

Original Article

นิพนธ์ต้นฉบับ

การพัฒนาแบบคัดกรองเพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านวัณโรค

บุษกร หาญวงศ์*
สุรศักดิ์ เกษมศิริ†

ปาริโมก เกิดจันทิก‡
อนันต์ ไชยกุลวัฒนา§

*กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลวารินชำราบ

†คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

‡สำนักงานควบคุมโรคติดต่อที่ 7 อุบลราชธานี

§คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

บทคัดย่อ

การรักษาวัณโรคโดยใช้สูตรระยะสั้นเป็นการรักษาที่ได้ผลดี แต่พบรายงานการเกิดพิษต่อตับซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับ ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับและพัฒนาแบบคัดกรองเพื่อประเมินความเสี่ยงการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรค ศึกษาแบบ 2-month prospective cohort study ในผู้ป่วยทุกรายที่รับการรักษาวัณโรคในโรงพยาบาล 5 แห่งในภาคอีสาน ตั้งแต่เดือนมีนาคม 2553 ถึงพฤษภาคม 2554 วิเคราะห์ข้อมูลแบบ bivariate และ multivariate analysis ด้วย stepwise logistic regression และหาค่าคะแนนที่เหมาะสมของแบบคัดกรองด้วย Receiver operating characteristic curve(ROC curve)

การศึกษาพบว่า ผู้เข้าร่วมการศึกษา 497 ราย เกิดพิษต่อตับ 77 ราย (15.49%) พบปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 6 ปัจจัย ได้แก่ อายุ 60 ปีขึ้นไป (OR 2.399, 95%CI 1.203,4.784) การติดเชื้อไวรัสเฮปไอวี (OR 3.778, 95%CI 1.606,8.888) ภาวะโลหิตจาง (OR 2.946, 95%CI 1.312,6.613) ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 18.5 kg/m² (OR 2.058, 95%CI 1.106,6.562) ระดับอัลบูมินน้อยกว่า 3.5 mg% (OR 3.593, 95%CI 1.967,3.828) ได้รับยาที่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับร่วม (OR 2.273, 95%CI 1.104, 4.680) แบบคัดกรองที่พัฒนาขึ้นมีระดับคะแนน 0 ถึง 24 คะแนน วิเคราะห์จุดตัดคะแนนเหมาะสมด้วย ROC curve พบว่าที่ 9 คะแนน ให้ค่าความไวร้อยละ 72.73, ความจำเพาะร้อยละ 79.29 บุคลากรทางการแพทย์สามารถใช้แบบคัดกรองนี้ประเมินผู้ป่วยก่อนเริ่มรับยาต้านวัณโรค โดยแนะนำผู้ป่วยที่ได้ 9 คะแนนขึ้นไป ควรได้รับการตรวจเอนไซม์ตับก่อนและหลังรับยาในช่วง 4 สัปดาห์แรก เพื่อเฝ้าระวังและป้องกันการเกิดพิษต่อตับที่รุนแรง

คำสำคัญ: พิษต่อตับ, ตับอักเสบ, แบบคัดกรอง, ยาต้านวัณโรค, ปัจจัยเสี่ยง

บทนำ

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ เป็นสาเหตุของการป่วยและการตายในหลาย

ประเทศทั่วโลก⁽¹⁾ แนวทางการรักษาวัณโรคในปัจจุบัน สำหรับผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรค จะให้การรักษาด้วยระบบยาระยะสั้นที่ได้ผลดีมาก หาก

ผู้ป่วยกินยาครบกำหนด ประกอบด้วยยาอย่างน้อย 4 ชนิด ได้แก่ isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol หรือ streptomycin⁽²⁾ อย่างไรก็ตาม ยาดังกล่าวสามารถก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้หลากหลาย และพิษต่อตับเป็นอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่พบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรค โดยการศึกษาที่ผ่านมาพบการเกิดพิษต่อตับร้อยละ 8 - 39 ในประเทศกำลังพัฒนา และร้อยละ 3-4 ในประเทศพัฒนาแล้ว⁽³⁾ ระยะเวลาในการเกิดพิษต่อตับมักเกิดภายใน 4-8 สัปดาห์ หลังเริ่มรับยาต้านวัณโรค⁽¹⁾ ความเป็นพิษต่อตับอาจพบเพียงการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ transaminase โดยไม่มีอาการ จนถึงระดับตับวายหรือ fulminant hepatitis^(1,4) ที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ โดยมีหลายการศึกษาที่หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการเกิดพิษต่อตับและพบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วย ได้แก่ ผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี^(5,6) ผู้ป่วยเพศหญิง⁽⁶⁾ ผู้ติดเชื้อเอชไอวี^(3,5,7-9) ผู้ป่วยมีโรคเรื้อรังร่วมด้วย⁽¹⁰⁾ ผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจาง⁽¹¹⁾ ภาวะขาดสารอาหาร^(3,9,11,12) ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบ^(4,7,9) ผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ตับสูงกว่าปกติ^(6,13) ระดับความรุนแรงของวัณโรค^(4,10) ผู้ป่วยที่ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณสูง^(11,13) ผู้ป่วยได้รับยาที่มีผลต่อตับร่วมด้วย^(7,9,11) หรือผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาด⁽¹⁰⁾ เป็นต้น การทราบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ ต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จะช่วยพัฒนาระบบการเฝ้าระวังและแก้ไขการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงได้ ทั้งนี้การใช้แบบคัดกรองเพื่อประเมินความเสี่ยง เป็นวิธีหนึ่งที่จะตรวจพบเร็วในการจำแนกผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงก่อนเริ่มรับยา สามารถประเมินได้โดยเจ้าหน้าที่ทางสาธารณสุข แต่ในปัจจุบันมีเพียงแบบคัดกรองการเกิดโรคไตเรื้อรังด้วยตนเอง (Kidney disease self-screening questionnaire; KIDS) ซึ่งสามารถแยกบุคคลที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคไตออกจากผู้ที่มีความเสี่ยงต่ำ และทำให้ผู้ป่วยที่เป็นโรคไตมีโอกาสได้เข้ารับการรักษา

เพื่อชะลอการเสื่อมของไตเร็วขึ้น ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น⁽¹⁴⁾ ยังไม่มีแบบคัดกรองเพื่อประเมินปัจจัยเสี่ยงการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านวัณโรค การศึกษาในครั้งนี้มีความมุ่งหมายเพื่อหาอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับ ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับและพัฒนาแบบคัดกรองเพื่อประเมินความเสี่ยงการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรค ตั้งแต่ก่อนการเริ่มรักษา เพื่อการปรับเปลี่ยนแผนการรักษาด้วยยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยรายบุคคล ป้องกันการดำเนินของภาวะพิษต่อตับที่รุนแรง รวมทั้งการแนะนำผู้ป่วยในการปรับเปลี่ยนปัจจัยเสี่ยงที่สามารถปรับปรุงได้ให้ดีขึ้น เพื่อเพิ่มความปลอดภัยจากการใช้ยา ลดการสูญเสียค่าใช้จ่ายทางสาธารณสุข และช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาวัณโรค

วิธีการศึกษา

ติดตามการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยวัณโรคทุกรายที่ได้รับยาต้านวัณโรคด้วยสูตรยาระยะสั้น ในคลินิกวัณโรคของโรงพยาบาล 5 แห่ง (จากการขอความร่วมมือของเภสัชกรประจำคลินิกวัณโรค) ได้แก่ โรงพยาบาลวารินชำราบ โรงพยาบาลพิบูลมังสาหาร จังหวัดอุบลราชธานี โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชอุทุมพรพิสัย โรงพยาบาลคำม่วน จังหวัดกาฬสินธุ์ และโรงพยาบาลชุมชน จังหวัดศรีสะเกษ ตั้งแต่เดือนมีนาคม 2553 ถึงเดือนพฤษภาคม 2554

การคัดเลือกตัวอย่างเข้าสู่การศึกษา

เกณฑ์ในการคัดเลือก (inclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยวัณโรคมีอายุ 18 ปีขึ้นไป
- 2) ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรครายใหม่ ใน Category I และ Category II
- 3) มีผลตรวจเอนไซม์ตับก่อนได้รับยาต้านวัณโรค

เกณฑ์การคัดตัวอย่างออกการศึกษา (exclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาวัณโรคจากโรงพยาบาลอื่น
- 2) ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับและไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย
- 3) ผู้ป่วยที่ไม่มีผลตรวจเอนไซม์ตับหลังได้รับยาต้านวัณโรค
- 4) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคดื้อยา (multi-drug resistant tuberculosis)

วิธีการศึกษา

การวิจัยเป็นแบบ 2-month prospective cohort study ตั้งแต่เดือนมีนาคม 2553 ถึง เดือนพฤษภาคม 2554

