

ภาวะพิษต่อตับจากยาวัณโรคสูตรมาตรฐาน : การป้องกัน อุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยง การจัดการและ
ผลการรักษา

วิทยานิพนธ์
ของ
ภัทราพร อรรคชาติสี

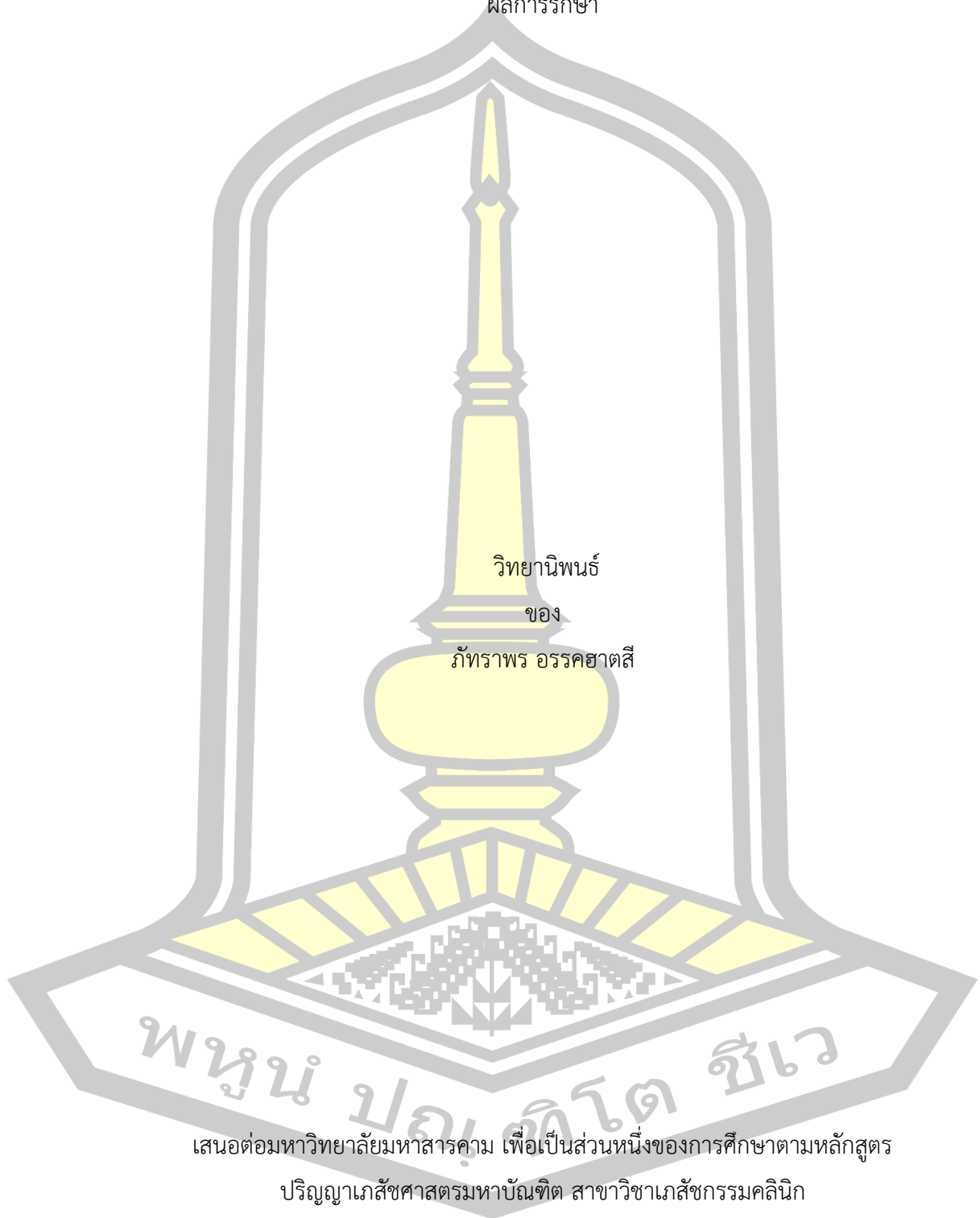
เสนอต่อมหาวิทยาลัยมหาสารคาม เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

มีนาคม 2565

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

ภาวะพิษต่อต้านจากยาวัณโรคสูตรมาตรฐาน : การป้องกัน อุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยง การจัดการและ
ผลการรักษา



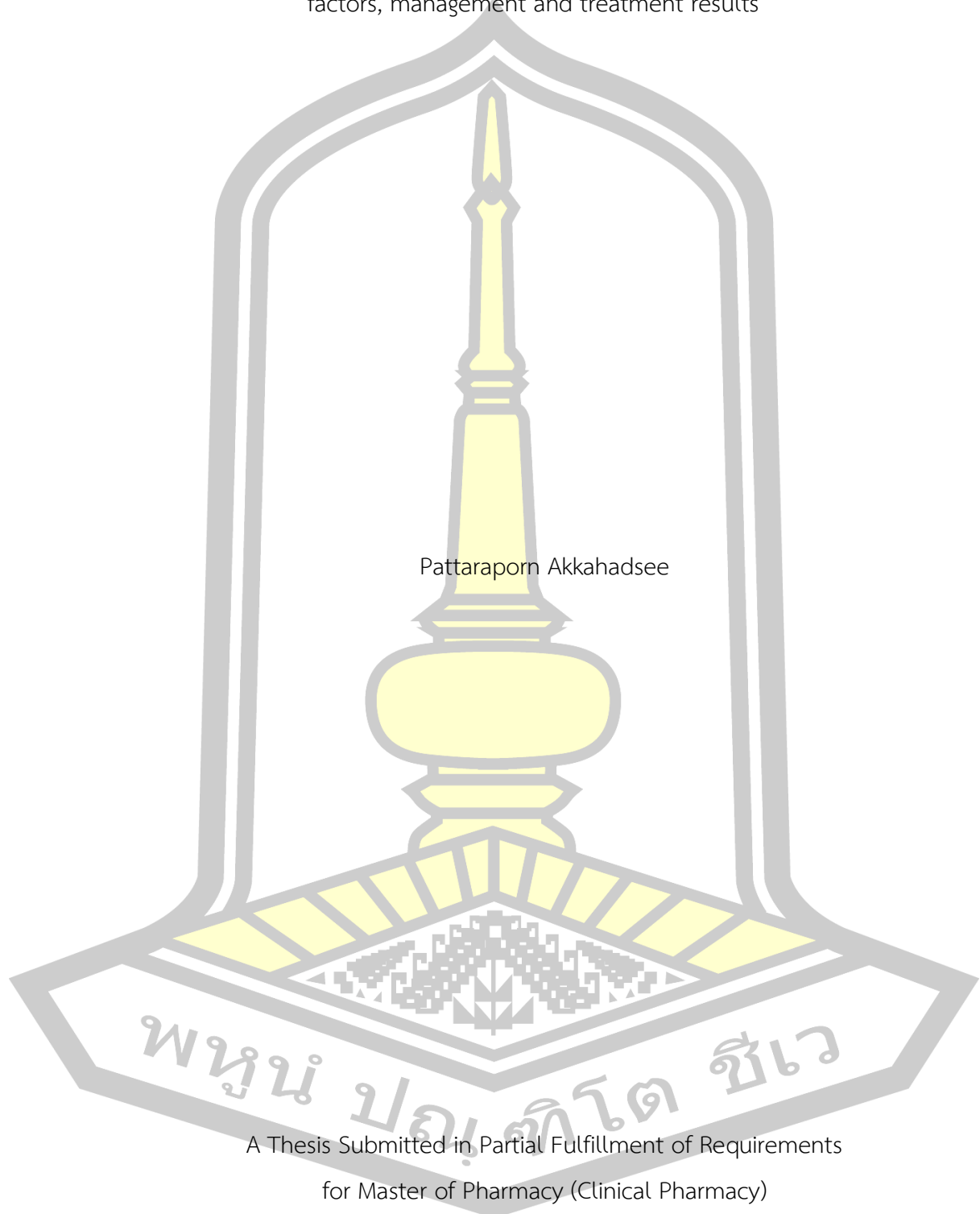
เสนอต่อมหาวิทยาลัยมหาสารคาม เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

มีนาคม 2565

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

Hepatotoxicity from standardized antituberculous drugs: Prevention, incidence, risk factors, management and treatment results

Pattaraporn Akkahadsee



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of Requirements
for Master of Pharmacy (Clinical Pharmacy)

March 2022

Copyright of Mahasarakham University



คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ได้พิจารณาวิทยานิพนธ์ของนางสาวภัทราพร อรรคชาติ
สี แล้วเห็นสมควรรับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(รศ. ดร. สุรศักดิ์ เส่าแก้ว)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผศ. ดร. ราตรี สว่างจิตร์)

.....กรรมการ

(ผศ. ดร. สุรัชดา ชนโสภณ)

.....กรรมการ

(ผศ. ดร. พิรยา ศรีผ่อง)

มหาวิทยาลัยอนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญา เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

.....
(ผศ. ดร. ชนัดดา พลอยเลื่อมแสง)

คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

.....
(รศ. ดร. กวิสน์ ชัยมูล)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ชื่อเรื่อง	ภาวะพิษต่อตับจากยาวัณโรคสูตรมาตรฐาน : การป้องกัน อุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยง การจัดการและผลการรักษา		
ผู้วิจัย	ภัทราพร อรรคชาติสี		
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ราตรี สว่างจิตร์		
ปริญญา	เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต	สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
มหาวิทยาลัย	มหาวิทยาลัยมหาสารคาม	ปีที่พิมพ์	2565

บทคัดย่อ

บทนำ: วัณโรคเป็นปัญหาสำคัญด้านสาธารณสุขในประเทศไทย แนวทางการรักษาขององค์การอนามัยโลกและประเทศไทยแนะนำให้ผู้ป่วยรายใหม่ใช้สูตรยามาตรฐานระยะสั้นเนื่องจากมีประสิทธิภาพดีที่สุด อย่างไรก็ตามการบาดเจ็บของตับจากยาวัณโรค เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์สำคัญที่พบได้บ่อยในช่วงการรักษาระยะเข้มข้น ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาหรือป้องกันภาวะนี้ อีกทั้งอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของภาวะนี้ยังมีความหลากหลาย ดังนั้นการศึกษานี้จึงศึกษาอุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยง รูปแบบการจัดการการบาดเจ็บของตับจากยาวัณโรคโดยใช้การวิเคราะห์ฐานข้อมูล เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวิธีการทั้งหมดในการป้องกันการบาดเจ็บของตับจากยาวัณโรค โดยใช้การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย

วิธีการศึกษา: การศึกษานี้แบ่งเป็น 2 ส่วน ได้แก่ การวิเคราะห์ฐานข้อมูลย้อนหลังเพื่อประเมินข้อมูลผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับยาวัณโรคสูตรมาตรฐานทั้งแผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในโรงพยาบาลมหาสารคาม ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 จนถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2562 และการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย สืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูล 4 แหล่ง ตั้งแต่วันเริ่มต้นฐานข้อมูลจนถึงวันที่ 31 สิงหาคม 2565 วิเคราะห์รวมผลข้อมูลโดยใช้โมเดลแบบสุ่ม

ผลการศึกษา: การศึกษาย้อนหลังวิเคราะห์ข้อมูลจากผู้ป่วยวัณโรครายใหม่จำนวน 346 ราย พบว่า เกิดภาวะตับอักเสบ 50 ราย (ร้อยละ 14.45) ยาที่คาดว่าจะป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบมากที่สุดคือ Pyrazinamide ระยะเวลาในการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคมีค่าเฉลี่ย 17.2 (13.3) วัน การจัดการหลัก คือการให้ผู้ป่วยหยุดใช้ยาวัณโรค ซึ่งทำให้ค่าการทำงานของตับกลับมาเป็นปกติโดยเฉลี่ยที่ 16.6 (2.0) วัน ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ภาวะทุพโภชนาการ มีโรคประจำตัวร่วม และการดื่มแอลกอฮอล์ (ค่าอัตราส่วนแถมต่อ

(OR) และช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% ของแต่ละปัจจัยเท่ากับ 6.7 (3.1-14.4), 2.4 (1.2-4.9) และ 4.2 (1.4-12.4) ตามลำดับ) และผลการวิเคราะห์ห่อภิณกรรมเครือข่ายบ่งชี้ว่าสูตรผสมของสารสกัดจากขมิ้นชันและบอระเพ็ด (*Curcuma longa* และ *Tinospora cordifolia* formulation) และยา N-acetylcysteine มีประสิทธิภาพสูงสุดในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวิธโรค (ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (RR) และช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% ของยาแต่ละตัวเท่ากับ 0.07 (0.02-0.28) และ 0.09 (0.01-0.75) ตามลำดับ) ส่วนยาอื่น ๆ ได้แก่ Silymarin, VitaminD, Livina, Garcin, Carnitine, Bicyclol, VitaminA, VitaminA plusD, Jian'ganle Hugan Pian และ Glucuronolactone ไม่พบว่ามีความแตกต่างในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับเมื่อเทียบกับการให้ยาหลอก หรือการรักษาด้วยยาวิธโรค การรักษาทุกชนิดที่ใช้ในการศึกษานี้มีความปลอดภัยและไม่มีรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

สรุปผล: อุบัติการณ์ของการเกิดโรคตับจากยาวิธโรคในการศึกษานี้สูงกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ที่รายงานในคนไทย แต่ปัจจัยเสี่ยงและรูปแบบการจัดการเหมือนกันผลการวิเคราะห์ห่อภิณกรรมเครือข่ายบ่งชี้ว่าการใช้ยาสูตรผสมของขมิ้นชันและบอระเพ็ดพร้อมกับการใช้ยาด้านวิธโรคน่าจะเป็นยาที่มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพดีที่สุดในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวิธโรค

คำสำคัญ : ภาวะพิษต่อตับจากยาวิธโรค, การป้องกันการเกิดพิษต่อตับ, การวิเคราะห์ห่อภิณกรรมเครือข่าย, ยาวิธโรค

TITLE	Hepatotoxicity from standardized antituberculous drugs: Prevention, incidence, risk factors, management and treatment results		
AUTHOR	Pattaraporn Akkahadsee		
ADVISORS	Assistant Professor Ratree Sawangjit , Ph.D.		
DEGREE	Master of Pharmacy	MAJOR	Clinical Pharmacy
UNIVERSITY	Maharakham University	YEAR	2022

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis is one of the major public health concern in Thailand. The World Health Organization and Thailand guidelines recommend a standard short-term regimen which is the most effective regimen. However, tuberculosis drugs induced liver injury (TB-DILI) is the most common adverse event during the intensive phase of treatment. Recently, there is no guideline for management or prevent of this adverse event. In addition, incidence and risk factors for tuberculosis drugs induced hepatotoxicity are variety. Therefore, this study examined the incidence, risk factors, and pattern for management of TB-DILI using database analysis and compared the efficacy and safety of all interventions to prevent TB-DILI using a systematic review and network meta-analysis.

Methods: This study was performed into 2 parts including a retrospective database analysis for evaluating data of new case TB patients who treated with standard regimen in Maharakham hospital from 1 January to 31 December 2019, and a systematic review and network meta-analysis was performed by searching from inception to 31 August, 2021 in 4 databases. Random-effects model was used to pool effect of each outcome.

Results: Based on retrospective study, 346 new tuberculosis patients were evaluated and 50 (14.45%) of them had hepatitis. Pyrazinamide was suspected to be

the most common cause of hepatitis. The average time to detect TB-DILI was 17.2 (13.3) days. The majority of management was discontinuation of TB drug (98%), which returned liver function test level to normal at an average of 16.6 (2.0) days. Malnutrition, alcohol consumption, and high-dose tuberculosis exposure were all significantly associated with hepatotoxicity. (Odds ratio (OR) and 95%CI of each factor was 6.7 (3.1-14.4), 2.4 (1.2-4.9), and 4.2 (1.4-12.4), respectively). The network meta-analysis indicated that turmeric combination (*Curcuma longa* and *Tinospora cordifolia* formulations), and N-acetylcysteine (NAC) were the most effective in preventing TB-DILI (risk ratio (RR) and 95%CI of each intervention was 0.07 (0.02-0.28), and 0.09 (0.01-0.75), respectively). For other interventions including Silymarin, VitaminD, Livina, Garcin, Carnitine, Bicyclol, VitaminA, VitaminA plus D, Jian'ganle Huguang Pian, and Glucuronolactone, there were no statistically significant difference for preventing TB-DILI when compared to placebo or no treatment. All treatments used in this study was safe and there was no report of any serious adverse effect.

Conclusion: Incidence of TB-DILI in this study is higher than those previous report in Thai but the risk factors and patterns of management are similar. Network meta-analysis indicates that using combination of *Curcuma longa* and *Tinospora cordifolia* product along with TB drug may be the most effective and safe to prevent TB-DILI.

Keyword : Anti-tuberculosis induced hepatotoxicity, Hepatoprotective agents, Network meta-analysis, Tuberculosis drug

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลงได้ด้วยดี เนื่องจากได้รับความกรุณาอย่างสูงจาก ผศ.ดร.ภญ.ราตรี สว่างจิตร อาจารย์ที่ปรึกษาวิจัย และอาจารย์ ดร.ภก.ภานุมาศ ภูมาศ ที่กรุณาให้คำปรึกษา และแนะนำ ตลอดจนปรับปรุงแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ เพื่อให้การศึกษานี้ประสบความสำเร็จ ด้วยความเอาใจใส่ อย่างดียิ่ง ผู้วิจัยตระหนักถึงความตั้งใจและทุ่มเทของอาจารย์และขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ ที่นี้

การดำเนินงานวิจัยในครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลจากกลุ่มตัวอย่างในโรงพยาบาล มหาสารคาม ซึ่งได้รับความร่วมมือในการให้ข้อมูลประกอบการวิจัยอันเป็นประโยชน์ต่อการวิจัยในครั้งนี้ ขอขอบพระคุณกลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม เพื่อนร่วมงานที่คอยเป็นกำลังใจและให้การสนับสนุนในงานวิจัยในทั้งนี้เป็นอย่างมาก ขอขอบพระคุณท่านอาจารย์ และบุคลากรในคณะเภสัช ศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคามทุกท่านที่คอยให้คำชี้แนะ และประสานงานช่วยเหลือจนงานวิจัยครั้งนี้ ประสบความสำเร็จไปได้ด้วยดี ขอขอบพระคุณบิดา มารดาและครอบครัวที่คอยเป็นแรงผลักดัน กำลังใจ และสนับสนุนตลอดมา

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าผลการวิจัยในครั้งนี้จะเป็นประโยชน์ในการพัฒนาการ บริบาลผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ในโรงพยาบาล และเป็นข้อมูลส่วนหนึ่งในการพัฒนาแนวทางการรักษา ผู้ป่วยวัณโรคในอนาคตต่อไป

ภัทราพร อรรคชาติสี



พญ. ปณ. จิตโต ชีเว

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ฉ
กิตติกรรมประกาศ.....	ช
สารบัญ.....	ณ
สารบัญตาราง.....	ท
สารบัญภาพ.....	ณ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.3 ความสำคัญและประโยชน์.....	3
1.4 ขอบเขตของการวิจัย.....	3
1.5 กรอบแนวคิด.....	4
1.6 นิยามศัพท์เฉพาะ.....	5
บทที่ 2 ปริทัศน์เอกสารข้อมูล.....	8
2.1 อุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อตับจากยาวิมโรค (Incidence).....	9
2.1.1 การรายงานอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับในต่างประเทศ.....	9
2.1.2 การรายงานอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับในประเทศไทย.....	11
2.2 ปัจจัยเสี่ยงและกลไกของการเกิดพิษต่อตับจากยาวิมโรค.....	12
2.2.1 กลไกการเกิดพิษต่อตับจากยาวิมโรค.....	12
2.2.2 ปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดพิษต่อตับ.....	13
2.3 อัตราการเสียชีวิตจากการเกิดพิษต่อตับจากยาวิมโรค.....	15

2.4 รูปแบบของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค	16
2.4.1 ระยะเวลาที่เริ่มเกิดและระยะเวลาการดำเนินไปของภาวะตับอักเสบจากยาต้านไวรัสโรค ...	16
2.4.2 ชนิดของการเกิดตับอักเสบ	20
2.5 แนวทางมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค	20
2.5.1 คำแนะนำในการรักษาขณะเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค.....	20
2.5.2 ผลการติดตามและดูแลระหว่างการเกิดพิษต่อตับ	21
2.6 แนวทางการจัดการหลังการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค.....	22
2.6.1 การให้ยาต้านไวรัสกลับไปใหม่.....	22
2.6.2 สูตรยาต้านไวรัสหลังจากการเกิดตับอักเสบ	23
2.6.3 ผลการรักษาหลังการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค	24
2.7 ยาและสมุนไพรอื่นๆ ที่ใช้ในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรค	24
2.8 ข้อมูลเกี่ยวกับการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (network meta-analysis).....	27
2.8.1 ความหมายการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ	27
2.8.2 ลักษณะการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย	27
2.8.3 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย	28
2.8.4 ขั้นตอนการรวบรวมผลการศึกษาวเคราะห์และรายงานผล	31
2.8.4 ขั้นตอนการรวบรวมผลการศึกษาวเคราะห์และรายงานผล	32
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	37
ตอนที่ 1 การศึกษาเพื่อหาอุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยง และแนวทางการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยา ต้านไวรัสในผู้ป่วยไวรัสโรคเอดส์ใหม่ที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรมาตรฐานระยะสั้น ในรูปแบบ การศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective cohort study).....	37
3.1.1 รูปแบบงานวิจัย	37
3.1.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	37
3.1.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง	38

3.1.4 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย	39
3.1.5 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย	40
3.1.6 รวบรวมผลการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลและรายงานผล	41
ตอนที่ 3.2 การเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาและแนวทางการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรคในแต่ละการศึกษา โดยใช้รูปแบบการศึกษาค้นคว้าทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิณ เครือข่าย (A systematic review and network meta-analysis)	43
3.2.1 รูปแบบงานวิจัย	43
3.2.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	43
3.2.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย	44
3.2.4 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย	44
3.2.5 รวบรวมผลการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลและรายงานผล	47
บทที่ 4 ผลการวิจัย	51
ตอนที่ 1 การศึกษาเชิงวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective cohort study)	51
4.1.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการศึกษา (Characteristics of the patients)	51
4.1.2 สูตรยาวัณโรคที่ใช้ในการรักษา (Standard dose regimen)	59
4.1.3 อุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Incidence)	60
4.1.4 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Risk factors)	60
4.1.5 รูปแบบของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (Pattern of Hepatotoxicity from anti-tuberculosis drugs)	66
4.1.6 แนวทางการจัดการหลังการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (Management)	67
4.1.7 ผลการรักษาหลังการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Treatment outcome)	70
ตอนที่ 2 การศึกษาค้นคว้าทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิณ เครือข่าย (Network meta-analysis)	71
4.2.1 การคัดเลือกงานวิจัย	71
4.2.2 ลักษณะของงานวิจัยที่คัดเข้าการศึกษา	72

4.2.3 ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัย	80
4.2.4 ประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิดที่ใช้ในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวิธโรค	81
4.2.5 ประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของตับ.....	85
บทที่ 5 สรุปผล อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ	89
ตอนที่ 1 การศึกษาเชิงวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลัง	89
5.1.1 สรุปผลการศึกษา.....	89
5.1.2 อภิปรายผลการวิจัย.....	90
5.1.3 ข้อจำกัดของงานวิจัย	95
5.1.4 ข้อเสนอแนะของงานวิจัย.....	96
ตอนที่ 2 การศึกษาการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (A systematic review and network meta-analysis).....	97
5.2.1 สรุปผลการศึกษา.....	97
5.2.2 อภิปรายผลการวิจัย.....	97
5.2.3 ข้อจำกัดของงานวิจัย	100
5.2.4 ข้อเสนอแนะของงานวิจัย.....	101
บรรณานุกรม.....	102
ภาคผนวก.....	110
ภาคผนวกที่ 1 แบบฟอร์มการสกัดข้อมูล (data extraction form).....	111
ภาคผนวกที่ 2 ตารางแสดงรายละเอียดการประเมินความเสี่ยง	114
ภาคผนวกที่ 3 ตารางแสดงการรายงานผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการ วิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายตามแนวทางของ PRISMA 2009	119
ภาคผนวกที่ 4 แบบเก็บข้อมูลศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยของการเกิดตับอักเสบในผู้ป่วยวิธโรค รายใหม่ ในโรงพยาบาลมหาสารคาม	123
ภาคผนวกที่ 5 ตารางแสดงลักษณะของสิ่งทดลองและระยะเวลาในการติดตามผลการศึกษา แบ่ง ตามการประเมินผลค่าการทำงานของตับ.....	129

ตารางแสดงลักษณะของสิ่งทดลองและระยะเวลาในการติดตามผลการศึกษา แบ่งตามการประเมินผลค่าการทำงานของตับ.....	130
ภาคผนวกที่ 6 แสดงผลการวิเคราะห์ค่า consistency test ของทุก outcomes ที่วิเคราะห์อภิมานเครือข่าย.....	133
ภาคผนวกที่ 7 แสดงผลการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายประสิทธิภาพของยาแต่ละตัวในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรคสูตรมาตรฐานในผู้ป่วยรายใหม่.....	135
ภาคผนวกที่ 8 ผลการจัดลำดับการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรคของสิ่งทดลอง (Ranking of the best intervention for prevent TB-DILI).....	137
ภาคผนวกที่ 9 ผลการวิเคราะห์อภิมานของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคแต่ละชนิด ต่อการเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของตับ	139
ภาคผนวกที่ 10 ผลการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคแต่ละชนิดต่อ การเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของตับ	145
ภาคผนวกที่ 11 แผนภาพแสดงพื้นที่ได้กราฟ	154
ประวัติผู้เขียน.....	157



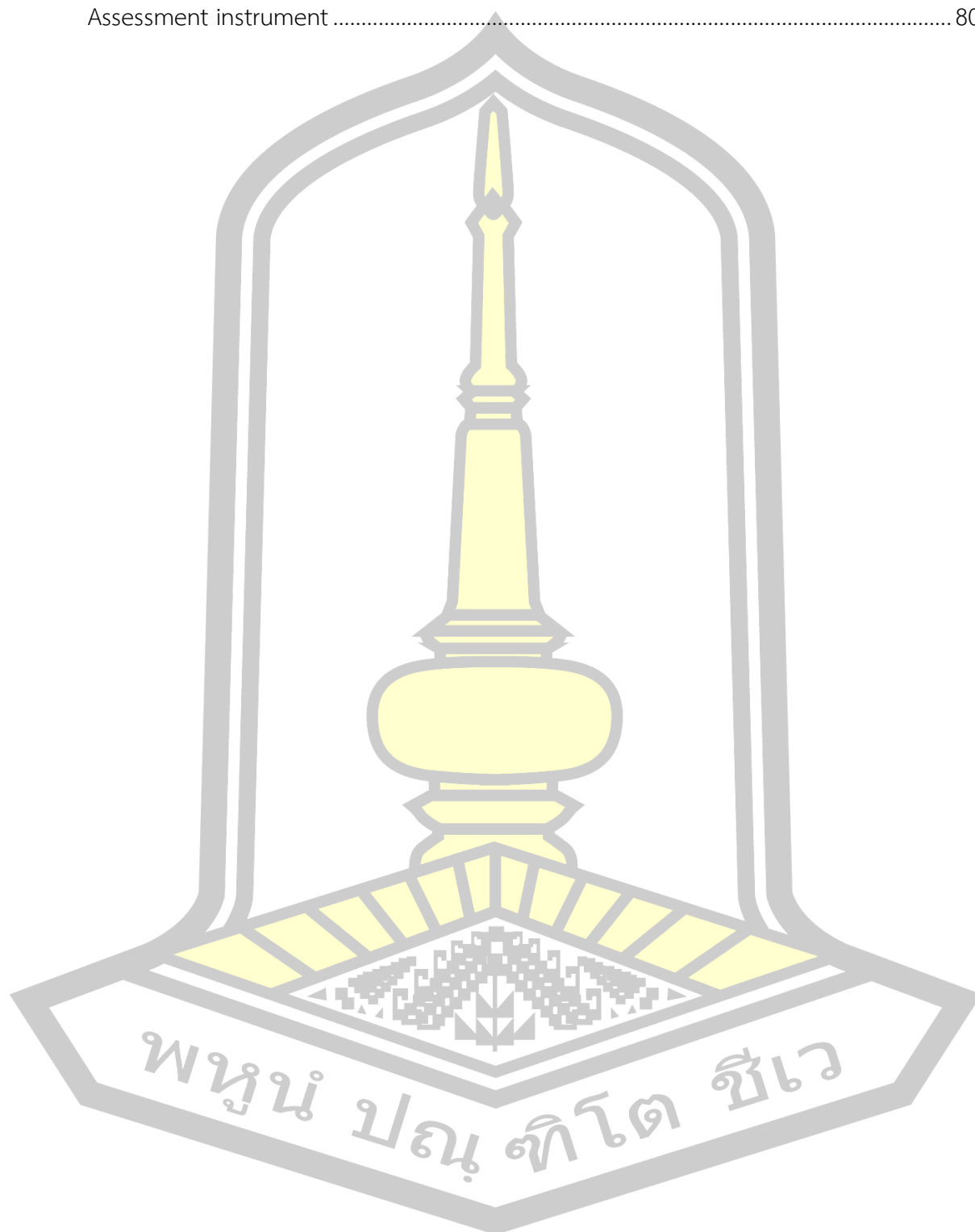
สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1	สรุปการศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคในต่างประเทศ.....	17
ตารางที่ 2	สรุปการศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคในประเทศไทย	19
ตารางที่ 3	คำค้น (Keyword selection)	45
ตารางที่ 4	การแปลผลของ I-square	48
ตารางที่ 5	ระยะเวลาทำการวิจัยและแผนการดำเนินงานตลอดโครงการวิจัย	50
ตารางที่ 6	ข้อมูลพื้นฐานแสดงรายละเอียดของผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค.....	54
ตารางที่ 7	ค่าการทำงานของตับก่อนและหลังให้ยาวัณโรคในกลุ่มที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค	58
ตารางที่ 8	ยาที่มีอันตรกริยากับยาวัณโรค (Drug interaction).....	58
ตารางที่ 9	ขนาดการใช้ยาวัณโรคในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคตามแนวทาง WHO.....	59
ตารางที่ 10	ผลการวิเคราะห์ตัวแปรที่เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับที่รักษาด้วยยาวัณโรคด้วยวิธี Univariate analysis	61
ตารางที่ 11	ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับที่นำมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ในแบบจำลองโลจิสติกแบบสองทางเลือก (Binary logistic regression).....	63
ตารางที่ 12	ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระ	64
ตารางที่ 13	ค่า VIF (Variance Inflation Factor) ทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระ	65
ตารางที่ 14	แสดงผลการวิเคราะห์ Multivariate logistic regression analysis	66
ตารางที่ 15	ประเภทการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค	67
ตารางที่ 16	ลักษณะทั่วไปของงานวิจัยที่เข้าร่วมการศึกษา (Characteristics of the studies included in the network meta-analysis)	73
ตารางที่ 17	ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา (Characteristics of the patients)	75
ตารางที่ 18	ลักษณะการให้สิ่งทดลองและสิ่งควบคุม (Characteristics of the interventions and controls).....	78

ตารางที่ 19 ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์การประเมินตาม Risk of Bias 2.0

Assessment instrument 80



สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค	4
ภาพที่ 2 สูตรแสดงการคำนวณการแบ่งชนิดของการเกิดพิษต่อตับ	20
ภาพที่ 3 ลักษณะการวิเคราะห์ห่อภิณ เครือข่ายแบบ	28
ภาพที่ 4 แผนภาพแสดงขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย	30
ภาพที่ 5 Flow diagram การรายงานจำนวนงานวิจัยที่สืบค้นทั้งหมด	31
ภาพที่ 6 Network graph ของการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษา	34
ภาพที่ 7 League table การเปรียบเทียบผลลัพธ์	35
ภาพที่ 8 แสดงตัวอย่างเส้นและสัญลักษณ์ในกราฟ Forest plot	35
ภาพที่ 9 แสดงการรายงานผลของกราฟ SUCRA เปรียบเทียบระหว่างยาแต่ละชนิด.....	36
ภาพที่ 10 แสดงการคัดเลือกผู้ป่วยในการศึกษา	52
ภาพที่ 11 แผนภาพแสดงแนวทางการจัดการหลังการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค	69
ภาพที่ 12 ผลการรักษาหลังการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค.....	70
ภาพที่ 13 แผนภาพแสดงการคัดเลือกการศึกษา	72
ภาพที่ 14 แสดงความเสี่ยงอคติ (risk of bias) ของทุกการศึกษา.....	81
ภาพที่ 15 ผลการวิเคราะห์ห่อภิณของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคแต่ละชนิด....	82
ภาพที่ 16 แผนภาพเครือข่ายการให้สิ่งแทรกแซงในงานวิจัย 14 ฉบับ.....	83
ภาพที่ 17 ผลการวิเคราะห์ห่อภิณเครือข่ายประสิทธิภาพของยาแต่ละตัว.....	84
ภาพที่ 18 แผนภาพแสดงพื้นที่ใต้กราฟ Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA)....	85
ภาพที่ 19 Funnel plot แสดงผลประสิทธิภาพของยาแต่ละตัวในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรค สูตรมาตรฐานในผู้ป่วยรายใหม่.....	87

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา

วัณโรคเป็นปัญหาสำคัญด้านสาธารณสุขในประเทศไทย โดยประเทศไทยติดอันดับกลุ่ม 14 ประเทศ ที่มีการระบาดของวัณโรค ทั้งวัณโรคที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี และวัณโรคดื้อยาหลายขนานสูง ในปี 2561 พบผู้ป่วยวัณโรคจำนวน 1.2 แสนรายต่อปี มีผู้เสียชีวิตจากการติดเชื้อวัณโรค 12,000 รายต่อปี และมีค่ายารักษาวัณโรคในผู้ป่วยดื้อยารุนแรงมูลค่าสูงถึง 1.2 ล้านบาทต่อคน กระทรวงสาธารณสุขจึงผลักดันให้การยุติปัญหาวัณโรคเป็นวาระแห่งชาติ เพื่อให้เป็นไปตามเกณฑ์ที่องค์การอนามัยโลกได้กำหนดยุทธศาสตร์ยุติวัณโรคภายในปี 2578

วัณโรคเป็นโรคติดต่อจากเชื้อแบคทีเรีย *Mycobacterium tuberculosis* ที่เกิดได้ทุกอวัยวะของร่างกาย และสามารถรักษาให้หายขาดได้หากผู้ป่วยได้รับยาที่เหมาะสม องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ประเทศต่างๆ ทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย ใช้สูตรยามาตรฐานระยะสั้นในการรักษาวัณโรค (Standard Short Course Regimen: SSC) เนื่องจากเป็นสูตรยาที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษา และมีอัตราการกลับเป็นซ้ำต่ำ สูตรมาตรฐานนี้ประกอบด้วยยาหลายชนิด ได้แก่ Isoniazid (H), Rifampicin (R), Pyrazinamide (Z), Ethambutol (E) โดยใช้รักษาร่วมกัน 4 ชนิดในระยะเข้มข้นจำนวน 2 เดือนหลังจากนั้นใช้ยา 2 ชนิดร่วมกัน ได้แก่ Isoniazid (H) และ Rifampicin (R)

การใช้ยาหลายชนิดร่วมกันในระยะเข้มข้น (Intensive phase) ช่วยให้การรักษามีประสิทธิภาพดี แต่มีข้อเสีย คือ ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสสูงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยามากขึ้น อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ยาด้านวัณโรค ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ปวดข้อ ชาปลายมือปลายเท้า ตามัว วิงเวียน การทรงตัว ผิดปกติ หูอื้อ ไม่ได้ยินเสียง ผื่นคัน ดีซ่าน ตับอักเสบ(1) เป็นต้น ส่งผลให้ผู้ป่วยใช้ยาด้านวัณโรคไม่สม่ำเสมอ หรือจำเป็นต้องเปลี่ยนไปใช้ยาด้านวัณโรคที่มีประสิทธิภาพลดลง ทำให้การรักษาวัณโรคไม่สำเร็จ(2, 3) หรือเกิดเชื้อดื้อยาได้

การเกิดพิษต่อดับจากยาด้านวัณโรค (Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity) พบได้เป็นอันดับ 1 (4-6) หรืออันดับ 2 (7, 8) เมื่อเทียบกับอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบจากการใช้ยาด้านวัณโรค ในประเทศไทยพบรายงานการเกิดพิษต่อดับร้อยละ 1-9 (9, 10) และในต่างประเทศพบร้อยละ 3-15 (11, 12) การเกิดพิษต่อดับจากยาด้านวัณโรคทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยาหรือเปลี่ยนแปลงการรักษาได้ถึงร้อยละ 2-8 (13) ผู้ป่วยบางรายอาจรุนแรงจนเสียชีวิตได้ร้อยละ 5-10 (14, 15) โดยอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อดับในแต่ละที่มีความแตกต่างกัน ซึ่งอาจจะเกิดจากการมี

ปัจจัยส่งเสริมที่ต่างกัน ในโรงพยาบาลมหาสารคามพบว่ามีความถี่ผู้ป่วยวัณโรคต่อปีเป็นจำนวนมาก และพบผู้ป่วยวัณโรครายใหม่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง การเริ่มยาวัณโรคด้วยสูตรมาตรฐานของผู้ป่วย เหล่านี้ พบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาวัณโรคที่ทำให้เกิดตับอักเสบเพิ่มมากขึ้น โดยเป็น 1 ใน 3 อันดับแรกของการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction type A) ทุกชนิด ในโรงพยาบาลมหาสารคาม

ทั้งนี้การศึกษาส่วนมากรายงานผลในเรื่องของอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค ในส่วนของผลการรักษาหลังเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับ จากยาวัณโรคยังไม่มีศึกษามากนัก รวมถึงแนวทางในการปฏิบัติดูแลผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบ ในโรงพยาบาลยังไม่มีการศึกษาขนาดใหญ่ในประเทศไทย ส่วนมากเป็นการศึกษาที่ใช้การทบทวน ข้อมูลจากเวชระเบียน ซึ่งในปัจจุบันมีการพัฒนาฐานข้อมูลสำหรับใช้เก็บข้อมูลผู้ป่วย ทำให้สามารถ ติดตามผู้ป่วยย้อนหลังได้มากขึ้น ในด้านการรักษาหลังการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ได้มี องค์กรและสถาบันต่างๆ ทั้งในประเทศและต่างประเทศ เสนอแนวทาง (Guideline) ต่างๆไว้หลาย แนวทาง การติดตามภาวะพิษต่อตับระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับยา เกณฑ์สำหรับการวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับ จากยาและการดูแลรักษาเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับ ซึ่งแนวทางเหล่านี้ ได้มาจากความคิดเห็นหรือ ประสบการณ์ของผู้เชี่ยวชาญ ไม่ได้เป็นแนวทางที่มาจากหลักฐานเชิงประจักษ์ (Evidence based guidelines) ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาอุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยง รูปแบบการรักษาและผลการรักษา เพื่อให้ได้ข้อมูลที่จะนำไปสู่การวางแผน แนวทางการพัฒนากระบวนการดูแลผู้ป่วยวัณโรค ลดความ รุนแรงของการเกิดตับอักเสบ และป้องกันการล้มเหลวของการรักษา ที่จะนำไปสู่การเกิดวัณโรคดื้อยา ของทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล โดยในการศึกษาค้นคว้าได้วางแผน ทำการศึกษาแบบย้อนหลังโดยการวิเคราะห์ข้อมูลจากฐานข้อมูลโรงพยาบาลมหาสารคาม เป็นระยะเวลา 5 ปี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2558 จนถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2562

ในด้านการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค ปัจจุบันยังไม่มีข้อแนะนำเรื่องการใช้ยาใน การป้องกัน แต่จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีหลายงานวิจัยเกี่ยวกับการป้องกันการเกิดพิษต่อ ตับจากยาต้านวัณโรคด้วยยาหรือสมุนไพรหลายชนิด ได้แก่ N-acetylcysteine Silymarin L-Carnitine, Curcuma longa, Tinospora cordifolia เป็นต้น พบว่ามีการศึกษาในรูปแบบการ ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (Systematic review and meta-analysis) แต่เป็นการวิเคราะห์เปรียบเทียบการรักษาโดยตรงของยาบางชนิดเท่านั้น (Direct meta-analysis) โดยการเทียบกับยาหลอกหรือไม่ใช้ยา ยังไม่พบการศึกษาเทียบระหว่างยาหรือสมุนไพรที่มี ฤทธิ์ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค ผู้วิจัยจึงทำการศึกษารูปแบบการทบทวนวรรณกรรม อย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis) เพื่อประเมินว่ามียา หรือผลิตภัณฑ์ใดบ้างสามารถใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค และแนวทางการป้องกันพิษ ต่อตับจากยาวัณโรคใดที่มีประสิทธิภาพสูงสุด เพื่อนำผลการศึกษาที่ได้ไปใช้เพื่อป้องกันพิษต่อตับจาก ยาวัณโรคในอนาคตต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.2.1 เพื่อศึกษา อุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยง และผลลัพธ์การรักษา การเกิดพิษต่อตับจากยา วัณโรคสูตรมาตรฐานระยะสั้นในผู้ป่วยรายใหม่

1.2.2 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาที่ใช้ในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคทุกชนิดที่มีการศึกษาทางคลินิก

1.2.3 เพื่อเปรียบเทียบและประเมินว่ายาใดมีประสิทธิภาพสูงสุดในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค

1.3 ความสำคัญและประโยชน์

1.3.1.1 ทราบถึงอุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยง แนวทางการจัดการและรักษาหลังการเกิดตับอักเสบจากยาวัณโรคในโรงพยาบาลมหาสารคาม เพื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ และสร้างแนวทางการคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงก่อนเริ่มยาวัณโรค รวมถึงการดูแลผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับหลังจากการใช้ยาวัณโรค

1.3.1.2 ได้ข้อมูลเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคจากหลากหลายการศึกษา และสามารถจัดอันดับเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาหรือแนวทางการรักษา เพื่อช่วยในการตัดสินใจเลือกใช้การรักษาที่มีประสิทธิภาพที่ดีที่สุด ในป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคได้

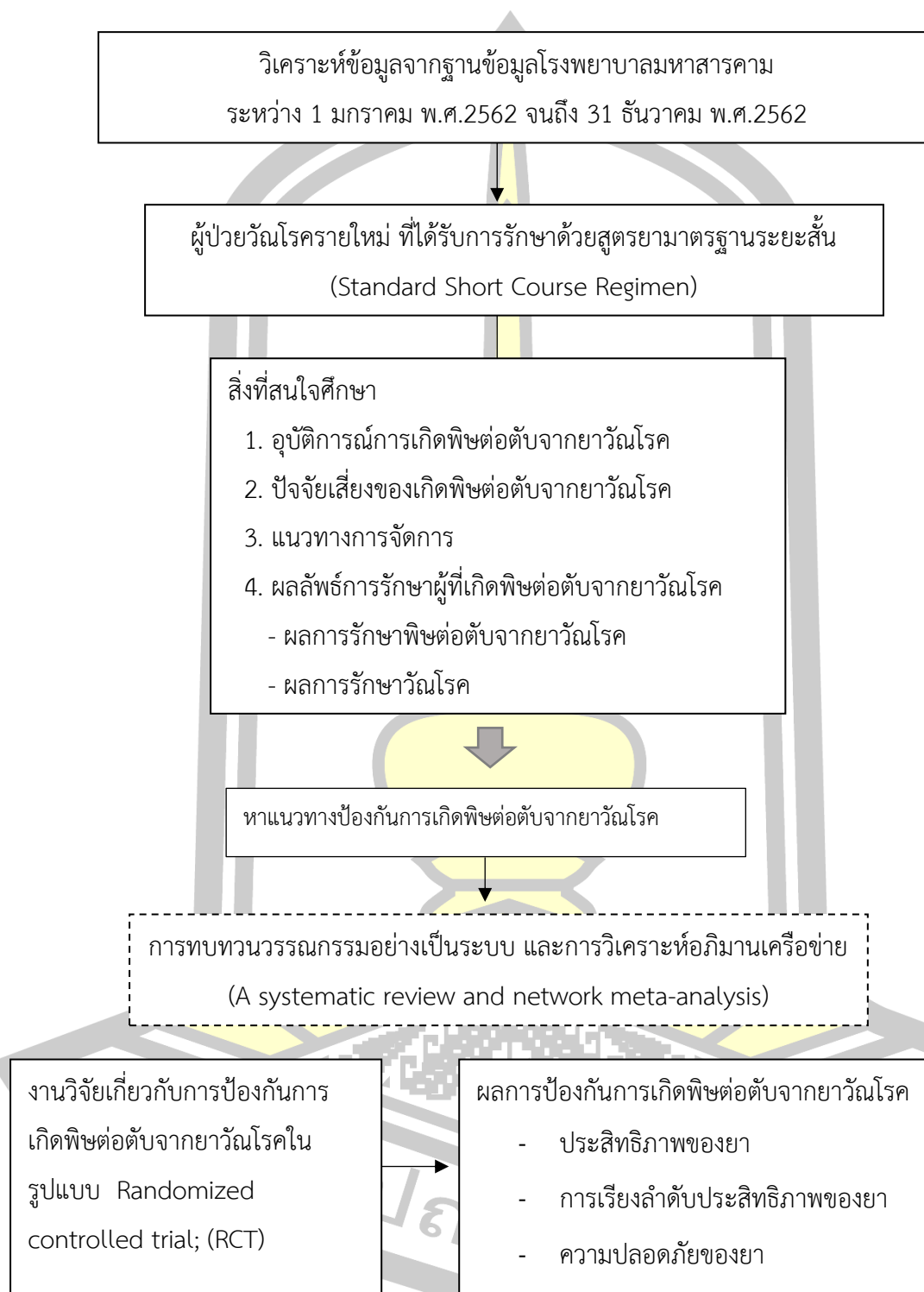
1.4 ขอบเขตของการวิจัย

แบ่งเป็น 2 ส่วน ได้แก่

1.4.1 การศึกษารูปแบบย้อนหลัง (Retrospective Study) เพื่อหาอุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยง และแนวทางการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาวัณโรค ในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐานระยะสั้น ทั้งแผนกผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกในโรงพยาบาลมหาสารคาม ทำการศึกษา ย้อนหลัง 1 ปี โดยใช้แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย จากนั้นนำมาวิเคราะห์ผลทางห้องปฏิบัติการ และแนวทางการจัดการพิษต่อตับของผู้ป่วย

1.4.2 เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของแนวทางการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรคในแต่ละการศึกษา โดยใช้รูปแบบการศึกษาการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิณ เครือข่าย (Network meta-analysis) โดยสืบค้นจากงานวิจัยที่เป็นรูปแบบการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มโดยมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial; CT) สืบค้นรายงานการวิจัยในช่วงเวลาตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงเดือน สิงหาคม พ.ศ.2564 โดยไม่จำกัดภาษาและช่วงเวลา ที่ทำการศึกษา

1.5 กรอบแนวคิด



ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาไวรัสโรค

1.6 นิยามศัพท์เฉพาะ

1.6.1 ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ (New case pulmonary tuberculosis) หมายถึง ผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษาวัณโรคมาก่อนและผู้ป่วยที่รักษาวัณโรคน้อยกว่า 1 เดือน และไม่เคยขึ้นทะเบียนในแผนงานวัณโรคแห่งชาติ แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ

1.6.1.1 ผู้ป่วยที่มีผลตรวจยืนยันพบเชื้อ (Bacteriologically confirmed: B+) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีผลตรวจเสมหะเป็นบวก อาจจะเป็นการตรวจด้วยวิธี Smear microscopy หรือ culture หรือ วิธีMolecular หรือ วิธีการอื่นๆ ที่องค์การอนามัยโลกรับรอง

1.6.1.2 ผู้ป่วยที่วินิจฉัยด้วยลักษณะทางคลินิก (Clinically diagnosed: B-) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีผลตรวจเสมหะ เป็นลบ แต่ทำการวินิจฉัยด้วยวิธีการตรวจเอกซเรย์รังสีทรวงอก หรือมีลักษณะทางคลินิก

1.6.2 ยาวัณโรคสูตรยามาตรฐานระยะสั้น (Standard short course regimen) สูตรยาสำหรับผู้ป่วยใหม่ที่เชื้อไวต่อยา ด้วยสูตรยา 2HRZE/4HR ประกอบไปด้วย Isoniazid Rifampicin Pyrazinamide และ Ethambutol แบ่งเป็นช่วงการรักษาดังนี้

1.6.2.1 การรักษาในระยะเข้มข้น (Intensive phase) ในช่วง 2 เดือนแรกของการรักษาที่ได้รับยาครบทั้ง 4 รายการ คือ Isoniazid Rifampicin Pyrazinamide และ Ethambutol

1.6.2.2 การรักษาในระยะต่อเนื่อง (Continuation phase) การให้ยา 2 ตัวต่อ หลังให้การรักษาในระยะเข้มข้นต่อเนื่องไปอีก 4 เดือน

1.6.3 เกณฑ์ที่ใช้สำหรับวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ใช้อาการทางคลินิกร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยอาการทางคลินิกที่ใช้พิจารณา เช่น ตัวเหลือง ตาเหลือง คลื่นไส้ อาเจียน เป็นต้น ส่วนค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการวินิจฉัย ได้แก่ Aspartate aminotransferase (AST) Alanine aminotransferase (ALT), bilirubin และ Alkaline phosphatase (ALP) Total bilirubin(TB) ซึ่งสอดคล้องตามแนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐานสากลขององค์การอนามัยโลก American thoracic society และกรมควบคุมวัณโรค ทั้งนี้ผู้ที่เกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาวัณโรคหมายถึง

1.6.3.1 ผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิก ร่วมกับมีค่า AST/ALT มากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าของค่าปกติ

1.6.3.2 ผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ AST/ALT มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติ โดยไม่มีอาการแสดงทางคลินิก

1.6.3.3 ผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ Total bilirubin มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ

1.6.4 ประเภทวัณโรค จำแนกตามอวัยวะที่เป็นวัณโรค

1.6.4.1 วัณโรคปอด (pulmonary tuberculosis: PTB) คือ ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของวัณโรคในเนื้อปอด หรือที่แขนงหลอดลม (endobronchial) โดยมีผลตรวจเสมหะเป็นบวกหรือลบก็ได้ Miliary TB จัดเป็นวัณโรคปอดเนื่องจากพยาธิสภาพอยู่ในปอด

1.6.4.2 วัณโรคนอกปอด (extrapulmonary tuberculosis: EPTB) คือ ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของวัณโรคที่อวัยวะอื่นๆ ที่ไม่ใช่เนื้อปอด เช่น เยื่อหุ้มปอด ต่อม้ำหุ้มเยื่อหุ้มสมอง ช่องท้อง ระบบทางเดินปัสสาวะ ผิวหนัง กระดูกและข้อ เป็นต้น โดยมีผลตรวจสิ่งส่งตรวจเป็นบวกหรือลบก็ได้

1.6.5 ภาวะไตบกพร่อง หมายถึง ผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance < 30 มิลลิลิตรต่อนาที หรือได้รับการล้างไต (hemodialysis)

1.6.6 ภาวะทุพโภชนาการ (Malnutrition)

ผู้ป่วยที่ดูลักษณะผอมมาก ตามองค์การอนามัยโลก (WHO) พิจารณาจาก BMI < 18.5 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร หรือมีระดับ albumin ในเลือดน้อยกว่า 3.5 g/dL

1.6.7 ระยะเวลาในการเกิดพิษต่อดับจากยาวัณโรค หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มใช้ยาวัณโรคสูตรมาตรฐานในระยะเข้มข้น (Intensive phase) จนกระทั่งผู้ป่วยมีค่าการทำงานของตับผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิก ร่วมกับมีค่า AST/ALT มากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าของค่าปกติ หรือมีการเพิ่มขึ้นของ AST/ALT มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติ โดยไม่มีอาการแสดงทางคลินิก หรือมีการเพิ่มขึ้นของ Total bilirubin มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ

1.6.7 การจัดการภาวะพิษต่อดับจากยาวัณโรคหมายถึง กระบวนการดูแลรักษาผู้ป่วยหลังการเกิดพิษต่อดับ ทั้งในเรื่องการให้ยาวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ (Re-challenge) การเลือกใช้สูตรยาวัณโรคใหม่หลังการเกิดดับอีกเสบ (Finally regime)

1.6.8 ผลการรักษา

1.6.8.1 ผลการรักษาพิษต่อดับจากยาวัณโรค

Recovery/ Non-recovery: สภาวะที่ค่าการทำงานของตับที่ลดลงจนเข้าสู่ภาวะปกติ/ ไม่สามารถฟื้นตัวหรือหายจากภาวะดับอีกเสบได้

Time to recovery: ระยะเวลาที่ค่าการทำงานของตับเข้าสู่ภาวะปกติ หลังจากการเกิดพิษต่อดับจากยาวัณโรค

Admission days: จำนวนวันนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะพิษต่อดับจากยาวัณโรค

Mortality: เสียชีวิตจากภาวะพิษต่อดับจากยาวัณโรค ดูจากการสรุปเวชระเบียน (Chart) ในส่วนสาเหตุการเสียชีวิต

1.6.8.2 ผลการรักษาวัณโรค

รักษาหาย (Cured) : ผู้ป่วยที่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นบวก (B+) ก่อนเริ่มรักษา และรักษาครบกำหนด โดยผลตรวจเป็นลบ (Smear or culture negative) ในเดือนสุดท้าย และก่อนหน้านี้อีกอย่างน้อย 1 ครั้ง

รักษาครบ (Treatment completed): ผู้ป่วยรักษาครบกำหนดโดยไม่มีหลักฐานว่าล้มเหลว มีผลเสมหะเป็นลบอย่างน้อย 1 ครั้งก่อนสิ้นสุดการรักษา แต่ไม่มีผลเสมหะในเดือนสุดท้าย

รักษาล้มเหลว (Treatment failed): ผู้ป่วยที่มีสิ่งส่งตรวจผลเป็นบวก (smear or culture positive) เมื่อสิ้นสุดเดือนที่ 5 หรือหลังจากนั้น

ขาดยา (Lost to follow-up): ยังไม่เริ่มการรักษาหลังวินิจฉัย หรือเริ่มรักษาและต่อมาขาดยาตั้งแต่ 2 เดือนติดต่อกันขึ้นไป

Mortality: เสียชีวิตจากวัณโรค จากการสรุปเวชระเบียน(Chart) ในส่วนสาเหตุการเสียชีวิต

Drug resistance: วัณโรคดื้อยาที่ไม่สามารถรักษาด้วยยาสูตรมาตรฐาน (Standard Short Course Regimen) ได้ แบ่งเป็น

- Mono resistant TB: วัณโรคดื้อยาตัวใดตัวหนึ่งเพียงขนานเดียวในกลุ่ม first line drug
- Polydrug-resistant TB: วัณโรคดื้อยาในกลุ่ม First line drug มากกว่าหนึ่งขนานที่ไม่ใช่ H และ R พร้อมกัน
- Multidrug-resistant TB (MDR-TB): วัณโรคดื้อยาหลายขนาน ที่ดื้อยา H และ R พร้อมกัน และอาจจะดื้อต่อยาขนานอื่นๆ ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้
- Pre-extensively drug-resistant TB (Pre-XDR-TB): วัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรง คือ MDR-TB ที่ดื้อยารักษาวัณโรคในกลุ่ม Fluoroquinolones หรือ Second-line injectables อย่างใดอย่างหนึ่ง
- Extensively drug-resistant TB (XDR-TB): วัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก คือ MDR-TB ที่ดื้อยาในกลุ่ม Fluoroquinolones และ Second-line injectable พร้อมกัน

1.6.9 ประสิทธิภาพของยาป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค คือ ยาที่สามารถป้องกันความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับที่ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ หรือเกิดการสูญเสียการทำงานของตับจากการได้รับยาวัณโรคได้

1.6.10 ความปลอดภัยของยาป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค คือ ยาที่ไม่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events; AEs) อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction; ADRs) ที่รุนแรง ผลทางการแพทย์ที่เกิดขึ้นระหว่างการใช้ผลิตภัณฑ์ยาซึ่งไม่เป็นที่ต้องการและอาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้

บทที่ 2

ปริทัศน์เอกสารข้อมูล

ในการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเพื่อประเมินผลการใช้ยาป้องกันภาวะพิษต่อตับจากยาวัณโรค และหาอุบัติการณ์ ความเสี่ยง แนวทางการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาวัณโรค โดยได้มีการทบทวนวรรณกรรม และเนื้อหาที่เกี่ยวข้องกับวัตถุประสงค์ของการศึกษา ในหัวข้อดังต่อไปนี้

- 2.1 อุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Incidence)
- 2.2 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Risk factor)
 - 2.2.1 กลไกการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Mechanism)
 - 2.2.3 ปัจจัยเสี่ยงต่างๆที่ทำให้เกิดพิษต่อตับ (Risk factor)
- 2.3 อัตราการเสียชีวิตจากการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Mortality)
- 2.4 รูปแบบของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (Pattern of Hepatotoxicity from anti-tuberculosis drugs)
 - 2.4.1 ระยะเวลาที่เริ่มเกิด (Onset) และระยะเวลาในการดำเนินไปของภาวะตับอักเสบจากยาวัณโรค (Duration)
 - 2.4.2 ชนิดของการเกิดตับอักเสบ (Type of hepatitis)
- 2.5 แนวทางมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Standard treatment)
 - 2.5.1 คำแนะนำในการรักษาขณะเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Standard guideline)
 - 2.5.2 ผลการติดตามและดูแลระหว่างการเกิดพิษต่อตับ (Monitor)
- 2.6 แนวทางการจัดการหลังการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (Management)
 - 2.6.1 การให้ยาวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ (Re-challenge)
 - 2.6.2 สูตรยาวัณโรคหลังจากการเกิดตับอักเสบ (Finally regimen)
 - 2.6.3 ผลการรักษาหลังการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Treatment outcome)
- 2.7 ยาและสมุนไพรอื่นๆที่ใช้ในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Hepatoprotective drugs)
- 2.8 ข้อมูลเกี่ยวกับการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis)

2.1 อุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Incidence) 2.1.1 การรายงานอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับในต่างประเทศ

จากการศึกษาที่มีการรายงานพิษต่อตับจากยาวัณโรค พบได้เป็นอันดับ 1 หรืออันดับ 2 เมื่อเทียบกับอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบจากการใช้ยาต้านวัณโรค มีอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับอยู่ระหว่างร้อยละ 0.63 ถึง 36.7 ซึ่งเฉลี่ย คือร้อยละ 11.34 โดยส่วนใหญ่ค่าการรายงานอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจะอยู่ในช่วงระหว่างร้อยละ 8-10

การศึกษาของ K. Tahao lu และคณะ (2001) ซึ่งเป็นการศึกษาที่เป็นการทดลองการให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบจากการให้ยาในครั้งแรก โดยพบว่าอุบัติการณ์ในการการเกิดพิษต่อตับถึง 24% เมื่อให้ Full dose retreatment ในสูตรที่มียา Pyrazinamide แต่ในสูตรที่ไม่มีการให้ Pyrazinamide กลับไม่พบการเกิดตับอักเสบเลย(6)

การศึกษาของ Lima Mde F และคณะ (2012) ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 156 คน อายุระหว่าง 17-65 ปี ที่กำลังรักษาวัณโรค ร่วมกับการติดเชื้อ HIV พบจำนวนผู้ป่วย 57 ราย (ร้อยละ 36.7) เกิดพิษต่อตับ โดยชนิดของการเกิดพิษต่อตับคือ Jaundice เกิด 31 รายคิดเป็นร้อยละ 56.4 แต่เนื่องจากการศึกษานี้เป็น เนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อจากยาวัณโรคอยู่แล้ว ดังนั้นจึงอาจส่งผลต่อค่าการรายงานอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อตับสูงถึงร้อยละ 37.67(7)

