลระบบเวชระเบียนผู้ป่วย และทีมคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลทุ่งสง ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการเก็บรวบรวมข้อมูล จนงานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

เว็บไซต์วิชาการ

เอกสารอ้างอิง

1. Division of Tuberculosis. National tuberculosis control programme guideline, Thailand 2021. Bangkok: Division of Tuberculosis; 2021.

2. Pieamlarb Sangsayan. Clinical practice guideline (CPG) of tuberculosis treatment in Thailand. Nonthaburi: Division of Tuberculosis; 2018.

3. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th edition; 2010. (WHO/HTM/TB/2009.420). Available from: URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

4. Health Product Vigilance Center. Spontaneous reports of adverse drug reactions 2019. Bangkok: Food and drug administration; 2019. [cited 2021 Dec 27]; p.38. Available from: http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/News/uploads/hpvc_1_3_4_101019.pdf.

5. Subbalaxmi MVS, Soanker R, Lakshmi AV. Evaluation of risk factors for development of anti-tubercular therapy induced hepatotoxicity: a prospective study. Current Drug Safety 2020;15(3):198-204.

โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

6. Mahmood K, Hussain A, Lal Jairamani K, Talib A, Abbasi BU, Salkeen S. Hepatotoxicity with antituberculosis drugs: the risk factors. Pakistan journal of medical sciences 2007;23:33-8.

7. El Bouazzi O, Hammi S, Bourkadi JE, et al. First line anti-tuberculosis induced hepatotoxicity: incidence and risk factors, Pan African Medical Journal 2016;25:167.

8. Metanat M, Sharifi Mood B, Salehi M, Rakhshani M, Metanat S. Risk factors and pattern of changes in liver enzymes among the patients with anti-tuberculosis drug-induced hepatitis, Int J Infect 2015;2(2):e25753.

9. Krittiyanunt S, et al. Risk factors of antituberculosis drugs-induced hepatotoxicity in Thai patients. Thai J. Pharm. Sci 2002;26(3-4):121-8.

10. Jussi J. Saukkonen, David L. Cohn, Robert M. Jasmer et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med 2006;(174):935-52.

11. Fernandez-Villar A, Sopena B, Fernandez-Villar J, et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. Int. J. Tuberc. Lung Dis 2004;8:1499–505.

12. Pukenyte E, Lescure FX, Rey D, et al. Incidence of and risk factors for severe liver toxicity in HIV-infected patients on anti-tuberculosis treatment. Int. J. Tuberc. Lung Dis 2007;11:78–84.

13. Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Rasoolinejad M, Rezaie L, Etminani M. Anti-tuberculosis drugs related hepatotoxicity; incidence, risk factors, pattern of changes in liver enzymes and outcome. *J Pharm Sci* 2009;17(3):163-7.

14. Alma T, Martin J Boeree, Rob E Aarnoutse, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. J Gastroenterol Hepatol 2008 Feb; 23(2):192-202.

15. Tost JR, Vidal R, Diaz-Cabanela D, Jimenez A, Broquetas JM. Severe hepatotoxicity due to antituberculosis drugs in Spain. Int j tuberc lung dis 2005 May;9(5):534–40.

เอกสารอ้างอิง
โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

16. Molla Y, Wubetu M, Dessie B. Anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity and associated factors among tuberculosis patients at selected hospitals, Ethiopia. Hepat Med 2021;13:1-8.

17. Buchanan N, Eyberg C, David MD. Isoniazid pharmacokinetics in kwashiorkor. S Afr Med J 1979;56:299-300.

18. Singh J, Arora A, Garg PK, et al. Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors. Postgrad Med J 1995;71:359-62.

19. Nihal A, Nitin G, Kavitha S. Malnutrition as an important risk factor for drug-induced liver injury in patients on anti-tubercular therapy: an experience from a tertiary care center in South India. Drug Discoveries and Therapeutics 2020;14:3:135-8.

เว็บไซต์วิชาการ
โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช