

บทที่ 5

สรุปและอภิปรายผลการวิจัย

การบำบัดด้วยยาต้านวัณโรคหลายชนิดเป็นระยะเวลาต่อเนื่องนาน 4 ถึง 6 เดือน อาจมีผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ โดยเฉพาะการใช้ยาที่มีรายงานความเกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อตับ คือ Isoniazid Rifampicin และ Pyrazinamide

หากกล่าวถึงความเป็นพิษต่อตับ สาเหตุที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับนั้นอาจเกิดจากการเหนี่ยวนำของยาต้านวัณโรคตัวใดตัวหนึ่งหรือผลจากปฏิกิริยาต่อกันของยาต้านวัณโรคเอง หรือกับการใช้ยาอื่นร่วมด้วย หรืออาจเนื่องมาจากการมีความผิดปกติบางอย่างของผู้ป่วยที่มีอยู่ก่อนการรักษา หรืออาจไม่เกี่ยวข้องกับยาต้านวัณโรคก็ได้

มีการกล่าวถึง การใช้ยาในผู้ป่วยโรคตับ แนวทางการติดตามความเป็นพิษต่อตับที่เกิดในระหว่างการให้ยาด้านวัณโรค โดยทั่วไปจะแนะนำให้มีการตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรค และติดตามตรวจเลือดในระหว่างการบำบัดเดือนละ 1 ถึง 4 ครั้ง (โดยเฉพาะในเดือนแรกของการบำบัด) ซึ่งในทางปฏิบัติแล้วในการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านวัณโรคในปัจจุบัน มิได้มีการตรวจการทำงานของตับก่อนการบำบัดแต่อย่างไร จึงมีคำถามเกี่ยวกับการตรวจการทำงานของตับมีความจำเป็นหรือไม่ และในระหว่างการให้ยา เอนไซม์ตับมีลักษณะการเปลี่ยนแปลงอย่างไร

การศึกษาเอนไซม์อัลานีนทรานซามิเนสและพิษต่อตับที่เกิดจากยาต้านวัณโรคในการบำบัดผู้ป่วยวัณโรคสูตรระยะสั้นนี้ เพื่อหาลักษณะการเปลี่ยนแปลงค่าเอนไซม์อัลานีนทรานซามิเนส ความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิก เพื่อจะได้ใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาการใช้ยาให้มีความสมเหตุสมผลขึ้น

ในการติดตามข้อมูลจากการศึกษานำร่อง ที่โรงพยาบาลละหานทราย โรงพยาบาลคูเมือง โรงพยาบาลประโคนชัยนั้น เนื่องจากการเก็บข้อมูลต้องอาศัยบุคคลากรเกี่ยวข้องหลายฝ่าย การเก็บข้อมูลในผู้ป่วยแต่ละรายไม่ต่อเนื่อง ผู้ป่วยที่คัดเลือกไม่ได้รับการตรวจ อัลานีนทรานซามิเนสทุกครั้ง วิธีการตรวจมี 2 แบบคือใช้วิธีการตรวจโดย color method วัดการเกิดสี โดยใช้เครื่องspectrophotometer อีกวิธีใช้การตรวจโดยอาศัยผลจากแถบตรวจวิเคราะห์ ซึ่งแตกต่างจากการวัดในการศึกษานี้ที่โรงพยาบาลสตึก ดังนั้น ผู้วิจัยจึงไม่ได้นำข้อมูลในการศึกษานำร่องมาวิเคราะห์ร่วมในการศึกษารั้งนี้

การศึกษาครั้งนี้เป็นการสำรวจติดตามความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับยาต้านวัณโรคสูตรระยะสั้น อายุระหว่าง 15-45 ปี ณ โรงพยาบาลสตึก จังหวัดบุรีรัมย์ ในระหว่าง 31 มีนาคม 2541 ถึง ต้นเดือน กรกฎาคม 2542 รวมระยะเวลา 16 เดือน

คัดเลือกและติดตามศึกษาข้อมูลจากผู้ป่วย 23 ราย ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคนอกจากที่จะต้องให้ผู้ป่วยได้รับยาตามที่แพทย์กำหนดอย่างถูกต้องเพื่อให้ได้ผลในการบำบัดวัณโรค สิ่งที่ต้องคำนึงถึงอีกประการคือความร่วมมือในการกินยาตามที่กำหนด การมารับการรักษาต่อเนื่องตามนัด ซึ่งจากผู้ป่วย 23 ราย มีผู้ป่วย 2 รายที่สามารถติดตามการรักษาได้เพียง 1 เดือนและต่อมาไม่สามารถติดตามที่อยู่ซึ่งได้ให้ไว้ได้ ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยไปรับจ้างทำงานต่างถิ่น และมีผู้ป่วยอีก 1 รายติดตามการรักษาได้ 4 เดือนจากกำหนด 6 เดือน เนื่องจากผู้ป่วยมีปัญหาทางจิตต้องไปรับการบำบัดด้านจิตเวชที่จังหวัดนครราชสีมา ดังนั้นจึงเหลือผู้ป่วย 20 รายซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการรักษาและได้รับการรักษาครบตามกำหนด แต่ผู้ป่วยไม่ได้มารับการตรวจร่างกายตามนัดเมื่อครบระยะการรักษา ดังนั้นมีเพียงผู้ป่วย 18 รายเท่านั้นที่ได้รับการติดตามผลได้ตลอดจนจบระยะการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรคที่แพทย์กำหนด

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่ศึกษา พบว่าเป็นผู้ป่วยเพศชายมากกว่าผู้ป่วยเพศหญิงในสัดส่วน 3 ต่อ 1 และค่าเฉลี่ยอายุของชายจะน้อยกว่าหญิงประมาณ 10 ปี นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วย วัณโรคที่ศึกษาโดยส่วนมากจะมีดัชนีมวลน้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ของผู้มีน้ำหนักน้อย ผลการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ออลานีนทรานซอมีเนส กล่าวโดยสรุปมีดังนี้

1. ผลตรวจระดับเอนไซม์ออลานีนทรานซอมีเนส

ความผิดปกติของ ALT ก่อนเริ่มต้นการบำบัด พบว่าโดยส่วนใหญ่ของผู้ป่วยจะมีค่าเอนไซม์นี้อยู่ในระดับปกติ จากการศึกษาพบผู้ป่วย 1 รายที่มีค่าเอนไซม์ก่อนการบำบัดนี้มากกว่า 100 U/L (ลำดับที่ 2 ของแผนภูมิที่ 10) ซึ่งผู้ป่วยรายดังกล่าวได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอดและวัณโรคกระดูก เข้าใจว่าอาจมีการติดเชื้อวัณโรคที่ตับด้วยเช่นกัน จัดเป็นวัณโรคประเภทกระจาย (disseminated tuberculosis) ซึ่งหลังการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรค 2 สัปดาห์ ระดับเอนไซม์นี้นอกจากจะไม่สูงขึ้นแล้วยังมีระดับลดลง ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผลดีในการรักษาวัณโรคที่ตับด้วยยาต้านวัณโรคทำให้ตับมีสภาพดีขึ้น พบลักษณะการเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยอีก 2 รายที่มีค่า ALT ก่อนเริ่มต้นสูงกว่าระดับปกติแต่ ไม่เกิน 70 U (ลำดับที่ 1 และ 3 ของแผนภูมิที่ 10) ค่า ALT ลดลงสู่ระดับปกติหลังรับการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรคในระยะเวลาเช่นเดียวกัน

จากการศึกษานี้พบว่า 2 ใน 3 ของผู้ป่วยที่มีระดับ ALT เปลี่ยนแปลงอยู่ในระดับมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ(มากกว่า 70 U/L)ใน 2 เดือนแรกของการรักษา ซึ่งลักษณะใกล้เคียงกับการศึกษาของ Satinder(1978) พบระดับ AST เปลี่ยนแปลงมากกว่า 2 เท่าของระดับปกติ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ในช่วง 2 เดือนแรกเช่นกัน ในกรณีที่ผู้ป่วยมีระดับ ALT ผิดปกติ ควรหยุดยาที่สงสัยแล้วพิจารณาใช้ยา Streptomycin และ Ethambutol (กระทรวงสาธารณสุข, 2541; ปราโมทย์ ตระกูลเพชรกิจ, 2540) ซึ่งในการศึกษานี้เป็นการติดตามผลโดยไม่ได้ปรับการใช้ยาในผู้ป่วยแต่อย่างใด ผู้ป่วยกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลง ALT มากกว่า 3ULN แม้จะยังได้รับ Rifmapicin ต่อเนื่องซึ่งหลังจากได้รับการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรค ระดับ ALT ลดลง การที่ก่อนการรักษาผู้ป่วยมีระดับ ALT สูงอาจเนื่องมาจากพยาธิสภาพจากโรควัณโรคที่ตับหรือที่อวัยวะอื่น เช่น กระดูก เมื่อได้รับการบำบัด ระดับ ALT ของผู้ป่วยจึงลดลง ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลของ Davies (1989) ที่แนะนำว่าหากผู้ป่วยวัณโรคคนไทยได้รับการบำบัดอย่างถูกต้อง ความผิดปกติของการทำงานของตับใกล้เคียงกับคนสุขภาพดีได้ Davies ได้ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคเสมหะบวกในกรุงเทพมหานครเปรียบเทียบกับคนสุขภาพดี โดยพบผู้ป่วยก่อนเริ่มการบำบัดผู้ป่วยมีระดับเฉลี่ยของค่า albumin และ bilirubin. และระดับเฉลี่ยของ total protein, GGT, ALP. น้อยกว่า และ สูงกว่าตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบกับคนสุขภาพดี แต่ภายหลังได้รับการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรค 1 เดือน พบว่าค่าทางชีวเคมีของผู้ป่วยดังกล่าวมีค่าใกล้เคียงกับคนสุขภาพดี

ภายหลังที่ได้รับการรักษา นำค่า ALT เฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมดมาเปรียบเทียบกับค่า ALT ก่อนเริ่มการรักษา ไม่พบว่าระดับเอนไซม์นี้มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาหลังจากได้รับการบำบัดแต่อย่างใด ค่า ALT โคจเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมดในแต่ละเดือนอยู่ในระดับปกติและใกล้เคียงกัน และไม่มีความสัมพันธ์กับอายุ เพศ ดัชนีมวลน้ำหนัก ขนาดยาต้านวัณโรคแต่ละชนิด ความผิดปกติของ ALT เมื่อเริ่มต้น