การศึกษาของ Wond wossen Abera และคณะ (2015) ที่ศึกษาถึงอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงการเกิดพิษต่อตับ ในประชากรชาวเอธิโอเปีย รูปแบบ Prospective cohort study จำนวน 124 คน ที่เป็นวัณโรคและไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ เก็บข้อมูลโดยใช้แบบสอบถาม และเก็บตัวอย่างเลือด เพื่อดูค่าการทำงานของตับ และติดตาม ทุกๆ 2 อาทิตย์เป็นเวลา 2 เดือน พบการรายงานอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคถึงร้อยละ 8 มีการเพิ่มขึ้นของ ALT AST Total bilirubin ที่มากกว่า 5 เท่า ของ ULN ร่วมกับมี หรือไม่มีอาการแสดง ซึ่งสรุปได้ว่าอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค ในเมือง Dawro Zone ของเอธิโอเปีย มีอุบัติการณ์ที่สูง มักจะเกิดภายใน 2 เดือนหลังจากเริ่มยา(9)

การศึกษาของ Rajani Shakya และคณะ (2004) ศึกษาถึงอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยคลินิกวัณโรคในเนปาลจำนวน 50 คน พบอุบัติการณ์การ 8% ค่าเฉลี่ย หลังการรักษาพบว่า เพิ่มขึ้น 58.47 ± 34.23 IU/L ของ ALT และ 42.56 ± 28.98 IU/L ของ AST ซึ่งค่า ALT เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าก่อนการรักษา คิดเป็น 38% ของผู้ป่วยและ >3 เท่าคิดเป็นร้อยละ 30 ของผู้ป่วยทั้งหมด และร้อยละ 40 , ร้อยละ 29 คือ >2 และ >3 เท่าของ AST ซึ่งส่วนมากพบว่าจะมีค่า AST และ ALT ที่เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่าง

มีนัยสำคัญของ Bilirubin levels อาการแสดงของผู้ป่วยจะคล้ายๆกัน มักเกิดในระบบทางเดินอาหาร คือ มีอาการ Nausea, Vomiting, Abdominal discomfort anorexia และ Jaundice(10)

การศึกษาของ M.Zierski และคณะ (1980) ได้รายงานผลการศึกษาในรูปแบบ Controlled clinical study เกี่ยวกับอาการข้างเคียงจากยาต้านไวรัสสูตรมาตรฐาน ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 530 คน อายุ 15-70 ปีที่เป็นผู้ป่วยไวรัสโรครายใหม่ใน 2 เดือนแรก ในผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาล และอีก 4 เดือนหลังจะรักษาแบบผู้ป่วยนอก พบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับร้อยละ 9 และการให้แบบ Daily regimen พบเกิดพิษต่อตับร้อยละ 5.8 มากกว่า Intermittent regimens ที่เกิดร้อยละ 3.6 - 4.6 (11)

การศึกษาของ J Singh และคณะ (1995) ได้ศึกษาผู้ป่วยไวรัสโรคที่เกิดตับอักเสบจากยาต้านไวรัส ทำการศึกษาในเมืองนิวเดลี ประเทศอินเดีย พบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับร้อยละ 8.33 ค่าเฉลี่ยอายุผู้ป่วย คือ 40.7 ± 18 ปีและช่วงอายุที่พบมากที่สุด คือ อยู่ในช่วงระหว่าง 14-50 ปี ร้อยละ 69 (12)

การศึกษาของ Surendra K และคณะ (2010) ได้ทำการศึกษาในประเทศอินเดีย รูปแบบการศึกษาคือ A prospective, randomized trial เป็นการทดลองให้ยาต้านไวรัสอีกในผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส มาสุ่มเพื่อรับยา IRZE อีกครั้งจำนวนผู้เข้าร่วม 175 คน ในสูตร 1 ใน 3 Regimen มีรายงานการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส 19 คน คิดเป็นร้อยละ 10.9 (13)

การศึกษา Hong Kong Chest Service (1982) ได้ทำการศึกษาแบบ Randomized control trial เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพ การให้ยาต้านไวรัสร่วมกันแบบ Intermittent และ One daily ว่าแตกต่างกันอย่างไร โดยยาที่ให้มทั้งหมด 5 regimen โดยมีรายงานการเกิด Hepatic reaction ในผู้ป่วย 21 คนจากทั้งหมด 975 คน แบ่งเป็น (HRSZE=3 คน, HRSZ3=2 คน, HRSE3=0 คน, HRZE3=3 คน, HRZE=13 คน) ($P<0.001.4$) ทั้ง 5 regimen มีการเพิ่มของ ALT (>15 IU) เล็กน้อยในช่วงต้นของการรักษาใน 2 เดือนแรกและค่อยๆลดลงหลังจากนั้น ค่าเฉลี่ยของ ALT ของ Regimen HRZE ที่ให้ยาครบทั้ง 4 ตัวและให้แบบ การให้ทุกวัน (Daily regimen) มี ALT ที่สูงกว่าการให้ยาแบบ Intermittent regimen แต่ความแตกต่างนี้ก็ไม่มีความสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ M. Zierski และคณะ ที่รายงานผลว่าการให้แบบ Daily regimen พบเกิดพิษต่อตับ ร้อยละ 5.8 มากกว่า Intermittent regimens ที่เกิดร้อยละ 3.6 to 4.6 (16)

การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส พบได้เป็นอันดับ 1 หรืออันดับ 2 เมื่อเทียบกับอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆที่พบจากการใช้ยาต้านไวรัส ส่วนมากเป็นการศึกษาที่ทำในทวีปเอเชีย คือ อินเดีย และเนปาล พบการเกิดพิษต่อตับรายงานผลแตกต่างกัน โดยมีค่าการรายงานตั้งแต่ ร้อยละ 0.63 -36.7 ซึ่งเฉลี่ย คือร้อยละ 13.71 โดยส่วนใหญ่ค่าการรายงานอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจะอยู่ในช่วงระหว่างร้อยละ 8-10

2.1.2 การรายงานอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับในประเทศไทย

การเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคเป็นการศึกษาในประเทศไทยทั้งหมด พบการรายงานผลแตกต่างกัน การศึกษาในผู้ใหญ่ตั้งแต่อายุ 11-80 ปี มีค่าการรายงานตั้งแต่ ร้อยละ 0.63 -9.19 เฉลี่ยร้อยละ 4.79

การศึกษาของ สาริณีย์ กฤตยานันต์ และคณะ (2545) เป็นรูปแบบงานวิจัยเชิงวิเคราะห์ย้อนหลัง เก็บข้อมูลจากแฟ้มประวัติ ผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคทุกรายที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวน 664 ราย เพื่อศึกษาหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค 3 ชนิดคือ I, R และ PZA พบว่าผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค 61 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.19 (14)

การศึกษาของ วิศิษฐ์ อุดมพานิชย์และคณะ (2547) รูปแบบการศึกษาเป็นการศึกษาไปข้างหน้า เพื่อดูผลข้างเคียงจากยารักษาวัณโรคโดยสุตรยามาตรฐานระยะสั้นว่าพบการเกิดมากเพียงใด แลประเมินการแก้ไขผลข้างเคียงได้ผลเป็นอย่างไร จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 200 คน พบว่ามีผลข้างเคียงจากการกินยาทั้งหมด 58 คน โดยพบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคสูตรมาตรฐานในการศึกษานี้ร้อยละ 4.5 พบว่าทุกคนมี Bilirubin สูง TB=6.7-14.2 mg% และค่า SGPT สูงเกิน 3 เท่าของค่าปกติ (ค่าปกติ 35) (15)

การศึกษาของ ชัยศิลป์ คำด้วง (2547) รูปแบบการศึกษา Retrospective study โดยการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากแบบบันทึกประวัติการตรวจผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลสตูล เพื่อศึกษาผลการรักษาวัณโรคด้วยสูตรยามาตรฐาน จากผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 160 รายพบผู้ป่วยมีอาการข้างเคียงจากยาทั้งหมด 18 รายส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรงและกินยาด้านวัณโรคต่อได้ ยกเว้น 1 รายที่มีตับอักเสบต้องหยุดยา 2HRZE/4HR เมื่ออาการดีขึ้นเปลี่ยนไปให้สูตร 18HE ร้อยละ 0.63 (17)

การศึกษาของ ภาณุมาศ ภูมาศ (2552) รูปแบบการศึกษาคือ Prospective cross sectional study โดยศึกษาในผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาวัณโรคสูตรมาตรฐานระยะสั้น ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ จำนวน 156 คน เพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของความเป็นพิษต่อตับจากยาวัณโรค พบว่าอายุเฉลี่ยในกลุ่มที่เกิดตับอักเสบ เท่ากับ 48.1 ปี จากผู้ป่วยจำนวน 145 คนที่ได้รับการตรวจ LFT หลังการได้ยา พบว่ามี 7 คนเกิดตับอักเสบ คิดเป็นร้อยละ 4.83 (18)

การเกิดพิษต่อตับจากยาด้านวัณโรค ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยาหรือเปลี่ยนแปลงการรักษาได้ ซึ่งอาการข้างเคียงนี้นำมาสู่การรักษาที่ล้มเหลว โดยการรายงานอุบัติการณ์พิษต่อตับ และระยะเวลาการเกิดพิษต่อตับหลังเริ่มใช้ยาวัณโรคสูตรมาตรฐานระยะสั้นของแต่ละการศึกษาแตกต่างกันไป แต่ค่าห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้ความเป็นพิษต่อตับพบว่าเหมือนกันในทุกๆการศึกษา โดยดูค่า Liver function test parameter : AST/ALT/ALP DB/TB เป็นตัววัดผลการเกิดพิษจากตับของยาวัณโรค

2.2 ปัจจัยเสี่ยงและกลไกของการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Risk factor)

2.2.1 กลไกการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Mechanism)

ยาต้านวัณโรค 3 ชนิดที่มีรายงานว่าเป็นสาเหตุของการเกิดพิษต่อตับ ได้แก่ Isoniazid, Rifampicin และ Pyrazinamide โดยยาแต่ละชนิดมีกลไกทำให้เกิดพิษต่อตับแตกต่างกัน ดังนี้ (4)

2.2.1.1 Isoniazid

พิษต่อตับจากยา Isoniazid ไม่ได้เกิดจากยา Isoniazid โดยตรง แต่เกิดจากเมตาบอไลต์ของยาที่เป็นพิษคือ Hydrazine ซึ่งส่งผลให้เกิดการทำลายเซลล์ตับ (Hepatocellular damage) กระบวนการเมตาบอลิซึมของ Isoniazid โดย Pathway หลักคือ Isoniazid จะถูกเมตาบอไลซ์โดยขบวนการ Acetylation โดยเอนไซม์ N-acetyltransferase2 ได้เป็น Acetylisoniazid ซึ่งจะผ่าน Hydrolysis ได้เป็น Acetylhydrazine และ Isonicotinic acid ต่อมา Acetylhydrazine อาจผ่าน Acetylation ได้เป็น Diacetylhydrazine ซึ่งถือได้ว่าเป็น Non-toxic metabolite หรืออาจผ่าน Hydrolysis ได้เป็น Hydrazine ส่วนอีก Pathway ซึ่งเกิดเพียงเล็กน้อยคือ Isoniazid จะผ่านกระบวนการ Hydrolysis เป็น Isonicotinic acid และ Hydrazine ได้โดยตรง

2.2.1.2 Rifampicin

Rifampicin ทำให้เกิดความเป็นพิษแบบ Hepatocellular injury และ แบบ Cholestatic jaundice การเกิดพิษต่อตับจาก Rifampicin นั้นอาจเกิดขึ้นได้ 2 กรณี คือ การเกิดพิษต่อตับเนื่องจากยา Rifampicin โดยตรง หรือ การเกิดพิษต่อตับเนื่องจากการได้รับยา Rifampicin ร่วมกับ isoniazid กลไกการเกิดพิษต่อตับของ Rifampicin จะทำให้เกิดพิษต่อตับในลักษณะของการเพิ่มขึ้นของระดับ Bilirubin แบบชั่วคราว (Transient hyperbilirubinemia) ซึ่งเป็นผลเนื่องมาจาก Rifampicin ไปแย่งกันกับ Bilirubin เพื่อขับออกจากร่างกาย ดังนั้นทำให้ Bilirubin ขับออกได้น้อยลง การใช้ Rifampicin ร่วมกับ Isoniazid มีโอกาสทำให้เกิดพิษต่อตับสูงขึ้น Rifampicin มีคุณสมบัติเป็น Enzyme inducer จึงทำให้ Isoniazid เกิดการเมตาบอลิซึมมากกว่าปกติ โดยเฉพาะผู้ป่วยกลุ่ม Slow acetylator ซึ่งส่งผลให้ Toxic metabolite ที่เกิดจากยา Isoniazid มีปริมาณมากขึ้นด้วย

2.2.1.3 Pyrazinamide

การใช้ยา Pyrazinamide ร่วมกับยาต้านวัณโรคชนิดอื่น ๆ เช่น Ethambutol หรือ Fluoroquinolone สำหรับภาวะ Latent-tuberculosis นั้น ทำให้เกิดพิษต่อตับได้สูงกว่าการได้รับยาต้านวัณโรคนั้นเพียงชนิดเดียว พบว่าผู้ป่วย 12 รายที่ได้รับ Pyrazinamide ร่วมกับ Ethambutol เกิดพิษต่อตับ 6 ราย (ร้อยละ 50.0) และผู้ป่วย 4 รายในจำนวนทั้งหมด 16 ราย (ร้อยละ 25.0) ที่ได้รับ Pyrazinamide ร่วมกับ Ofloxacin มีระดับเอนไซม์ ALT สูงขึ้นกว่าปกติ โดยมีค่าระหว่าง 491-1176 U/L เชื่อว่าสาเหตุของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้สูตรยาต้านวัณโรคดังกล่าวมีสาเหตุจาก

ยา Pyrazinamide เนื่องจาก Ethambutol และ Fluoroquinolone นั้นพบรายงานการเกิดพิษต่อ ตับน้อยมาก ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเกี่ยวกับกลไกการเกิดพิษต่อตับจากยา Pyrazinamide สันนิษฐานว่า Pyrazinamide อาจมีกลไกการเกิดพิษต่อตับคล้ายกับ Isoniazid เนื่องจากมีโครงสร้าง โมเลกุลคล้ายกัน

2.2.2 ปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดพิษต่อตับ (Risk factor)

แม้ว่าการให้การรักษาจะอยู่ในช่วงขนาดยามาตรฐานแล้ว ยังมีปัจจัยอื่นๆทั้งภายนอก และภายในที่เป็นตัวกระตุ้นและส่งเสริมให้เกิดพิษจากตับของยาวัณโรคได้ พบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับ ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค ดังนี้

การศึกษาของ Wondwossen Abera และคณะ (2015) ที่ศึกษาถึงอุบัติการณ์การเกิดพิษ ต่อตับจากยาวัณโรคและปัจจัยเสี่ยง เมื่อดูถึงปัจจัยต่อการเกิดพิษต่อตับ การดื่มแอลกอฮอล์ คือ ต่ำ >35 units และ >28 units ต่อสัปดาห์ อย่างน้อย 10 ปี พบว่ามีนัยสำคัญในการเกิด Anti-TB-DIH (Crude odds ratio = 9.343, 225 95% CI 1.8–47.3) โดยพบว่า BMI ระยะเวลาการเป็น โรค เพศ ไม่มีนัยสำคัญเกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค จึงสรุปได้ว่าการดื่มแอลกอฮอล์ มากๆ เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดตับอักเสบจากยาวัณโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (9)