การเก็บข้อมูลผู้ป่วย

1. พัฒนาเครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่ แบบบันทึกข้อมูลทั่วไป (ดัดแปลงจาก ภาณุมาศ ภูมาศ⁽¹⁵⁾) และแบบบันทึกข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค โดยข้อความคำถามปัจจัยเสี่ยงแต่ละด้านที่ใช้ในแบบบันทึกข้อมูลได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมทั้งในประเทศและต่างประเทศที่เคยศึกษาปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับ
2. จัดทำแฟ้มประวัติผู้ป่วยก่อนรับยาต้านวัณโรค โดยเภสัชกรเป็นผู้สัมภาษณ์และบันทึกข้อมูลทั่วไป ผลทางห้องปฏิบัติการ ประวัติการรักษา การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา จากฐานข้อมูลโรงพยาบาล สมุดประจำตัว และสัมภาษณ์อาการเบื้องต้นก่อนเริ่มการรักษา โดยผู้ป่วยทุกรายต้องตรวจเอนไซม์ตับก่อนเริ่มรับยาต้านวัณโรค
3. เภสัชกรแนะนำแผนการรักษา อาการไม่พึงประสงค์ การจัดการแก้ไข เฝ้าระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และความถูกต้องในการบริหารยา
4. ตรวจประเมินเอนไซม์ตับหลังรับยา ภายใน 4 สัปดาห์แรก หรือปรึกษาแพทย์ตรวจเอนไซม์ตับทันที หากพบอาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหารเหนื่อยเพลีย

หรือตัวเหลือง ตาเหลืองในผู้ป่วย

5. รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่มีภาวะพิษต่อตับจากการใช้ยาเพื่อวิเคราะห์ผล

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ทดสอบ

1. วิเคราะห์ข้อมูลแบบ bivariate เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงและการเกิดพิษต่อตับ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรค โดยใช้สถิติ chi-square และ Mann-Whitney U test

2. นำปัจจัยที่พบความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อตับแบบ bivariate มาวิเคราะห์แบบ multivariate และหาสมการความถดถอยที่เหมาะสมโดยใช้วิธี stepwise logistic regression analysis

3. พัฒนาแบบคัดกรองปัจจัยเสี่ยงได้จากการนำค่า beta coefficient ของปัจจัยเสี่ยงแต่ละด้านปรับเป็นค่าคะแนน ด้วยการคูณเลขจำนวนเต็ม⁽¹⁴⁾

4. ประเมินคุณสมบัติของสมการความถดถอยทำนายการเกิดพิษต่อตับ และคุณสมบัติของแบบคัดกรองปัจจัยเสี่ยงการเกิดพิษต่อตับ โดยพิจารณาจาก Receiver Operating Characteristic (ROC) curve หาค่าความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) พื้นที่ใต้กราฟของ ROC curve และความเที่ยงตรงตามการพยากรณ์ predictive validity

นิยามศัพท์ที่ใช้ในการศึกษา

ภาวะพิษต่อตับ (hepatotoxicity) หมายถึง การที่ตับได้รับอันตรายหรืออักเสบเนื่องจากยาต้านวัณโรค โดยแบ่งออกเป็น

hepatitis หมายถึง ภาวะที่เอนไซม์ในตับ คือ Aspartate aminotransferase (AST) หรือ Alanine aminotransferase (ALT) มีค่า 3-5 เท่าของค่าปกติพิักัดบน (Upper normal limit: UNL) ร่วมกับมีอาการแสดงทางคลินิก หรือภาวะที่ AST หรือ ALT มีค่ามากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิักัดบนโดยอาจมีหรือไม่มีอาการทางคลินิกร่วมด้วย⁽¹⁶⁾

cholestasis หมายถึง ผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของระดับ

การพัฒนาแบบคัดกรองเพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ใชยาต้านไวรัส

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์คุณลักษณะของผู้ป่วยที่ใชยาต้านไวรัสกับการเกิดพิษต่อตับ