และจากตารางแผนภูมิที่ 9 จะเห็นการเปลี่ยนแปลงระดับเอนไซม์นี้แยกรายบุคคลพบว่าถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะมีการเปลี่ยนแปลงของระดับเอนไซม์มากกว่า 100 U/L (3 เท่าของค่าปกติ) แต่ผู้ป่วยมิได้มีอาการผิดปกติแต่อย่างใด จากแผนภูมิที่ 11 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า ALT ของผู้ป่วยวัณโรค 7 ราย ผู้ป่วย 6 ลำดับแรกมีลักษณะของการเปลี่ยนแปลง ของ ค่า ALT หลังรับการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรค ระยะเวลาที่พบว่า ค่า ALT ถึงจุดสูงสุดจากค่าที่วัดได้ตามกำหนดที่ผู้ป่วยมารับยา มีตั้งแต่ 2 สัปดาห์ 1 เดือน 2 เดือน และ 3 เดือนตามลำดับ และใช้ระยะเวลาหลังจาก ค่า ALT สูงสุดจนสู่ระดับปกติ ใช้เวลา ตั้งแต่ 2 สัปดาห์ถึง 4 เดือน ดังนั้นหากพบผู้ป่วยมีค่า ALT ผิดปกติ โดยไม่มีอาการก็อาจสามารถให้ยาต้านวัณโรคเดิมต่อได้

การเห็นขวนำให้เกิดพิษต่อตับจากสารภายนอกร่างกาย สามารถแปรผันกลับได้เป็นส่วนใหญ่ (Sturgill, 1997) ใน Drug Therapy Decision Making Guide (1995) มีการกล่าวถึงการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ตับในช่วงต้นของการได้รับยาต้านวัณโรค Rifampicin ซึ่งจะเกิดในช่วงต้น และระดับเอนไซม์ตับจะกลับสู่ระดับปกติได้เอง การศึกษาในเด็กที่ใช้ยาต้านวัณโรคก็พบว่าการเปลี่ยนแปลงค่า LFT กลับสู่ระดับปกติได้ โดยมีได้หตุการรักษา (Corrigan, 1999) เช่นเดียวกับผลที่ได้จากการศึกษานี้ซึ่งมิได้มีการเปลี่ยนแปลงแบบแผนการรักษาแต่อย่างไร ระดับเอนไซม์ก็สามารถลดระดับจนกลับสู่ปกติได้เอง

ดังนั้นในกรณีที่พบความผิดปกติของ ALT ในผู้ป่วยในระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรคสูตรระยะสั้นนั้น การติดตามตรวจวัด ALT ในระยะเวลาที่ขึ้นจะช่วยบอกแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงของค่า ALT ได้ ว่าอยู่ในทิศทางที่เพิ่มขึ้นหรือลดลง แต่อาจไม่มีประโยชน์ในทางคลินิกเนื่องจากผู้ป่วยไม่มีอาการและระดับ ALT อาจคงอยู่ในระดับปกติมาแล้วจึงปรับลดลงเองในภายหลัง การที่ระดับ ALT สูงกว่าระดับปกติและอยู่คงที่นาน อาจเนื่องมาจากอัตราการทำลายเซลล์ตับและอัตราการสร้างเซลล์ตับใหม่หรือซ่อมแซมเซลล์ตับที่ได้รับบาดเจ็บของผู้ป่วยอยู่ในอัตราที่ใกล้เคียงกัน ดังนั้นการพิจารณาหยุดยาต้านวัณโรคในทันทีแล้วเปลี่ยนมาใช้ยาต้านวัณโรคอื่นแทน อาจทำให้การบริหารจัดการในการรักษาผู้ป่วยยุ่งยาก ผู้ป่วยอาจมีความสับสนในการบำบัด โดยเฉพาะช่วงเวลาในการบำบัดโรคในระยะเริ่มต้นที่ต้องการควบคุมการแพร่กระจายเชื้อวัณโรคในผู้ป่วยระยะติดต่อ

จากแผนภูมิที่ 11 ลำดับที่ 7 มีลักษณะของการเปลี่ยนแปลง ของ ค่า ALT ภายหลังรับการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรคที่แตกต่างจาก 6 ลำดับแรก เนื่องจากผู้ป่วยมีค่า ALT เปลี่ยนแปลงเล็กน้อยตั้งแต่ก่อนเริ่มรับการบำบัด แต่หลังจากกินยาไป 4 เดือนพบว่าระดับ ALT มีระดับสูงมากซึ่งเกิดจากปัจจัยเสี่ยงที่เป็นการดื่มแอลกอฮอล์ในระหว่างการบริหารบำบัดด้วยยาต้านวัณโรค ซึ่งภายหลังจากงดแอลกอฮอล์ร่วมกับการหยุดยา Rifampicin โดยใช้ยา Ethambutol แทน ทำให้ค่า ALT เปลี่ยนจาก 329.5 U/L เป็น 48 U/L ในเวลา 2 สัปดาห์

การเกิดพิษต่อตับในระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค ที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยอื่นๆ เช่น การใช้ยาหรือ แอลกอฮอล์ร่วมด้วย พิจารณาตามชนิดของยา ได้แก่

1) Acetaminophen

ยา Acetaminophen เป็นยาที่สามารถหาซื้อได้โดยทั่วไป หรือการได้รับยา นี้ จากใบสั่งแพทย์ก็ตาม ยา Acetaminophen เป็นที่ทราบกันดีว่าอาจเกิดพิษต่อตับ เมื่อมีการใช้ยาเกินขนาดหรือใช้ยานี้ต่อเนื่องนานๆเป็นระยะเวลาสั้นๆ ในกรณีที่ผู้ป่วยอยู่ในระหว่างการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรค Isoniazid Isoniazid จะเร่งการทำงานของเอนไซม์ CYP 2E1 ดังนั้นโอกาสที่จะพบผู้ป่วยเกิดความเป็นพิษต่อตับจากยา Acetaminophen อาจพบได้ง่ายขึ้นถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะใช้ยา Acetaminophen ในขนาดที่ต่ำกว่าขนาดที่ใช้ตามปกติ แต่จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมีการใช้ยา Acetaminophen อยู่ในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มที่ได้ผลการเปลี่ยนแปลง ALT ทั้ง 3 ลักษณะ วัตถุประสงค์ของผู้ป่วยที่ใช้ยา Acetaminophen เพื่อลดอาการปวดหรือมีไข้ เป็นครั้งคราว ยกเว้นในผู้ป่วยในลำดับ 7 ในแผนภูมิที่ 12 ที่มีการใช้ยาแก้ปวดนี้ต่อเนื่องทุกวันวันละ 1 ถึง 2 เม็ด โดยไม่แสดงอาการพิษที่ตับ การใช้ยา Acetaminophen ในระหว่างการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรคจึงมีความปลอดภัยหากใช้ในขนาดปกติ ขนาด 500 ถึง 1000 กรัมเมื่อมีอาการ แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยานี้ในระหว่างการบำบัดวัณโรคด้วยยาสูตรระยะสั้นก็เป็นสิ่งที่ต้องเอาใจใส่ด้วยเช่นกัน แต่ไม่มีเหตุผลที่ผู้ป่วยใช้ยานี้แล้วต้องตรวจ ALT การเฝ้าติดตามผู้ป่วยตามปกติเพียงอย่างเดียวน่าจะเพียงพอ

2) Phenobarbitone sodium และ Phenytoin

ผู้ป่วยลำดับที่ 2 ของแผนภูมิที่ 12 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการชัก Phenobarbitone sodium และ Phenytoin มาก่อนเริ่มการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรค หลังจากได้รับยา 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยเริ่มมีอาการขยับขากรรไกรไม่สะดวก หลังการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรค 1 เดือน ผู้วิจัยได้แจ้งอาการของผู้ป่วยดังกล่าวแก่แพทย์ทราบว่าจะเกิดจาก phenytoin toxicity ได้ เนื่องจาก Isoniazid จะยับยั้งเมตาบอลิซึมของยา Phenytoin ทำให้อาจมีความเข้มข้นของ Phenytoin ในกระแสเลือดของผู้ป่วยผิดปกติได้ในระหว่างการใช้ยาด้านวัณโรค ภายหลังจากแพทย์ได้ตรวจสุขภาพผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยมีอาการของ horizontal nystagmus เล็กน้อย แพทย์จึงปรับการใช้ยา Phenytoin จาก วันละ 300 มิลลิกรัม ต่อวันเป็นวันละ 200 มิลลิกรัมต่อวัน ในภายหลังอาการขยับขากรรไกรไม่สะดวกได้หายไป และผู้ป่วยมิได้มีปัญหาจากโรคลมชักต่างไปจากก่อนเริ่มรับการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรค การใช้ยาด้านการชักร่วมกับยาด้านวัณโรคตลอดช่วงการรักษา ไม่พบว่ามีผลเปลี่ยนแปลงของ ALT ในระหว่างการรักษามากกว่าระดับปกติแต่อย่างไร

กรณีที่ผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยาด้านการชัก โดยเฉพาะ Phenytoin จำเป็นที่จะต้องติดตามอาการที่ไม่พึงประสงค์ที่เกิดเนื่องพิษของ Phenytoin ด้วย อาจจำเป็นต้องลดขนาดยา Phenytoin ในระหว่างการใช้ยา Isoniazid และหลังการบำบัดวัณโรคอาจต้องประเมินขนาดยา Phenytoin สำหรับผู้ป่วยด้วยเช่นกัน

3) แอลกอฮอล์

การศึกษาพิษต่อตับในระหว่างการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรคนี้ ผู้วิจัยได้แนะนำให้ผู้ป่วยงดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ในระหว่างการบำบัด เนื่องจากอาจเกิดความเป็นพิษต่อตับได้ในทางปฏิบัติแล้ว โดยทั่วไปเจ้าหน้าที่อาจไม่ได้เตือนผู้ป่วยให้งดแอลกอฮอล์ก่อนเริ่มต้นรับการรักษาบำบัดด้วยยาต้านวัณโรค ในการศึกษานี้มีผู้ป่วย 1 ราย ประวัติดื่มสุราเรื้อรังมาก่อนการบำบัดวัณโรค ผู้วิจัยได้เตือนให้งดการดื่มสุราในระหว่างการรักษาเหมือนผู้ป่วยอื่นๆ พบว่าใน 3 เดือนแรกของการบำบัด ระดับ ALT อยู่ในระดับปกติ โดยตลอดมีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย (แผนภูมิที่ 2 ลำดับที่ 7) แต่ภายหลังจากได้รับการบำบัด 4 เดือนพบว่ามีความผิดปกติของเอนไซม์ ALT สูง 10 เท่าของระดับปกติ (ALT 329.5U/L; AST 336U/L และ ALP 376U/L) โดยที่ผู้ป่วยไม่มีอาการหรืออาการแสดงที่ผิดปกติ ซึ่งผู้วิจัยได้สอบถามผู้ป่วยได้ความว่า ผู้ป่วยได้ดื่มเหล้า(ไม่ทราบปริมาณ แต่ว่าผู้ป่วยว่ามากพอควร)มาก่อนการนัดรับยาต่อเนื่องประมาณ 3 วัน ซึ่งผู้วิจัยได้แนะนำให้ผู้ป่วยงดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์เนื่องจากพบความผิดปกติในการตรวจทางห้องปฏิบัติการจากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย และนัดผู้ป่วยมาตรวจภายหลังจากนั้นที่พบความผิดปกติแล้ว 1 สัปดาห์ พบว่าระดับเอนไซม์ ALT นี้ลดลงเหลือ 3 เท่าของระดับปกติ (ALT 113U/L; AST 63 U/L และ ALP 1619U/L) แต่เนื่องจากระดับเอนไซม์ ALP เปลี่ยนแปลงไปจากเดิมมากขึ้นเป็น 5 เท่าจากค่าเดิม การที่มีค่า ALP มากกว่า 2 เท่าของระดับปกติ (20-95 U/L) และสัดส่วน ALT/ALP น้อยกว่า 2 ตามตารางที่ 21 อาจจัดเป็นการเกิดพิษต่อตับจากยาที่เป็นภาวะคั่งของน้ำดี (Johnson, 1995) สาเหตุสำคัญอาจเกิดเนื่องจากผู้ป่วยดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ในระหว่างการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคจนเป็นผลให้ตับขาดเลือดเกิดภาวะคั่งของน้ำดีขึ้น เนื่องจากการรักษาอยู่ในเดือนที่ห้าของการรักษาวัณโรค หลังจากแจ้งผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยเพื่อประกอบการตัดสินใจบริหารยาของแพทย์ แพทย์พิจารณาได้สั่งจ่าย Rifampicin ไป 1 สัปดาห์ และเมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการหลังจ่าย Rifampicin 1 สัปดาห์ ได้ผล ALT 48 U/L, AST 35 U/L และ ALP ลดลงเป็น 303 U/L แพทย์จึงเพิ่มยา ethambutol ให้ผู้ป่วยรับประทานร่วมกับ Isoniazid และรับยาดังกล่าวในเดือนที่ 6 ด้วยเช่นกัน ซึ่งหลังจากนั้นเมื่อตรวจวัดเอนไซม์ ALT ในภายหลัง(เมื่อครบ 5 เดือน) พบว่าระดับเอนไซม์นี้กลับสู่ระดับปกติ (ALT 32.5 U/L) อุบัติการณ์ดังกล่าว ทำให้ต้องตระหนักว่าการให้ยาต้านวัณโรค บุคคลากรแพทย์ควรกำชับผู้ป่วยให้ระวังเกี่ยวกับการงดปัจจัยเสี่ยงในการดื่มสุราของมีนเมาในระหว่างการรักษา เพราะอาจทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับได้อย่างรวดเร็วขึ้น ซึ่งหากในกรณีดังกล่าวไม่ได้ศึกษาผู้ป่วยอาจเกิดความผิดปกติมากยิ่งขึ้นจนเกิดอาการทางคลินิกที่บ่งชี้ของตับอักเสบได้

Durand,R.(1996) ได้แนะนำให้ผู้ป่วยในระหว่างการบำบัดตรวจเครื่องคัมที่มิแอลกอฮอล์ จากการศึกษาพบผู้ป่วยรายอื่นๆมีประวัติการดื่มสุราหรือเบียร์ในระหว่างการรักษาแต่ไม่พบความเปลี่ยนแปลงของระดับ ALT ผิดปกติ การเตือนให้ผู้ป่วยให้ความเข้มงวดในการดื่มแอลกอฮอล์ในระหว่างการรักษา เนื่องจากเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับในระหว่างการบำบัดได้

ในผู้ป่วยที่เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบี จำนวน 3 ราย เมื่อใช้ยาต้านไวรัสโรค ผู้ป่วยดังกล่าวมิได้มีความแตกต่างไปจากผู้ป่วยที่ไม่เป็นพาหะแต่อย่างไร นอกจากนี้มีความแตกต่างของ ALT ก่อนการรักษาเท่านั้น จากการศึกษาสนับสนุนการไม่ตรวจแอนติเจนไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยวัณโรคก่อนเริ่มการรักษาในผู้ป่วยที่อยู่ในช่วงอายุ 15 ถึง 45 ปี ที่ไม่มีปัญหาแทรกซ้อนจากโรคอื่นๆ เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาน้อย อาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมอีก

การเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลง ALT ของผู้ป่วยซึ่งมีค่าระดับเอนไซม์ไม่มากกว่า 2 เท่าของระดับปกติก่อนเริ่มต้นรักษา เปรียบเทียบกับพารามิเตอร์ต่างๆในตารางที่ 18 พบว่าไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับปัจจัยเหล่านี้ คือ เพศ อายุ ดัชนีมวลน้ำหนัก และขนาดใช้ยาต้านไวรัสโรค ทั้งนี้อาจเนื่องจากจำนวนประชากรที่ศึกษามีน้อย

จากตารางที่ 18 พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 35 ปี(ระหว่าง 35-45 ปี) มีโอกาสเกิดการเปลี่ยนแปลง ALT มากกว่า 2 เท่าของปกติเมื่อเทียบกับในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ALT เป็นสัดส่วน 2 ต่อ 1 แต่ไม่พบที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณารูปแบบการเปลี่ยนแปลงของ ALT แล้วที่สามารถกลับสู่ระดับปกติได้เอง จากการศึกษา พบว่าการตรวจการทำงานของตับทุกเดือนในผู้ป่วยวัณโรคที่มีอายุระหว่าง 35 - 45 ปีที่ใช้ยาสูตรระยะสั้นดังกล่าว ไม่มีความจำเป็นดังเช่นที่ Dowda(1998) ได้แนะนำไว้สำหรับผู้ป่วยอายุมากกว่า 35 ปี

ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลร่างกาย น้อยกว่า 20 นั้น ขนาดยาที่ได้รับของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันนัก ยกเว้น ขนาดใช้ยา Pyrazinamide ในกลุ่มที่ 2 (ตารางที่ 18) ขนาดใช้ยาเฉลี่ยเท่ากับ 34.8 มก./กก./วัน กลุ่มที่ 1 เท่ากับ 30.1 มก./กก./วัน พบว่าร้อยละของผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 ที่มีการเปลี่ยนแปลงมากกว่า 2 เท่าของระดับปกติไม่ได้มากกว่า และยังมีค่าน้อยกว่าในกลุ่มที่ 1 ด้วย ซึ่งไม่เป็นไปตามการศึกษาของ Singh (1995) ซึ่งกล่าวไว้ว่าภาวะขาดสารอาหารของผู้ป่วยจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดตับอักเสบ (มีการเปลี่ยนแปลงมากกว่า 2 เท่าของระดับปกติและมีอาการร่วม)

ในการศึกษานี้กลุ่มผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลร่างกายน้อยหรือขาดสารอาหารนี้ไม่ได้มีอัตรามากกว่า(จากการศึกษานี้พบว่าอัตราน้อยกว่า)กลุ่มที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

การเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ไม่ได้ขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ ขนาดยาที่ใช้ทุกวันของยาต้านวัณโรคที่แพทย์กำหนดให้ผู้ป่วยแต่ละรายอาจไม่มีผลให้อัตราการเกิดการเปลี่ยนแปลงมากกว่ากลุ่มปกติ การกำหนดขนาดยาใช้ต่อวันของยาต้านวัณโรคอาจไม่มีความสัมพันธ์กับโอกาสของการเกิดพิษ จากการศึกษาสัดส่วนของผู้ป่วยที่ใช้ขนาดยาต่อวันสูงในกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงมากไม่ได้แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงมากนัก

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคไม่ได้บ่งชี้ถึงการเปลี่ยนแปลงเอนไซม์ ALT เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของอาการต่างๆใน ตารางที่ 19 พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่กล่าวถึงเกิดจากความผิดปกติที่ตับ เช่น เบื่ออาหาร ปวดเมื่อย คลื่นไส้ อาเจียน หรือปวดท้อง อัตราการมีอาการดังกล่าวก่อนหรือในระหว่างการรักษาไม่แตกต่างกันนัก ดังนั้น การอาศัยอาการข้างต้นเป็นเครื่องชี้วัดในการที่จะส่งผู้ป่วยเพื่อตรวจการทำงานของตับไม่น่าจะมีประโยชน์มากนัก

พิษต่อตับเนื่องจากความผิดปกติของการเปลี่ยนแปลงยาในร่างกายด้วยการให้กลุ่มอะเซทิล แนวโน้มผู้ป่วยที่เป็น Slow acetylator จะเกิดความผิดปกติต่อตับจากยา Isoniazid จากยาได้มากกว่าผู้ป่วยที่เป็น Fast acetylator เนื่องจากไม่มีข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับ Acetylator status ในคนไทย คนเอเชียส่วนใหญ่จะเป็น Fast acetylator ผู้วิจัยเข้าใจว่าคนไทยโดยส่วนใหญ่จะเป็น Fast acetylator เช่นกัน โอกาสที่จะพบความเป็นพิษต่อตับจากยา Isoniazid จึงพบได้น้อย และมีการศึกษาของ Singh (1995) ที่พบว่าไม่มีความแตกต่างของสัดส่วนผู้ป่วย Slow Acetylator ในกลุ่มที่เกิดพิษต่อตับกับในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษในระหว่างการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรค ซึ่งสัดส่วนของทั้ง 2 กลุ่มเท่ากับ ร้อยละ 33.3 และร้อยละ 30 ตามลำดับ acetylator phenotype อาจไม่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค การตรวจ acetylator status ในผู้ป่วยจึงไม่มีความจำเป็น ดังนั้นการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในคนไทยที่พบได้น้อยอาจไม่มีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของการเปลี่ยนแปลงยาในร่างกายด้วยการให้กลุ่มอะเซทิลก็เป็นได้