การศึกษาของ Rajani Shakya และคณะ (2004) ที่ศึกษาถึงอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับ จากยาวัณโรคและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับ ในผู้ป่วยคลินิกวัณโรคของเนปาล สรุปว่าผู้ป่วยที่ มีอายุน้อย มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ มากกว่าผู้ที่มีอายุมากกว่า คิดเป็น (6% vs 2%; $P=0.368$; OR 2.75) รวมถึงเพศหญิง มีความเสี่ยงมากกว่า แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ (6% vs 2%; $p=0.368$, OR 2.75), Nutritional status ประเมินโดย Body mass index และ Serum albumin level โดย BMI ที่น้อย (<20 kg/m²) และภาวะ Hypoalbuminemia พบว่ามีผู้ป่วย 3 คนที่พัฒนา ไปเป็นตับอักเสบและพบได้ว่าการใช้ยามาตรฐานที่มีหลายตัวยาด้วยกันจะเพิ่มอุบัติการณ์ต่อการเกิด พิษต่อตับมากขึ้น (10)

การศึกษาของ K. Tahao lu และคณะ (2001) ทำการศึกษารูปแบบ Randomized control trial ในประเทศตุรกี โดยศึกษาการให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบจากยาวัณโรค พบว่า การใช้ Pyrazinamide ร่วมกับ Isoniazid และ Rifampicin นั้นเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ (6) แต่ก็มีการศึกษาของ M.Zierski และคณะ (1980) ที่รายงานผลว่า ถ้าผู้ป่วยไม่มีประวัติการดื่ม alcohol หรือมี Previous liver damage มาก่อน การให้ยาร่วมกันของ Isoniazid และ Rifampicin มีความเป็นพิษต่อตับน้อย แม้ว่าเมื่อมีการเพิ่มยา Pyrazinamide ร่วมด้วยก็ตาม (11)

การศึกษาของ Shakya R และคณะ (2004) ที่กล่าวว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยมีความเสี่ยงต่อการ เกิด Anti-TB drugs-induced Body mass index ลดลง (BMI < 20kg/m²) และมีระดับ Albumin levels < 3.5 mg/dl. ซึ่งภาวะ Malnourishment คือหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้เกิดพิษต่อตับจาก

ยารักษาโรค สอดคล้องกับการศึกษาของ Sharma SK. และคณะ ที่ประเมิน Baseline laboratory parameters ก่อนการรักษาพบว่า Albumin level มีนัยสำคัญทางสถิติในการทำนายการเกิด Recurrence of DIH โดยผู้ป่วยที่มี Recurrence of DIH จะมีค่าเฉลี่ย Serum albumin 3.39 ± 0.17 g/dL เมื่อเทียบกับ 3.91 ± 0.05 g/dL ในผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อดับจากยาวัณโรค ($P < 0.01$) (10)

สาริณีย์ กฤตยานันต์ (2002) ที่กล่าวว่าการศึกษา Albumin ต่ำกว่า 3.5 g/L เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อดับจากยาวัณโรคอย่างมีนัยสำคัญ โดย 6 ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อายุ ≥ 35 ปี Albumin ต่ำกว่า 3.5 g/L การใช้ยาอื่นร่วม ≥ 1 ชนิดที่มีรายงานการเกิดพิษต่อดับ การมีโรคเรื้อรังอื่น ๆ รวม ≥ 2 โรค การได้ยา Rifampicin และ Pyrazinamide เกินขนาดที่แนะนำของกระทรวงสาธารณสุข พบว่าผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงร่วมตั้งแต่ 3 ปัจจัยขึ้นไป มีโอกาสทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงเพิ่มเป็น 7.3 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง ในขณะที่ถ้ามีปัจจัยเสี่ยงร่วมตั้งแต่ 4 ปัจจัยขึ้นไปทำให้มีความเสี่ยงเพิ่มสูงขึ้นเป็น 15.3 เท่า (14)

การศึกษาของ Lima Mde F และคณะ (2012) ศึกษาในผู้ป่วย ที่กำลังรักษาวัณโรคร่วมกับการติดเชื้อ HIV แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ Case จำนวน 57 คน (36.5%) คือผู้ที่เกิดตับอักเสบ และ Control group คือผู้ที่ไม่เกิดพิษต่อดับ โดยการให้ยา Regimen I คือ IRZ 6 เดือน และ Regimen II คือ IRZE 9 เดือน และมี Regimen for liver diseases คือ Isoniazid + Streptomycin + Ethambutol ผลพบว่า T CD4+ count ที่ < 200 cells/mm³ เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อดับ 1.233 เท่า ($P < 0.001$) และการติดเชื้อ Hepatitis B or C virus รวมด้วยจะเพิ่มความเสี่ยงมาขึ้นถึง 18.187% ($P = 0.029$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (7)

การศึกษาของ J Singh และคณะ (1995) ได้ศึกษาผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดตับอักเสบจากยาวัณโรค ทำการศึกษาในเมืองนิวเดลี ประเทศอินเดีย รูปแบบการศึกษา Case-control study เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยในการทำนายการเพิ่มขึ้นของการเกิดพิษจากตับจากยาวัณโรค โดยผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็น Hepatitis คือมี Serum aminotransferase levels > 2 เท่าของค่าปกติจะถูกจัดเป็น Case study group และผู้ที่ได้รับยาวัณโรค Full course แต่ไม่เกิด hepatitis จะถูกจัดเป็น Control group พบว่าภาวะ Malnutrition (BMI < 18.5) พบ 32 คน (53.2%) เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดพิษต่อดับได้ โดยจะทำให้ผู้ป่วย Malnutrition ได้รับขนาดยาสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับ Control group และการได้รับ Pyrazinamide พบว่าเกิด ATT-induced hepatitis group (70%) มากกว่าเมื่อเทียบกับ Control group (38.2%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ Age Sex Alcohol intake Chronic liver disease และ Acetylator status ไม่พบนัยสำคัญที่ทำให้เกิดพิษต่อดับจากยาวัณโรค (12) สอดคล้องกับการศึกษาของ ภาณุมาศ ภูมาศ (2552) ได้นำปัจจัยเสี่ยงที่คาดว่าจะทำให้เกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคได้แก่ เพศหญิง ภาวะทุพโภชนาการ อายุ โดยแบ่ง

ออกเป็น 2 ปัจจัยคืออายุ >35 การรับประทานแอลกอฮอล์ร่วมกับมีภาวะโรคอื่น ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ การมีภาวะ albumin ที่ต่ำกว่า 3.5 g/dL มาวิเคราะห์ Multivariable analysis ไม่พบว่า มีปัจจัยใดที่ทำให้เกิดตับอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (18)

จากผลการศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคที่พบมีนัยสำคัญทางสถิติในแต่ละการศึกษาคือ การให้แบบ Daily regimen พบเกิดพิษต่อตับมากกว่า Intermittent regimens, การให้ Pyrazinamide ร่วมเข้าไปในสูตร Malnutrition (BMI < 18.5) Hypoalbumin การดื่มแอลกอฮอล์ร่วมกับการใช้ยาวัณโรค หรือในผู้ป่วยติดสุรา (Alcoholism) การติดเชื้อ HIV และมี T CD4+ counts < 200 cells/mm³ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี อายุ ≥ 35 ปี การใช้ยาอื่นร่วมที่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับ ≥ 1 ชนิด มีโรคเรื้อรังอื่น ๆ รวม ≥ 2 โรค การได้ยา Rifampicin และ Pyrazinamide เกินขนาดที่แนะนำ

นอกเหนือจากนี้ เนื่องจากมนุษย์แต่ละคนมีความแตกต่างของรหัสดีเอ็นเอในยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค ยีนที่เกี่ยวข้องกับการ ออกฤทธิ์ของยาหรือเภสัชพลศาสตร์ และยีนที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ การทราบความแตกต่างเหล่านี้โดยละเอียดจะนำไปสู่การเลือกใช้ยาตามความเหมาะสมกับโรค สาเหตุของโรค การเลือกขนาดยาที่เหมาะสม เพื่อให้เกิดประโยชน์ในการรักษาสูงสุด และลดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากับผู้ป่วยแต่ละราย โดยปัจจุบันพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับยีนที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาวัณโรคเพิ่มมากขึ้น มีการศึกษายีนที่แตกต่างกันไป โดยพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องในประเทศจีน และ ญี่ปุ่น ที่กล่าวว่า gene มีนัยสำคัญต่อการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคคือ SLCO1B1*15 haplotype, GSTP1, NAT2 slow acetylator genotype, CYP2E1 RsaI/PstI c1/c1 genotype และ GSTM1 (19-23)

2.3 อัตราการเสียชีวิตจากการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Mortality)

แม้ว่าอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคจะพบได้บ่อยที่สุดในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางยา แต่ความรุนแรงนั้นอาจไม่ได้เป็นสาเหตุโดยตรงที่ทำให้ผู้ป่วยวัณโรคเสียชีวิต โดยพบการศึกษาของ K. Tahao lu และคณะ ที่ทำการทดลองการให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบจากการให้ยาในครั้งแรกพบว่าหลังการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคแล้วไม่มีรายงานการเสียชีวิต ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดสามารถรักษาจนครบได้ (6) สอดคล้องกับการศึกษาของ Surendra K และคณะ (2010), Shakya R และคณะ (2005) และภาณุมาศ ภูมาศ (2009) ที่รายงานว่าผู้ป่วยสามารถกลับมาใช้ยาวัณโรคในการรักษาได้อีกครั้งโดยที่ไม่เกิดตับอักเสบอีกรอบและไม่มีรายงานการเสียชีวิต (10, 13, 24)

แต่ก็มีรายงานจากองค์การอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริกาในปีพ.ศ.2535 พบผู้ป่วยเสียชีวิตจากการใช้ยา Isoniazid สูงถึง 23 รายต่อผู้ป่วย 100,000 ราย และหากได้รับยา Isoniazid ร่วมกับ Rifampicin อุบัติการณ์เกิดพิษต่อตับจะเพิ่มขึ้นเป็น 2.6 เท่า (25, 26) ภาวะพิษต่อตับจากยาวัณโรคมีความรุนแรงได้ตั้งแต่ระดับเล็กน้อยจนถึงขั้นตับวายเฉียบพลันและเสียชีวิต ดังนั้นแม้ว่าการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคจะรุนแรงหรือไม่ แพทย์ผู้รักษาจำเป็นต้องป้องกันและรักษาเมื่อเกิดภาวะพิษต่อตับเพื่อให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัยตลอดระยะการรักษาวัณโรค

2.4 รูปแบบของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (Pattern of Hepatotoxicity from anti-tuberculosis drugs)

2.4.1 ระยะเวลาที่เริ่มเกิดและระยะเวลาการดำเนินไปของภาวะตับอักเสบจากยาวัณโรค

(Onset and Duration)

ระยะเวลาในการเริ่มให้ยาวัณโรค เป็นข้อมูลที่มีความจำเป็นในการรักษา เนื่องจากการศึกษาที่เกี่ยวข้องพบว่าระยะเวลาในการเกิดพิษต่อตับของการเริ่มใช้ยาวัณโรคที่รายงานมีค่าระหว่าง 3-146 วัน โดยพบการเกิดตับอักเสบมากในช่วงเดือนแรกและเดือนที่ 2 ของการรักษา

พบการศึกษาของ Lima Mde F และคณะ(2012) ที่ทำการประเมินปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาดูในโรงพยาบาล พบว่าระยะเวลาในการเกิดพิษต่อตับจะเกิดหลังจากการเริ่มยาวัณโรค โดยมากกว่าร้อยละ 80 จะเกิดภายใน 29 วันแรกของการรักษา(7) Wond wossen A และคณะ(2016) ระยะเวลาจากการเริ่มให้ยาจนถึงการเกิดพิษต่อตับ คือ 13-58 วัน (เฉลี่ย 26 วัน) โดยภายหลังการหยุดยา ค่าการทำงานของตับกลับมาเป็นปกติภายใน 21 วัน (เฉลี่ยอยู่ที่ 20 วัน) (9) Rajani Shakya และคณะ(2004) 12-60 วัน(เฉลี่ยอยู่ที่ 28 วัน) M. Ziersk และคณะ (1980) พบในในช่วง Initial phase จะเกิดขึ้นมากที่สุดในเดือนแรกของการรักษาและลดลงอย่างมากในเดือนที่ 2 โดยในเดือนแรกพบผู้ป่วยที่ใช้ยาสูตร HRE regimens เกิดจำนวน 14 ราย (ร้อยละ 3.6) รองลงมาคือ สูตร HRSZ regimen พบจำนวน 7 ราย (ร้อยละ 5.8) ในเดือนที่ 2 ของการรักษา พบการเกิด 4 (ร้อยละ 0.9) และ 1 (ร้อยละ 0.8) ในสูตร HRE และ HRSZ ตามลำดับ ในช่วง Continuation phase 4 เดือนหลัง จะพบมากกว่าในช่วง 2 เดือนแรก (11) J Singh และคณะ (1995) อยู่ในช่วงระหว่าง 3 - 135 วัน โดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 29.1 ± 27.6 วัน(12), Surendra K และคณะ(2010) ระยะเวลาในการเกิดเฉลี่ยที่ 23 วัน (14-44) และมีระยะเวลาเฉลี่ยของค่าการทำงานของตับกลับมาสู่ภาวะปกติหลังหยุดยาที่ 18 วัน (14-28 วัน) (12) และการศึกษาในประเทศไทยของ สาริณีย์ กฤตยานันต์และคณะ(2002) พบว่าผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค 61 ราย คิดเป็น ร้อยละ 9.19 โดยระยะเวลาในการเกิดพิษต่อตับ 20.92 ± 18.51 วัน (เฉลี่ย 22 วัน) ระยะเวลาที่ค่าการทำงานของตับกลับเป็นปกติหลังจากหยุดใช้ยาต้านวัณโรค มีค่าเฉลี่ย 18.7 ± 14.1 วัน (17 ถึง 54 วัน) ขณะที่ผู้ป่วยซึ่งไม่มีการหยุดยามีระยะเวลาเฉลี่ยสูงกว่าเป็น 44.8 ± 50.3 วัน และระยะเวลาที่ค่าการ

ทำงานของตับกลับเป็นปกติอยู่ในช่วง 6 ถึง 140 วัน (14), วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์(2004) ผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงแทบทั้งหมด (55 ใน 58 คน) จะเกิดใน 2 สัปดาห์แรกของการรักษา ผู้ป่วย 9 คนมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน 1-2 สัปดาห์หลังการเริ่มการรักษาวัณโรค และตรวจพบตีชานร่วมด้วย จึงได้งดยาวัณโรคทั้งหมดพร้อมกับการส่งตรวจเลือดดูการทำงานของตับพบว่าทุกคนมี Bilirubin สูง (TB 6.7-14.2 mg%) ค่า SGPT สูงเกิน 3 เท่าของค่าปกติ(15) และภาณุมาศ ภูมาศ (2009) ที่รายงานระยะเวลาเฉลี่ยที่เกิดตับอักเสบ 38 +/- 23 (7-71 วัน) มี 6 รายเกิดขึ้นสัปดาห์ที่ 2 คิดเป็นร้อยละ 85 และอีก 1 รายเกิดหลังให้ยาไปแล้ว 2 เดือน (71 วัน)(24)

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคจะเริ่มเกิดในช่วง 2 เดือนแรกของการรักษา จึงควรมีการติดตามค่าการทำงานของตับในช่วง Intensive phase อย่างใกล้ชิด

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาที่เกี่ยวข้องอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคในต่างประเทศ