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (497 ราย)	กลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อตับ (420 ราย)	กลุ่มที่เกิดพิษต่อตับ (77 ราย)	p-value
อายุ (ปี) (ร้อยละ)				
อายุ < 60	291 (58.6)	256 (61.0)	35 (45.5)	0.011
อายุ ≥ 60	206 (41.4)	164 (39.0)	42 (54.5)	
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²) (ร้อยละ)				
< 18.5	223 (44.9)	169 (40.2)	54 (70.1)	<0.0001
≥ 18.5	274 (55.1)	251 (59.8)	23 (29.9)	
การติดเชื้อ HIV/AIDS (ร้อยละ)				
ติดเชื้อ	61 (12.3)	37 (8.8)	24 (31.2)	<0.0001
ไม่ติดเชื้อ	436 (87.7)	383 (91.2)	53 (68.8)	
ภาวะโลหิตจาง (ร้อยละ)				
เป็น	35 (7.0)	16 (3.8)	19 (24.7)	<0.0001
ไม่เป็น	462 (93.0)	404 (96.2)	58 (75.3)	
การทำงานของตับก่อนเริ่มรับยา (ร้อยละ)				
ผิดปกติ	30 (6.0)	20 (4.8)	10 (13.0)	0.005
ปกติ	467 (94.0)	400 (95.2)	67 (87.0)	
ระดับอัลบูมิน (g/dL) (ร้อยละ)				
< 3.5	185 (37.2)	128 (30.5)	57 (74.0)	<0.0001
≥ 3.5	213 (62.8)	292 (69.5)	20 (26.0)	
ประวัติแพ้ยา (ร้อยละ)				
มี	17 (3.4)	10 (2.4)	7 (9.1)	0.003
ไม่มี	480 (96.6)	410 (97.6)	70 (90.9)	
การได้รับยาอื่นที่มีรายงานว่าเกิดพิษต่อตับ (ร้อยละ)				
มี	73 (14.7)	53 (12.6)	20 (26.0)	0.002
ไม่มี	424 (85.3)	367 (87.4)	57 (74.0)	
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ (ร้อยละ)				
เป็น	7 (1.4)	3 (0.7)	4 (5.2)	0.02
ไม่เป็น	490 (98.6)	417 (99.3)	73 (94.8)	
การเป็นไวรัสโรคนำร่องกระจาย (ร้อยละ)				
เป็น	20 (4.0)	12 (2.9)	8 (10.4)	0.002
ไม่เป็น	477 (96.0)	408 (97.1)	69 (89.6)	

Total bilirubin ในเลือดมากกว่า 2 เท่า ของ UNL⁽⁹⁾

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 497 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (57.3%) มีอายุระหว่าง 18-95 ปี อายุเฉลี่ยเท่ากับ 53.65, SD 16.68 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 18.79, SD3.67 กิโลกรัม/ตารางเมตร (kg/m²) เมื่อประเมินภาวะโรคร่วมหรือโรคประจำตัวอื่น พบว่า โรคประจำตัวที่พบมากที่สุด คือ เอดส์ 61 ราย (12.3%) ตำแหน่งที่พบวัณโรคพบที่ผู้ป่วยเป็นวัณโรคปอดมากที่สุด จำนวน 420 ราย (84.5%) แผนการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคที่ผู้ป่วยได้รับส่วนใหญ่เป็นสูตร CAT I คือ 2IRZE/4IR 420 ราย (84.5%) พบผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับขณะใช้ยาต้านวัณโรคในช่วง 2 เดือนแรกของการรักษาจำนวน 77 ราย คิดเป็นอัตราอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคร้อยละ 15.49 ระยะเวลาที่เริ่มตรวจพบการเกิดพิษต่อตับหลังรับยาต้านวัณโรคพบได้ตั้งแต่ 3 - 61 วัน ระยะเวลาที่เริ่มตรวจพบการเกิดพิษต่อตับเฉลี่ย 17.55, SD 13.15 วัน

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการเกิดพิษต่อตับ แบบ bivariate analysis ผลการ

ศึกษาพบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ทั้งสิ้น 10 ปัจจัย ดังแสดงในตารางที่ 1

นำปัจจัยที่พบความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) มาวิเคราะห์แบบ multivariate analysis และหาสมการการถดถอยที่เหมาะสมด้วย stepwise logistic regression analysis พบว่ามี 6 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ผลการวิเคราะห์ stepwise logistic regression analysis พัฒนาต่อเป็นแบบคัดกรองสำหรับทำนายการเกิดพิษต่อตับโดยนำค่าสัมประสิทธิ์บีตา (Beta-coefficient) ของแต่ละปัจจัยเสี่ยงมาพัฒนาเป็นค่าคะแนนคัดกรองความเสี่ยงโดยคูณกับตัวเลขจำนวนเต็ม จะได้ค่าคะแนนของแบบคัดกรองเพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรค ดังตารางที่ 3

แบบคัดกรองเพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านวัณโรคที่พัฒนาขึ้นมีระดับคะแนนตั้งแต่ 0 ถึง 24 คะแนน เมื่อทดสอบความสามารถในการทำนายของคะแนนความเสี่ยงด้วย

ตารางที่ 2 ผลวิเคราะห์ความสัมพันธ์ปัจจัยเสี่ยงและการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรค แบบ multivariate โดย stepwise logistic regression analysis

ปัจจัยเสี่ยง	Beta coefficient	Odds Ratio	95% CI		p-value
			Lower Bound	Upper Bound	
ผู้ป่วยมีอายุ 60 ปีขึ้นไป	0.875	2.399	1.203	4.784	0.013
ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี	1.329	3.778	1.606	8.888	0.002
ผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจาง	1.080	2.946	1.312	6.613	0.009
ผู้ป่วยมีดัชนีมวลกาย (BMI) < 18.5 kg/m ²	0.722	2.058	1.106	6.562	0.023
ผู้ป่วยมีระดับอัลบูมิน < 3.5 mg%	1.279	3.593	1.967	3.828	0.000
ผู้ป่วยได้รับยาอื่นที่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับ	0.821	2.273	1.104	4.680	0.026
ค่าคงที่	-3.728	0.024			

การพัฒนาแบบคัดกรองเพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านไวรัส

การวิเคราะห์ ROC curve พบว่าจุดตัดที่เหมาะสมคือ ค่าคะแนน 9 คะแนน ให้ผลรวมของความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) สูงสุด (ค่าความไวร้อยละ 72.73 ความจำเพาะร้อยละ 79.29) ค่าคาดทำนายผลบวก เท่ากับ 39.16 ค่าคาดทำนายผลลบเท่ากับ

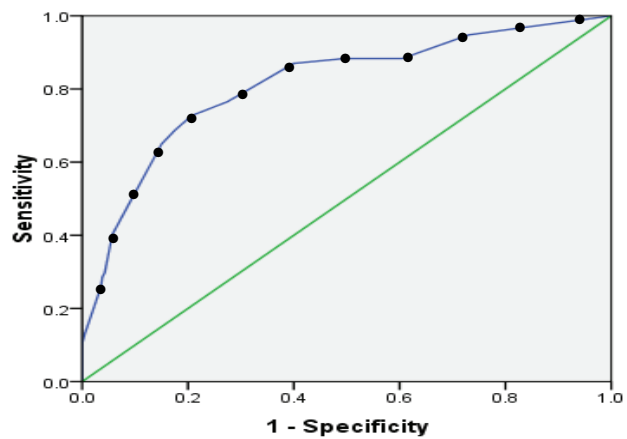
94.07 และความถูกต้องแม่นยำของแบบคัดกรอง (AUC) เท่ากับ 81.3 (95%CI 75.7, 86.9) ดังตารางที่ 4 และรูปที่ 1

วิจารณ์

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษาครั้งนี้ มีทั้งสิ้น 6 ปัจจัย

ตารางที่ 3 แบบคัดกรองเพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสที่พัฒนาขึ้น

ข้อคำถาม	ค่าคะแนน	
	ใช่	ไม่ใช่
ผู้ป่วยมีอายุ 60 ปีขึ้นไป	4	0
ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี	5	0
ผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจาง	4	0
ผู้ป่วยมีดัชนีมวลกาย (BMI) < 18.5 kg/m ²	3	0
ผู้ป่วยมีระดับอัลบูมิน < 3.5 mg%	5	0
ผู้ป่วยได้รับยาอื่นที่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับ	3	0
คะแนนรวม	0-24	



รูปที่ 1 Receiver-operating characteristic curve ที่ได้จากแบบคัดกรองปัจจัยเสี่ยงการเกิดพิษต่อตับ

ตารางที่ 4 ค่าคะแนนความไว ความจำเพาะ คุณค่าของการทำนาย ของแบบคัดกรองปัจจัยเสี่ยงการเกิดพิษต่อตับที่พัฒนาขึ้น

จุดตัดคะแนนจากแบบคัดกรอง	ความไว	ความจำเพาะ	ค่าคาดทำนายผลบวก	ค่าคาดทำนายผลลบ
3	94.81	26.90	19.21	96.58
4	88.31	39.52	21.12	94.86
5	88.31	50.48	24.64	95.93
7	87.01	60.00	28.51	96.18
8	76.62	72.38	33.71	94.41
9	72.73	79.29	39.16	94.07
10	68.83	82.38	41.73	93.51
11	64.94	85.00	44.25	92.97
12	62.34	85.95	44.86	92.56
13	40.26	94.29	56.36	89.59
14	29.87	95.71	56.10	88.16
15	28.57	96.19	57.89	88.02
16	25.97	96.43	57.14	87.66
17	12.99	99.52	83.33	86.19
19	10.39	100.00	100.00	85.89
20	7.79	100.00	100.00	85.54

ปัจจัยส่วนใหญ่สอดคล้องกับหลายการศึกษา โดยพิจารณารายปัจจัย ดังนี้ (1) อายุ 60 ปีขึ้นไป สอดคล้องกับการศึกษาของ Yee⁽⁵⁾ และการศึกษาของ Teleman⁽¹⁰⁾ สาเหตุอาจเนื่องมาจากผู้ป่วยสูงอายุมีการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาทำให้การกำจัดยาที่ต้องเมทาบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP450 ลดลง^(5,8) (2) การติดเชื้อเอชไอวี สอดคล้องกับการศึกษาของ Marzuki⁽³⁾ การศึกษาของ Yee⁽⁵⁾ และการศึกษาของ Yimer⁽⁷⁾ สาเหตุอาจเกิดจากผู้ป่วยเอดส์อาจเกิดการเปลี่ยนแปลงของ Oxidative pathway ในการกำจัดยา ทำให้มี toxic metabolite เพิ่มขึ้น⁽⁸⁾ (3) ผู้ที่มีภาวะโลหิตจาง สอดคล้องกับการศึกษาของ Mahmood⁽¹¹⁾ พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษต่อตับ มีภาวะโลหิตจางในระดับ moderate to severe (ระดับฮีโมโกลบิน 6- 10 g/dL) ร่วมด้วย คิดเป็นร้อยละ 75 (4) ผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกาย (BMI) น้อยกว่า 18.5 kg/m² สอดคล้องกับการศึกษาของ Mahmood⁽¹¹⁾ (5) ผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมินน้อยกว่า 3.5 mg% สอดคล้องกับการศึกษาของสาริณี⁽¹⁰⁾ ทั้งนี้เมื่อพิจารณาในส่วนของผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายน้อยหรือระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับเพิ่มขึ้นอันอาจเนื่องมาจากการเมทาโบไลต์ยาผ่านกระบวนการ acetylation pathway ต้องการพลังงานจากโปรตีนเป็นหลัก^(8,12) (6) ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับร่วมด้วยเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับสอดคล้องกับการศึกษาของสาริณี⁽¹⁰⁾ สาเหตุอาจเกิดจากสารที่ได้จากกระบวนการ metabolism ของยา อาจก่อให้เกิดสารที่กระตุ้น หรือยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้ในการเมทาบอลิซึมสารอื่นที่อาจส่งผลให้ฤทธิ์ของยาลดลงหรืออาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือเกิดพิษจากยาได้^(5,7)

แบบคัดกรองเพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านวัณโรคที่พัฒนาขึ้นในการศึกษานี้ นำกรอบแนวคิดมาจากแบบคัดกรองในการประเมินการเกิดโรค ได้แก่ แบบสอบถามประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังด้วยตนเอง (Kidney disease self-screening questionnaire; KIDS)⁽¹⁴⁾

เนื่องจากที่ผ่านมายังไม่มีการพัฒนาแบบคัดกรองความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค ข้อคำถามในแบบคัดกรองพัฒนามาจากปัจจัยเสี่ยงที่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดพิษต่อตับ ประกอบด้วยปัจจัยเสี่ยงทั้งหมด 6 ข้อ คิดเป็น 24 คะแนน ผู้ที่มีคะแนนตั้งแต่ 9 คะแนนขึ้นไปมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ ความไว ร้อยละ 72.73 และความจำเพาะ ร้อยละ 79.29 ใกล้เคียงกับแบบสอบถาม KIDS ที่แบบคำถามประกอบด้วยปัจจัยเสี่ยงและอาการของโรคไตเรื้อรัง ทั้งหมด 6 ข้อ คิดเป็น 21 คะแนน ผู้ที่มีคะแนนตั้งแต่ 7 คะแนนขึ้นไปมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง มีความไว ร้อยละ 62 ความจำเพาะ ร้อยละ 76 และการศึกษาเรื่องแบบทดสอบภาษาไทย สำหรับการคัดกรองผู้ป่วยโรคลูปัส ที่มีคำถาม 10 ข้อ การตอบรับเท่ากับหรือมากกว่า 3 คำถามขึ้นไปให้ความไวและความจำเพาะต่อการวินิจฉัยโรคลูปัสเท่ากับร้อยละ 92.81 และ 76.39 ตามลำดับ⁽¹⁷⁾

วัตถุประสงค์ในการพัฒนาแบบคัดกรองในการศึกษาครั้งนี้ เพื่อคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดพิษต่อตับหากได้รับยาต้านวัณโรค ให้ได้รับการตรวจเอนไซม์ตับก่อนรับยาต้านวัณโรคและการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด แต่การตรวจเอนไซม์ตับมีผลต่อค่าใช้จ่าย และผู้ป่วยต้องเสียเวลารอคอยในการรับบริการนานขึ้น ผู้ทำการศึกษายังต้องการเครื่องมือที่มีทั้งความไวและความจำเพาะที่สูงเช่นกัน แบบคัดกรองนี้จึงเลือกค่าคะแนนที่เหมาะสม (cut-off point) เท่ากับ 9 คะแนนซึ่งให้ค่าความไวร้อยละ 72.73 และความจำเพาะร้อยละ 79.29

เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจนในการตรวจวัดค่าเอนไซม์ตับก่อนและหลังรับยาต้านวัณโรค ซึ่งขึ้นกับทีมสหวิชาชีพในการกำหนดแนวทางเวชปฏิบัติของโรค (Clinical Practice Guidelines; CPG) ของแต่ละโรงพยาบาล แบบคัดกรองนี้ อาจเกิดประโยชน์ต่อโรงพยาบาลหรือสถานบริการทางสาธารณสุขที่ยังไม่มีข้อกำหนดที่ชัดเจน หรืออาจยัง

ไม่มีแพทย์ เกสซกรประจำคลินิก ใช้ในการคัดกรองผู้ป่วยเบื้องต้นประกอบการพิจารณาแผนการรักษาผู้ป่วยเฉพาะรายเพื่อการเลือกใช้สูตรยาต้านวัณโรคที่เหมาะสม ป้องกันการเกิดพิษต่อตับที่รุนแรงและเพื่อช่วยเพิ่มความร่วมมือการรักษาของผู้ป่วย

อย่างไรก็ตาม ยังมีปัจจัยด้านอื่นที่ส่งผลต่อการเกิดพิษต่อตับในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรค ที่มีรายงานในการศึกษาอื่นว่ามีผลการรักษาที่พบความสัมพันธ์ต่อการเกิดพิษต่อตับ เช่น ความผิดปกติของเอนไซม์ตับก่อนเริ่มรับยา⁽⁶⁾ การบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์^(7,11) การบริโภคสมุนไพร การเป็นวัณโรคที่รุนแรงหรือแพร่กระจาย^(4,10) การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบ^(4,7,9) การได้รับยาต้านวัณโรคเกินขนาด⁽¹⁰⁾ รวมทั้งความร่วมมือในการบริหารยาต้านวัณโรค เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังที่กล่าวมานี้ ควรให้ความตระหนักและเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ ที่อาจเกิดภายหลังรับยาต้านวัณโรคอย่างใกล้ชิด

สรุปและข้อเสนอแนะ

การเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยวัณโรค อาจเกิดจากหลายปัจจัยเสี่ยง การประเมินความเสี่ยงในผู้ป่วยทุกรายและหาวิธีป้องกันตั้งแต่ต้น ช่วยป้องกันการเกิดพิษต่อตับที่รุนแรงได้ แบบคัดกรองเพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านวัณโรคนี้ บุคลากรทางการแพทย์ควรใช้ในการคัดกรองผู้ป่วยก่อนเริ่มรับยาต้านวัณโรค โดยแนะนำให้ผู้ป่วยที่ได้คะแนนจากแบบคัดกรองตั้งแต่ 9 คะแนนขึ้นไป ควรได้รับการตรวจติดตามเอนไซม์ตับก่อนและหลังรับยาต้านวัณโรคในช่วง 4 สัปดาห์แรก เพื่อเฝ้าระวังและป้องกันการเกิดพิษต่อตับที่รุนแรง และควรทดสอบความถูกต้องของแบบคัดกรองเพื่อประเมินความเสี่ยงการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยที่รับยาต้านวัณโรคที่พัฒนาขึ้นในกลุ่มประชากรอื่น ซึ่งผู้ศึกษาได้นำแบบคัดกรองนี้ประเมินความเสี่ยงในผู้ป่วยวัณโรคที่รับการรักษาในโรงพยาบาล วารินชำราบ ระหว่างเดือนมกราคม ถึงเดือนเมษายน

2555 ในผู้ป่วย 50 ราย พบว่า ได้ค่าความไวร้อยละ 75.00 และค่าความจำเพาะร้อยละ 80.95 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับแบบคัดกรอง ที่พัฒนาขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ผู้อำนวยการโรงพยาบาล หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค เกสซกร ทีมสหวิชาชีพ ที่ให้การดูแลผู้ป่วยวัณโรค ตลอดจนผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกท่านจากโรงพยาบาล วารินชำราบ โรงพยาบาลพิบูลมังสาหาร โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชอุทุมพรราชธานี โรงพยาบาลคำม่วงและโรง-พยาบาลชุมชนที่ให้ความอนุเคราะห์ข้อมูล และให้ความร่วมมือในการวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพมหานคร: อักษรกราฟฟิคแอนด์ดีไซน์; 2552.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Controlling Tuberculosis in the United States Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recommendations and Reports 2005;54:1-37.
3. Marzuki OA, Fauzi ARM, Ayoub S, Kamarul IM. Prevalence and risk factors of anti-tuberculosis drug-induced hepatitis in Malaysia. Singapore Med J 2008; 49:688-93.
4. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:935-52.
5. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:1472-7.
6. Teleman MD, Chee CBE, Earnest A, Wang YT. Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:699-705.
7. Yimer G, Aderay G, Amogne W, Makonnen E, Aklillu E, Lindquist L, et al. Anti-tuberculosis therapy-induced hepatotoxicity among ethiopian HIV-positive and negative patients. PLoS One 2008;3.3:e1809.

8. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, Lange WC, Van Der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;23:192-202.
9. Khalili H, Dashti KS, Rasoolinejad M, Rezaie L, Etmnani M. Anti-tuberculosis drugs related hepatotoxicity; incidence, risk factors, pattern of changes in liver enzymes and outcome. *DARU* 2009;17:163-7.
10. สารีณีย์ กฤตยานันต์, รุ่งเพชร สกุลบำรุงศิลป์, สุภกิจ วงศ์วิวัฒน์นุกิจ, วิศาล สุทธิพัฒนางกูร. ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยคนไทย. *ไทยเภสัชสาร* 2545;26:121-8.
11. Mahmood K, Hussain A, Jairamani KL, Talib A, Abbasi B, Salkeen S. Hepatotoxicity with antituberculosis drugs: the risk factors. *Pak J Med Sci* 2007; 23:33-8.
12. Singla R, Sharma SK, Mohan A, Makharia G, Sreenivas V, Jha B. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res* 2010;132:81-6.
13. Fernandez VA, Sopena B, Fernandez VJ, Vazquez GR, Ulloa FL. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;12:1499-505.
14. Kerdchantuk P, Chaiyakum A, Kessomboon N, Kanpittaya J, Vechkama P, Sirivong D. Self-assessment symptoms and risk factors for chronic kidney disease screening in primary care. *J Nat Sci* 2010;9: 39-47.
15. ภาณุมาศ ภูมาศ. อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค (วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต). คณะเภสัชศาสตร์, สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก, บัณฑิตมหาวิทยาลัย. สงขลา: มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2552.
16. สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ ร่วมกับกรมควบคุมโรคติดต่อ กระทรวงสาธารณสุขและสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย. แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาวัณโรคในประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพมหานคร: สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์; 2545.
17. Kasitanon N, Louthrenoo W, Wangkaew S, Sukitawut W, Wichainun R. Validation of the Thai version of a screening questionnaire for detection of systemic lupus erythematosus. *J Med Assoc Thai* 2006;89:448-52.

Abstract The Development of a Screening Tool for the Risk of Hepatotoxicity Prediction in Patients Receiving Anti-tuberculosis Agents

Boossakorn Hanwong^{*}, Parimoke Kerdchantuk[†], Surasak Kasemsiri[‡], Anun Chaikoolvatana[§]

^{*}Pharmacy Department, Warin Chamrap Hospital, [†]Faculty of Pharmacy, Maha Sarakham University, [‡]The office of Disease Prevention and Control, Ubon Ratchathani Province. [§]Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University

Journal of Health Science 2013; 22:454-463.

The purpose of this study was to investigate the incidences and factors affecting the hepatotoxicity related to anti-tuberculosis agents. The development of a screening tool included the risk factors of liver toxicity prediction in patients receiving anti-tuberculosis agents.

This research was a two-month prospective cohort study within 5 hospitals in the northeast of Thailand. This study was conducted from March 2010 to May 2011. Bivariate analysis of each variable was performed, followed by multivariate analysis of those with statistical significance. Predictive scores were derived from statistically significant factors at the cut-off point of receiver-operating curve that yielded the best area under the curve.

The risk factors associated with the hepatotoxicity from binary logistic regression analysis included age (> 60 years)(OR 2.399,95%CI 1.203,4.784), HIV infection (OR 3.778, 95%CI 1.606,8.888), anemia (OR 2.946, 95%CI 1.312,6.613), low body mass index (<18.5 kg/m²) (OR 2.058, 95%CI 1.106,6.562), low serum albumin level (<3.5 mg%) (OR 3.593, 95%CI 1.967,3.828), and the exposure of other drugs induced hepatotoxicity (OR 2.273, 95%CI 1.104,4.680). By integrating risk factors into the screening tool, the cut-off point for hepatotoxicity prediction is equally to 9 (0-24). The sensitivity was 72.73 percent, the specificity was 79.29 percent. The screening tool for the risk of hepatotoxicity prediction should be performed by the medical staff prior to anti-tuberculosis treatment. It is recommended that all patients with a score ranging from 9 to 24 points should be monitored for liver function before and after receiving anti-tuberculosis agent within 4 weeks to prevent the occurrence of severe hepatotoxicity.

Key words: hepatotoxicity, hepatitis, screening tool, anti-tuberculosis agent, risk factor