นอกจากนี้จากไม่พบความแตกต่างของค่า ALT เมื่อใช้วิธีการตรวจวัดที่มีการใส่ pyridoxal-5-phosphate (PDP) และวิธีการตรวจวัดที่ไม่ใส่ PDP ไม่เกิน $\pm 5\%$ ดังนั้นการตรวจ ALT ในผู้ป่วยวัณโรค ไม่มีความจำเป็นต้องใช้วิธีที่มี PDP เนื่องจากได้ผลในการประเมินทางคลินิกไม่แตกต่างกันนัก

2. อาการที่พบทางคลินิก

จากการศึกษานี้ไม่พบผู้ป่วยมีอาการศีรษะ(ตาเหลือง) หรืออาการทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับการเกิดตับอักเสบ

อาการแสดงของการเกิดพิษต่อตับจากยาที่มีลักษณะที่ไม่เฉพาะเจาะจง ได้แก่ ไข้ ปวดเมื่อย เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน หรือปวดท้อง อาการแสดงดังกล่าวของผู้ป่วยอาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ ในตารางที่ 13 เมื่อเปรียบเทียบอัตราการพบอาการต่างๆนี้ก่อนและในระหว่างการรักษาไม่พบความแตกต่างกัน ดังนั้น การอาศัยอาการข้างต้นเป็นเครื่องชี้วัดในการส่งผู้ป่วยตรวจการทำงานของตับอาจไม่มีประโยชน์มากนัก Dowda(1998) ได้กล่าวถึงการติดตามพิษต่อตับในระหว่างการใช้ยาต้านไวรัสโรคในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปี โดยการทบทวนอาการของผู้ป่วย ได้แก่ อาการ ศีรษะ ไข้ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน อาจเพียงพอโดยไม่ต้องตรวจ LFT ทุกเดือน แต่จากการศึกษานี้ การใช้อาการที่พบทางคลินิกของผู้ป่วยก่อนเริ่มการบำบัดและในระหว่างการบำบัดไม่พบความแตกต่างกันมากนัก อาการที่พบทางคลินิกก่อนเริ่มการบำบัดเข้าใจว่าเกิดจากความเจ็บป่วยจากไวรัสโรคของผู้ป่วยเอง ส่วนอาการที่พบในระหว่างการบำบัดนั้นอาจเกิดจากความผิดปกติเป็นกรณีไป เช่น การที่ผู้ป่วยมีอาการปวดเมื่อยอาจเนื่องมาจากการทำงาน อาการปวดเมื่อยจะมีอยู่เพียงชั่วคราว เป็นต้น

อาการผิดปกติของตับในระหว่างการบำบัดอาจไม่ได้เกิดจากยาต้านไวรัสโรคโดยตรง แต่อาจเกิดจากพยาธิสภาพจากโรคไวรัสโรคหรือโรคอื่นของผู้ป่วย หรือมีปัจจัยเสริมอื่นร่วมได้แก่ การรับประทาน/ดื่มแอลกอฮอล์ การหยุดยาต้านไวรัสโรคในผู้ป่วยที่มีระดับอานินทรานซามินเสมากกว่า 3 เท่าของระดับปกติ แล้วเริ่มให้ยาต้านไวรัสโรคใหม่ในขนาดต่ำเมื่อระดับเอนไซม์นี้ลดลงสู่ระดับปกติ หรือพิจารณาใช้ยาต้านไวรัสโรคอื่นแทนนั้น นอกจากนี้ไม่สะดวกต่อแพทย์และผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยลำบากในแบบแผนการรักษา ดังนั้นการให้ความร่วมมือของผู้ป่วยอาจลดลงได้ และอาจทำให้ระยะเวลาที่ใช้ในการบำบัดไวรัสโรคนานขึ้น ดังนั้นเมื่อมีความผิดปกติของเอนไซม์ระดับนี้ขึ้น การพิจารณาติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาก่อนขึ้นอาจเป็นวิธีที่เหมาะสมกว่า

นอกจากนี้ควรให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยนอกจากแบบแผนการบำบัดไวรัสโรค ควรให้ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้ การตรวจสอบร่างกาย เช่น การตรวจสอบอาการตาเหลือง โดยผู้ป่วยหรือญาติของผู้ป่วย เพื่อที่จะได้แนะนำให้ผู้ผู้ป่วยไปพบแพทย์ในทันที ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการบำบัดไวรัสโรคได้ดีขึ้น สามารถบำบัดไวรัสโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพและลดความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

สรุปและข้อเสนอแนะ

การใช้ยาต้านวัณโรคสูตรระยะสั้นในการบำบัดผู้ป่วยวัณโรคนั้น ในกลุ่มผู้ป่วยช่วงอายุ 15-45 ปี ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากโรคอื่น จากการศึกษาครั้งนี้ไม่พบว่ามีสัญญาณเตือนถึงการเกิดพิษต่อตับที่ชัดเจนจนต้องการการตรวจวัดการทำงานของตับก่อนหรือในระหว่างการใช้ยาต้านวัณโรค และในกรณีที่พบความผิดปกติต่อตับเกิดขึ้นโดยที่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการทางคลินิก อาจพิจารณาใช้ยาต้านวัณโรคเดิมต่อไปก่อน ควรประเมินอาการทางคลินิกอื่น ประวัติก่อนมารับการตรวจ เพื่อวิเคราะห์ผู้ป่วยเป็นรายบุคคลไป และควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดขึ้น อาจได้ข้อมูลเพื่อประกอบการพิจารณาเลือกชนิดยาต้านวัณโรคหรือวิธีการใช้ยาต้านวัณโรคได้อย่างเหมาะสมต่อไป

ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าการตรวจเอนไซม์อลานินทรานซามินสจากการใช้ยาสูตรระยะสั้น 2HRZE/4HR และ 2HRZ/4HR ทำให้ทราบว่าการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์อลานินทรานซามินสที่สูงมากกว่า 3 เท่าของระดับปกติจากปัจจัยการใช้ยาสูตรดังกล่าวข้างต้น สามารถเปลี่ยนแปลงสู่ระดับปกติได้เอง โดยไม่ต้องหยุดการรักษาด้วยยาต้านวัณโรค จึงไม่จำเป็นต้องเพิ่มค่าใช้จ่ายในการตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มต้นใช้ยาต้านวัณโรคดังเช่นที่ปฏิบัติกันในปัจจุบันในผู้ป่วยช่วงอายุนี้

แต่อย่างไรก็ตาม ก่อนเริ่มการบำบัดวัณโรค บุคลากรแพทย์ที่เกี่ยวข้องควรให้ความสำคัญกับประวัติของผู้ป่วย การหลีกเลี่ยงปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ การใช้ยาทั้งยาต้านวัณโรค ยาที่ได้รับจากสถานบริการทางแพทย์ ยาที่ผู้ป่วยจัดซื้อเอง หรือพฤติกรรมของผู้ป่วยเกี่ยวกับการดื่มแอลกอฮอล์ และควรเตือนให้ผู้ป่วยระมัดระวังไม่ควรดื่มแอลกอฮอล์อย่างเข้มงวดในระหว่างการบำบัดวัณโรค เพราะอาจจะทำให้เกิดอันตรายต่อตับได้ง่าย

เนื่องจากการศึกษาในครั้งนี้มีเวลาจำกัดประมาณ 1 ปี 6 เดือนในการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วย ทำให้ศึกษาได้ในผู้ป่วยจำนวน 23 ราย ซึ่งเป็นปริมาณงานที่สูงสุดของการศึกษาระดับปริญญาโทบัณฑิต ดังนั้นข้อมูลที่จะทำให้เพิ่มความมั่นใจในผลการตรวจในครั้งนี้มากยิ่งขึ้น จึงน่าจะมีการเพิ่มจำนวนผู้ป่วยให้มีจำนวนมากกว่านี้จนเกิดความมั่นใจในเชิงสถิติ สำหรับการวิจัยในรูปแบบเช่นเดียวกับการศึกษาในครั้งนี้

นอกจากนี้การศึกษาที่ควรมีต่อไปควรจะศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงมากขึ้น เช่นกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุซึ่งเป็นกลุ่มที่มีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนได้มากกว่า อาจมีรูปแบบการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์อลานินทรานซามินสแตกต่างจากการศึกษานี้ อาศัยแนวทางจากการศึกษาเอนไซม์อลานินทรานซามินสและพิษต่อตับที่เกิดจากยาต้านวัณโรคในการบำบัดผู้ป่วย

วัฒนธรรมระดับนี้เพื่อให้เกิดการใช้ขาด้านโรคอย่างปลอดภัยในกลุ่มอายุอื่นๆ หรืออาจใช้เป็นแนวทางในการศึกษาพิชิตภัยจากยาอื่นๆที่มีรายงานความเป็นพิษต่อดีต่อไป

ตารางที่ 20 ค่าทางชีวเคมีสำหรับประเมินระดับความเป็นพิษต่อตับ(Sturgill, 1997)

type of	Marker	Characteristics
liver injury		
Cytotoxic	Serum aspartate aminotransferase	Low specificity for liver injury
	Serum alanine aminotransferase	High specificity for acute hepatocellular injury
	Serum albumin	Reliable marker of chronic hepatocellular injury
	Prothrombin time	Reliable marker of acute or chronic hepatocellular injury
Cytotoxic or cholestatic	Serum alkaline phosphatase	Highest increases occur with cholestatic injuries; specificity poor
	Serum γ -glutamyltransferase	Correlates with alkaline phosphatase (can exclude bone disease)
	Serum bilirubin	High increase (at least 50% of the direct fraction) indicates liver injury
Cholestatic	Serum bile acids	Higher sensitivity and specificity for liver injury than serum bilirubin
	Serum 5'-nucleotidase	Highly specific for cholestasis
	Urinary bilirubin	Highly sensitivity than serum bilirubin; specific for cholestasis

ตารางที่ 21 Agreed criteria for classification of drug-induced liver damage (Johnson, 1995)

	Laboratory test	ALT/ALP ratio (R)		Example	
		Acute	Chronic		
Hepatocellular	ALT > 2ULN	R > 2	Paracetamol,	Methyldopa,	
			Isoniazid	dantrolene	
Cholestatic	ALP > 2ULN	R < 2	Anabolic steroids	Phenothiazines	
Mixed	ALT and ALP > 2ULN	2 < R < 5	Chlorpromazine	Ajmaline	

ULN = upper limit of reference range