ชื่อการศึกษา	รูปแบบ	จำนวนผู้เข้าร่วม	อุบัติการณ์เกิดพิษต่อตับ	ระยะเวลาการเกิดพิษต่อตับ	ความเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษต่อตับ
Shakya R และคณะ (2005) (Nepal)	Prospective cohort analysis	50	4 คน (8%)	31.75 ± 20.238 (12 – 60) วัน	- ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยมีความเสี่ยงต่อการเกิด Anti-TB drugs-induced - BMI < 20kg/m ² - Albumin levels < 3.5 mg/dl.
Wondwossen และคณะ(2015) (South Ethiopia)	Prospective cohort study	124	10 คน (8%)	13–58 (เฉลี่ย 26 วัน)	- Alcoholism (>35 units และ>28 units per week อย่างน้อย 10 ปี
Rajani Shakya และคณะ (2004) (Nepal)	Cohort study	50	4 คน (8%)	12–60 (เฉลี่ย 28 วัน)	- Female gender - ภาวะของโรค - Poor nutritional status - การตรวจจับการเกิดพิษได้ทันเวลา - การหยุดยาได้ทันหลังการเกิดและทำการรักษาได้
AMERICAN REVIEW OF RESPIRATORY DISEASE 1980 (the United States)	A retrospective case-control study	531	15 คน (5.8%)	เกิดมากที่สุดในช่วง 24 สัปดาห์แรก	-การดื่ม Alcoholic

ตารางที่ 1 (ต่อ)

ชื่อการศึกษา	รูปแบบ	จำนวนผู้เข้าร่วม	อุบัติการณ์เกิดพิษต่อตับ	ระยะเวลาการเกิดพิษต่อตับ	ความเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษต่อตับ
Maria de Fátima Silva; Heloísa Ramos Lacerda de Melo (2012) (Brazil)	A retrospective case-control study	156	57 คน (36.7%)	-> 80% จะเกิดใน 29 วันแรกของการรักษา	- Co-infected with HIV - Coinfection with hepatitis B or C virus - T CD4+ counts < 200cells/mm ³
Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council (Hongkong)	Randomized control trial	975	21 คน (2.15 %)	-	- Daily regimen มี ALT ที่สูงกว่าการให้ยาแบบ intermittent regimen
M. Zierski และคณะ (1980) (Portland)	Randomized control trial	530	48 คน (9 %)	เดือนแรกพบ 14 (3.6 %)	- การให้แบบ Daily regimen พบเกิดพิษต่อตับ มากกว่า Intermittent regimens - ประวัติการดื่ม Alcoholics หรือมี Previous liver damage มาก่อน
K. Tahao และคณะ (2000) (Turkey)	Prospective, randomized study	45	24%	17.35 ± 18.67 (6–102) วัน	-การใช้ Pyrazinamide ร่วมกับ IR เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ
J Singh และคณะ (1995) (India)	Case-control study	60	12 คน (20 %)	3 -135 (29.1 ± 27.6) วัน	- BMI น้อย - Malnutrition (BMI < 18.5) - การได้รับ pyrazinamide
Surendra K และคณะ (2010) (India)	Prospective, randomized trial	175	19 คน (10.9%)	เฉลี่ยที่ 23 วัน	- Albumin level ที่ต่ำ

ตารางที่ 2 สรุปการศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคในประเทศไทย

ชื่อการศึกษา	รูปแบบ	จำนวนผู้เข้าร่วม	อุบัติการณ์เกิดพิษต่อตับ	ระยะเวลาการเกิดพิษต่อตับ	ความเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษต่อตับ
สาริณีย์ กฤตยานันต์ และคณะ(2545) (โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์)	unmatched case-control	664	61 คน (9.2%)	20.92±18.51 วัน (ค่ามัธยฐาน 22 ค่าพิสัย 5 – 90 วัน)	1. อายุ ≥ 35 ปี 2. albumin < 3.5 g/L 3. การใช้ยาอื่นร่วม ≥ 1 ชนิดที่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับ 4. การมีโรคเรื้อรังอื่น ๆ ร่วม ≥ 2 โรค 5. การได้ยา rifampicin เกินขนาด 6. pyrazinamide เกินขนาด มีปัจจัยเสี่ยงร่วมตั้งแต่ 3 ปัจจัยขึ้นไป มีโอกาสทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงเพิ่มเป็น 7.3 เท่า , 4 ปัจจัยขึ้นไป เพิ่มสูงขึ้นเป็น 15.3 เท่า
วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์ (2547)	prospective non randomized observation study	200	9 คน (4.5%)	2 สัปดาห์แรกของการรักษา	-
ชัยศิลป์ คำด้วง (2545) โรงพยาบาลสตูล	retrospective study	160	1 คน (0.63%)	-	-
ภาณุมาศ ภูมาศ (2552) โรงพยาบาลสงขลา นครินทร์	Prospective cross sectional study	156	7 คน (4.83%)	7-71 วัน เฉลี่ย 38 ± 23 วัน	เพศหญิง ภาวะทุพโภชนาการ, อายุ >35 ปี, ตีمةแอลกอฮอล์ร่วมกับมีภาวะโรคอื่น, ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ, albumin <3.5g/dL มาวิเคราะห์ multivariable analysis ไม่พบว่ามีปัจจัยใดที่ทำให้เกิดตับอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2.4.2 ชนิดของการเกิดตับอักเสบ (Type of hepatitis)

ประเมินโดยใช้ R-ratio ที่ใช้การแบ่งรูปแบบลักษณะการเกิดพิษต่อตับ (Liver injury patterns) การทำลายเซลล์ตับ เป็นแบบ Hepatocellular Type หรือ Cholestatic หรือ Mixed Type โดยคำนวณจากค่า ALT และ ALP ที่เฉพาะเจาะจงต่อตับ เพื่อพยากรณ์ว่าเซลล์ตับถูกทำลายไปมากน้อยเพียงใดซึ่งแบ่งรูปแบบความเป็นพิษต่อตับได้ 3 กลุ่ม

2.4.2.1 เป็นพิษที่เซลล์ตับ (Hepatocellular pattern) ($R > 5$)

2.4.2.2 เป็นพิษแบบมีการคั่งของน้ำดี (Cholestatic pattern) ($R < 2$)

2.4.3.3 เป็นพิษแบบผสม (Mixed pattern) ($R = 2-5$)

สูตรการคำนวณ R-ratio

$$\frac{\text{ALT} \times \text{Upper Limit of Normal Alkaline Phosphate}}{\text{Alkaline Phosphate} \times \text{Upper Limit of Normal ALT}}$$

ภาพที่ 2 สูตรแสดงการคำนวณการแบ่งชนิดของการเกิดพิษต่อตับ

2.5 แนวทางมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Standard treatment)

2.5.1 คำแนะนำในการรักษาขณะเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Standard guideline)

ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการป้องกันการเกิดตับอักเสบโดยการใช้อย่า มีเพียงการคัดกรองกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดตับอักเสบ และแนวทางปฏิบัติเมื่อเกิดตับอักเสบ โดยมักพบในกลุ่มผู้สูงอายุ มากกว่า 60 ปี ต้มสุราเป็นประจำ มีประวัติเคยเป็นโรคตับ หรือมีเชื้อไวรัสตับอักเสบ การติดเชื้อเอชไอวี มีภาวะทุพโภชนาการ หลัที่ตั้งครรภ์ เป็นต้น โดยองค์การอนามัยโลกและแนวทางควบคุมวัณโรคแห่งประเทศไทยปี พ.ศ.2561(5) แนะนำดังนี้

2.5.1.1 การตรวจคัดกรองวินิจฉัยพิษต่อตับจากยาวัณโรค

แนวทางการตรวจคัดกรองประเมินภาวะตับอักเสบ ให้คำแนะนำการตรวจเลือดดูการทำงานของตับก่อนเริ่มยาและระหว่างรักษาวัณโรค

- ผู้ป่วยที่ไม่มีความเสี่ยงชัดเจนในการเกิดตับอักเสบ ตรวจ AST/ALT และ Total bilirubin (TB) เฉพาะในกรณีที่มีอาการสงสัยตับอักเสบ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน กินไม่ได้ ตาเหลือง
- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบ ตรวจ AST/ALT และ Total bilirubin ทุก 1-2 สัปดาห์ ภายใน 1 เดือนแรก หลังจากนั้นพิจารณาเจาะตามความเหมาะสม

2.5.1.2 คำแนะนำเมื่อผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนระหว่างรักษาวัณโรค

- ให้เจาะเลือดดูการทำงานของตับในผู้ป่วยทุกรายที่มีอาการคลื่นไส้ หรืออาเจียน

ถ้า AST/ALT > 3 เท่าของค่าปกติ หยุดยา H, R และ Z และให้ยา Ethambutol, Quinolone และ Streptomycin ไปก่อนเมื่อผู้ป่วยอาการคลื่นไส้อาเจียนดีขึ้นและ Liver enzyme กลับสู่ปกติให้ Rechallenge H, R เป็นอย่างน้อย

- ถ้า AST/ALT < 3 เท่าของค่าปกติ รับประทานยาต่อ สืบค้นหาสาเหตุอื่นที่อาจพบร่วมและติดตามหน้าที่ของตับภายใน 3 วัน

2.5.1.3 คำแนะนำในการฉีดยาเพื่อลดการเกิดพิษต่อตับโดยไม่มีอาการระหว่างรักษาวัณโรค

- ถ้า Total bilirubin > 3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร แต่ AST/ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติหรือเพิ่มขึ้นไม่เกิน 3 เท่าหยุดเฉพาะ Rifampicin

- ถ้า AST/ALT < 5 เท่าของค่าปกติ ให้รับประทานยาต่อ เจาะเลือดดูการทำงานของตับทุก 1 สัปดาห์

- ถ้า AST/ALT > 5 เท่าของค่าปกติ หยุดยา H, R และ Z และให้ยา E, Quinolones และ Streptomycins ไปก่อน

2.5.1.4 คำแนะนำการตรวจเลือดดูการทำงานของตับระหว่างรักษาวัณโรค

- ผู้ป่วยที่ไม่มีความเสี่ยงชัดเจนในการเกิดตับอักเสบ ตรวจ AST/ALT และ Total bilirubin(TB) เฉพาะในกรณีที่มีอาการสงสัยตับอักเสบ เช่น คลื่นไส้อาเจียน กินไม่ได้ ตาเหลือง

- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบ ตรวจ AST/ALT และ Total bilirubin ทุก 1-2 สัปดาห์ ภายใน 1 เดือนแรก หลังจากนั้นพิจารณาเจาะตามความเหมาะสม

2.5.2 ผลการติดตามและดูแลระหว่างการรักษาพิษต่อตับ (Monitor)

เมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะพิษต่อตับจากยาวัณโรคแล้วตามแนวทางการควบคุมวัณโรคแห่งประเทศไทย พ.ศ.2561 ได้แนะนำการ Re-challenge ยาวัณโรค เมื่อค่าการทำงานของตับลดลง และเริ่มมีให้ยาแต่ละชนิดเข้าไปใหม่การให้ยาแต่ละชนิด เจาะเลือดดู AST/ALT และ Total bilirubin ภายใน 1 สัปดาห์ ซึ่งสอดคล้องกันในหลายๆการศึกษา เช่น

J Singh และคณะ (1995) ,Rajani Shakya และคณะ (2004) ที่มีการติดตามค่าการทำงานของตับในผู้ป่วยเกิดตับอักเสบในทุกๆ สัปดาห์จนหายเป็นปกติ (10, 12)

การศึกษาของ Surendra K และคณะ (2010) ที่รายงานว่าเมื่อมีการหยุดการให้ยาที่ทำให้เกิดพิษต่อตับคือ Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamide และได้รับ สูตร Ethambutol, Streptomycin และ 1 ตัวกลุ่ม Fluoroquinolones.และทำการติดตามทุกสัปดาห์ จนอาการแสดงและค่าการทำงานของตับกลับมาปกติ คือ AST and ALT levels <100 IU/L, Bilirubin <1.0 mg/dL (13)

การศึกษาของ Wond wossen Abera และคณะ (2015) ที่แนะนำให้ติดตามอย่างต่อเนื่องโดยการวัดค่าการทำงานของตับทุกๆ 2 สัปดาห์ เป็นเวลา 2 เดือน โดยผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบหลังการใช้ยาวัณโรคจะถูกติดตามทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 3 สัปดาห์เพื่อดูค่าการทำงานของตับ จนกระทั่งค่าตับเป็นปกติจึงจะเริ่มรักษาต่อไป(9)

และการศึกษาในประเทศไทยของ สาริณีย์ กฤตยานันต์ และคณะ(2002) ที่กล่าวว่า การเกิดพิษต่อตับและควรมีการตรวจเป็นระยะในช่วง 1-2 เดือนแรกของการใช้ยาผู้ป่วยที่ความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับ เช่น มีประวัติตับอักเสบ หรือมีการทำงานของตับบกพร่อง อาจต้องมีการตรวจซ้ำทุก 1-2 อาทิตย์(14)

2.6 แนวทางการจัดการหลังการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (Management)

2.6.1 การให้ยาวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ (Re-challenge)

จากการศึกษาทั้งหมด สามารถรักษาจนครบได้โดยไม่มีการเกิดตับอักเสบซ้ำอีก และการติดตามหลังผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค สอดคล้องกันในทุกการศึกษา คือ เมื่อพิษต่อตับจากยาวัณโรคแล้ว ควรต้องหยุดการให้ยาวัณโรค แต่หลังจากที่อาการดีขึ้นและค่าการทำงานของตับกลับมาเป็นปกติ ก็สามารถเริ่มกลับมาให้ยาอีกครั้ง โดยระยะเวลาเฉลี่ยเพื่อรอให้การทำงานของตับกลับมาปกติ คือ 4-58 วัน และมีการติดตามค่าการทำงานของตับและอาการแสดงในทุกๆ 1-2 สัปดาห์ จนกว่าค่าการทำงานของตับจะกลับมาเป็นปกติ ตามแนวทางการควบคุมวัณโรคแห่งประเทศไทย

- กรณีที่เป็น Fulminant hepatitis ห้ามใช้ยากลุ่มนี้อีก
- เมื่อ AST/ALT ลดลง < 2 เท่าของค่าปกติ และ Total bilirubin ลดลงจาก <1.5 mg/dL
- การเรียงลำดับการ Rechallenge แนะนำเป็น Isoniazid, Rifampicin และ

Pyrazinamide โดยให้เริ่มจากขนาดยาปกติได้เลย

- ระยะห่างในการให้ยาแต่ละชนิด คือ 1 สัปดาห์
- โดยหลังจากให้ยาแต่ละชนิด ควรเจาะเลือดดูค่าการทำงานของตับภายใน 1 สัปดาห์ และหากไม่พบความผิดปกติจึงเริ่มให้ยาตัวถัดไปได้
- หากระหว่างการ Rechallenge หากค่า AST/ALT หรือ TB กลับสูงขึ้นอีกให้หยุดยาตัวนั้นและไม่ควรกลับไปใช้อีก

พบการศึกษาที่สอดคล้องของ Rajani Shakya และคณะ (2004) ที่กล่าวว่าหลังจากที่ค่าการทำงานของตับปกติ Normal < 35 IU/L ALT, AST; < 40 IU/L. ALP<115 IU/L. จะมีการเริ่มยาใหม่อีกครั้ง โดยขนาดยา INH และ Ethambutol จะเริ่มยาในขนาดต่ำ เริ่มที่ 100 mg และ 400 mg และผู้ป่วยจะใช้ขนาดเท่าๆเดิมประมาณ 1 สัปดาห์ ร่วมกับการติดตามใกล้ชิด หากผู้ป่วยไม่มีอาการ และค่าการทำงานของตับยังคงปกติ ก็จะมีการเพิ่มยา Rifampicin และ Pyrazinamide เข้าไปใน

ขนาดต่ำกว่า 150 mg และ 250 mg ต่อวัน หากไม่มีปัญหาที่สามารถเพิ่มขนาดยาทั้งหมดได้ตามขนาดมาตรฐานที่ควรได้รับ(10) และการศึกษาของ K. Tahao lu และคณะ (1998) เมื่อเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค จะหยุดการให้ยาแต่หลังจากที่อาการดีขึ้นค่าการทำงานของตับเป็นปกติจะเริ่มกลับมาให้ยาใหม่ โดยพบว่ายาที่ปลอดภัยในการใช้ตลอดการรักษาคือ Isoniazid และ Rifampicin ในขณะที่การให้ Pyrazinamide กลับเข้าไปอีกครั้งมีโอกาสนในการเกิด Recurrence of hepatotoxicity สูงกว่าการได้รับ Regimen ที่ไม่มี Pyrazinamide(6)

2.6.2 สูตรยาวัณโรคหลังจากการเกิดตับอักเสบ (Finally regimen)

สูตรยามาตรฐานที่ถูกเลือกใช้เป็นลำดับแรกสำหรับผู้ป่วยวัณโรครายใหม่คือสูตรยาที่ประกอบด้วยยา 4 ชนิด ได้แก่ Isoniazid(INH) Rifampicin(R) Pyrazinamide(PZA) และ Ethambutol(EMB) โดยผู้ป่วยต้องรับประทานยาทั้งทุกวันในช่วง 2 เดือนแรก แต่เมื่อมีการเกิดตับอักเสบจากยาวัณโรคที่คาดว่าจะป็นสาเหตุ พบว่าสูตรยาที่ผู้ป่วยได้รับมีความหลากหลายสูตรตามแนวทางการควบคุมวัณโรคแห่งประเทศไทย พ.ศ.2561 แนะนำว่า ผู้ที่มีอาการแสดงของโรคตับเรื้อรัง และระดับ ALT ในเลือด >3 เท่าของค่าปกติ ควรเลือกสูตรยาที่มีผลต่อการทำงานของตับน้อยลง ทั้งนี้ขึ้นกับระดับความรุนแรงของโรคตับของผู้ป่วย มีหลักการพิจารณาตามลำดับดังนี้

2.6.2.1 สูตรยาที่มียาที่มีผลต่อการทำงานของตับ 2 ชนิด 2HRE/7HR, 6-9 RZE

2.6.2.2 สูตรยาที่มียาที่มีผลต่อการทำงานของตับ 1 ชนิด 2 SHE/16HE,
18-24 HE + FQ

โดยให้ติดตามอาการทางคลินิกทุก 1 สัปดาห์ในช่วง 2-3 สัปดาห์แรกของการรักษาและทุก 2 สัปดาห์ในช่วง 2 เดือนแรกของการรักษาวัณโรค ในระหว่างนั้นถ้ามีอาการทางคลินิกสงสัยตับอักเสบต้องได้รับการตรวจเลือดเพื่อติดตามการทำงานของตับ

นอกจากนี้ยังพบสูตรยาวัณโรคที่มีการใช้หลังเกิดตับอักเสบอีกหลายๆ สูตรจากหลากหลายการศึกษา เช่น 6IRE,2HRE/H2R2, 2IRE/H1R1E1, 2IRE/H2R2E2, HRSZ/H2R2, HSE, 18HE, HRZE, HRE, 2HRE/7HR (11, 24)

แม้การศึกษาส่วนใหญ่จะหลีกเลี่ยงการใช้ Pyrazinamide ร่วมด้วยในสูตร แต่ในการศึกษาของ K.Tahao lu และคณะ (1998) กล่าวว่า แม้การเกิดพิษต่อตับจะสูงถึง 24% ที่ใช้ Full-dose retreatment ในสูตรที่มี Pyrazinamide และหลังการเกิดพิษต่อตับนั้นสามารถใช้ Regimens ที่ประกอบไปด้วย Isoniazid , Rifampicin ได้(6) และยังพบว่าสามารถใช้สูตรมาตรฐาน HRZE ได้โดยไม่ทำให้เกิดตับอักเสบในผู้ป่วย(10)

2.6.3 ผลการรักษาหลังการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Treatment outcome)

แม้ว่าการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคนั้นจะเป็นอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่รับประทานยาวัณโรคแต่อัตราการเสียชีวิตจากอาการข้างเคียงนี้ถือว่าน้อยมาก สามารถรักษาจนครบกำหนดและหายขาดได้ แต่เนื่องจากเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคนั้นสามารถทำให้นำไปสู่การล้มเหลวในการรักษาและพัฒนาไปสู่วัณโรคดื้อยาในอนาคตได้ จึงควรเฝ้าติดตามและ หาวีธีเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้

พบการศึกษาของ M.Zierski และคณะ(1980) พบว่ามีเพียง 506 คน จาก 530 คน ที่สามารถรักษาสำเร็จใน second phase ของการรักษา(11)

การศึกษา K. Tahao lu และคณะ(1998) พบว่า ใน 6 คนจาก 45 คนที่เกิดตับอักเสบนั้น 1 คนไม่สามารถตาม Followed up ได้และอีก 5 คน ได้รับการรักษาโดยใช้ Regimen ที่ไม่มี Pyrazinamide , และไม่พบการเกิดพิษต่อตับอีก โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 44 คนได้รับการรักษาจนครบภายใน 9 เดือน (6)

Surendra K และคณะ(2010) ผู้ป่วยจำนวน 156 คนคิดเป็นร้อยละ 89 จากจำนวนผู้ป่วย 175 คน สามารถกลับมาใช้ยาวัณโรคในการรักษาได้อีกครั้งโดยที่ไม่เกิดตับอักเสบอีกรอบ และความรุนแรงในการเกิดพิษต่อตับในครั้งแรก ไม่มีผลต่อความเสี่ยงในการเกิด Recurrence of DIH ในครั้งถัดมา(13) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Rajani Shakya และคณะ (2004) ที่กล่าวว่าเมื่อมีการกลับไปให้ยาอีกครั้งพบว่า ไม่พบการ Recurrence ของภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยเลย โดยสามารถรักษาจนครบ 8 เดือนและผู้ป่วยหายขาดได้ (12)

การศึกษาของ Lima Mde F และคณะ (2012) พบว่า 66.1% ของผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบจากยาวัณโรค สามารถหายและออกจากโรงพยาบาล ได้น้อยกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อตับที่คิดเป็น 82.1% แต่มากกว่า 60% ของผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบก็สามารถรักษาได้สำเร็จได้ (7)

และการศึกษาของภาณุมาศ ภูมาศ (2552) ผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิดตับอักเสบหลังได้ยาวัณโรคซ้ำทุกราย มีจำนวน 3 รายที่สามารถใช้สูตรมาตรฐานระยะสั้นได้ อีก 4 รายได้รับยาซ้ำแต่ไม่เป็นไปตามรูปแบบที่กำหนดไว้ในการศึกษา โดยทั้งหมดสามารถใช้ยาวัณโรคโดยไม่เกิดตับอักเสบอีกครั้ง (24)

2.7 ยาและสมุนไพรอื่นๆ ที่ใช้ในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Hepatoprotective drugs)

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ยาหรือสมุนไพรที่สามารถนำมาป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค โดยทำการศึกษาในประเทศอินเดีย และอิหร่าน 2 ฉบับ จีน 3 ฉบับ อียิปต์และไทย 1 ฉบับ ดังนี้

พบการศึกษาของ Meghna R และคณะ (2008) ประเทศอินเดีย ที่มีการให้สารสกัดขมิ้นชัน *Curcuma longa* (CL) และ บอระเพ็ด *Tinospora cordifolia* (TC) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดตับอักเสบจากยาวัณโรค เมื่อเปรียบเทียบกับ Control group ที่ได้รับยาวัณโรคอย่างเดียว พบอุบัติการณ์และความรุนแรงในการเกิด Hepatotoxicity ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับยาวัณโรคร่วมกับขมิ้นชันและบอระเพ็ด (Incidence: 27/192 vs 2/316, $P < 0.0001$) เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา และเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาในผู้ป่วย โดยไม่พบการเกิดพิษและอาการข้างเคียงอื่นๆ(27)

การศึกษาของ Shadi Baniasadia และคณะ (2010) ในประเทศอิหร่าน ศึกษาประสิทธิภาพของ N-acetylcysteine (NAC) ในการป้องกันการบาดเจ็บของตับจากยาวัณโรค (Hepatoprotective) พบว่า NAC สามารถป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยา Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamide ร่วมกันในการรักษาในผู้สูงอายุ ค่าเฉลี่ยของ AST, ALT ใน group I สูงกว่า group II ที่ได้รับ NAC ร่วมด้วย หลังจากเริ่มยา 1 และ 2 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(28)

การศึกษาของ N-H. Chu และคณะ(2014) ในประเทศจีนประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ Bicyclol 600 mg/day (200 mg 3 ครั้ง/วัน) ร่วมกับ Oral glucurolactone 75 mg (25 mg 3 ครั้ง/วัน) ในการป้องกันการบาดเจ็บของตับในผู้ป่วยวัณโรคที่เป็นโรคตับอยู่ก่อนแล้ว พบอุบัติการณ์ในการเกิด Mild- severe liver injury ในกลุ่ม Test group และ Control groups คือ ร้อยละ 8.6 ($n = 10$) และร้อยละ 18.4 ($n = 21$) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P = 0.028$ ซึ่งการเพิ่ม Bicyclol อาจจะมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยวัณโรคที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคตับทำให้สามารถรักษาด้วยยาวัณโรคได้สำเร็จ (29)

การศึกษาของ Kavita Gulati และคณะ (2009) ประเทศอินเดีย ศึกษาประสิทธิภาพของ Polyherbal preparation, Livina ในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคในผู้ป่วย Pulmonary tuberculosis โดย Livina เป็นสารสกัดสมุนไพรกว่า 50 ชนิด สารสกัด 1 แคปซูล คือ 500mg โดยให้ครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 2 ครั้งหลังอาหารเป็นเวลา 6 เดือนจนเสร็จสิ้นการรักษา พบว่าการให้ Polyherbal agent, Livina ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค โดยมีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์สารสื่อเคมีในการทำงานของตับ (Biochemical markers) และช่วยให้คงอยู่ในช่วงปกติ ในขณะที่ในกลุ่มที่ใช้ Placebo group ไม่สามารถทำได้ ดังนั้น Livina มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสามารถให้ร่วมกับยาวัณโรค และช่วยเพิ่มความร่วมมือและป้องกันการเกิด MDR-TB ได้(30)

การศึกษาของ Ahmad Farooq และคณะ(2017) ประเทศอียิปต์ เปรียบเทียบอุบัติการณ์ของการเกิด ATT-LD ระหว่างผู้ป่วยที่รับยาวัณโรค ร่วมกับ Cholecalciferol กับกลุ่มที่ได้รับแคทยาวัณโรคเท่านั้น จาก 300 คนที่เป็น Pulmonary TB มีจำนวนผู้ป่วย 28 คน (9.3%) ที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค โดยพบว่า Group A มีคนเกิดพิษต่อตับ 20 คน ซึ่งอุบัติการณ์สูงกว่า Group B ที่มีการ

ให้ยาวิตามินโรคร่วมกับ Cholecalciferol (13.3 vs. 5.3%; $P=0.001$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้น การให้ Cholecalciferol supplementation อาจช่วยป้องกันการเกิด ATT-LD ไม่ให้มี Adverse effect ที่รุนแรง แต่การศึกษานี้ยังจำเป็นต้องศึกษาถึงราคาและความปลอดภัยในการใช้ Vitamin D supplementation ร่วมด้วย (31)

การศึกษาของ Shima และคณะ (2014) ประเทศอิหร่าน ศึกษาข้อดีของการใช้ Carnitine 1000 mg L-carnitine solution orally ในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาไวรัสโรค ในกลุ่มที่ได้รับ Carnitine พบว่าเกิดพิษต่อตับจำนวน 9 คน (ร้อยละ 16.7 และ ในกลุ่มที่ได้รับ Placebo group เกิดพิษต่อตับจำนวน 20 คน (ร้อยละ 32.3) โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.049$) ค่าเฉลี่ย Ratio of post-ALT/pre-ALT ก่อนและหลังการให้ยา ในกลุ่มที่ได้ Carnitine มีค่า ต่ำกว่า Placebo แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1.6 ± 1.5 , 2.9 ± 3.9 ; $P = 0.014$) ดังนั้นการใช้ยา Oral carnitine solution daily เป็นเวลา 4 สัปดาห์สามารถลดการเกิดพิษต่อตับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(32)

การศึกษาของ Chote และคณะ (2015) ประเทศไทย ศึกษาประสิทธิภาพของ Silymarin เทียบกับ Placebo เพื่อดูค่าสูงสุดของ ALT ภายใน 4 อาทิตย์หลังการรักษาด้วยยาไวรัสโรค พบว่าอุบัติการณ์ในการเกิดพิษต่อตับที่สัปดาห์ที่ 4 คือ ร้อยละ 3.7 และ 32.1 ในกลุ่มของ Silymarin และ Placebo groups ผู้ป่วยที่ได้รับ Silymarin เกิดพิษต่อตับจากยาไวรัสโรคต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ Placebo อย่างมีนัยสำคัญ และ Number need to treat (NNT) คิดเป็น 3.5 (95 % CI: 2.11, 2.37) คือ การให้ Silymarin ในผู้ป่วยทุกๆ 4 คนสามารถป้องกันการเกิดพิษต่อตับได้ 1 คนที่ได้รับยา และจำนวนผู้ป่วยที่พัฒนาไปเป็นตับอักเสบในกลุ่มของ Silymarin เมื่อเทียบกับ Placebo group [2 (7.4 %) vs. 9 (32.1 %), $P = 0.039$] ซึ่งเกิดน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงสรุปได้ว่า Silymarin มีประสิทธิภาพ และไม่เกิดอาการข้างเคียง สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยในการป้องกันการบาดเจ็บของตับจากยาไวรัสโรคได้ (33)

การศึกษาของ XIAN Yin-sheng และคณะ(2006) ประเทศจีน ศึกษาประสิทธิภาพกลไกของ Ganbi decoction (GBD) 300 ml juice รับประทาน 100 ml วันละ 3 ครั้งต่อวัน เปรียบเทียบกับ control group ที่ได้รับ Vitamin C 3 g, ATP 40 mg, Inosine 0.4 g และ Coenzyme A 100 U 500 ml ในผู้ป่วยที่รับประทานยาด้วยยาไวรัสโรค พบว่าประสิทธิภาพของการรักษาในกลุ่ม Treated group มากกว่ากลุ่ม Control group อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<:0.05$) และค่าการทำงานของตับ ดีขึ้นในทั้งสองกลุ่ม โดยระยะเวลาในการกลับเป็นปกติของตับในกลุ่มที่ได้รับ GBD คือ 12-+7 วัน ซึ่งสั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกว่ากลุ่ม Control group (16 +-8 วัน) GBD สามารถป้องกันพิษต่อตับ และสามารถลดการเกิดพิษจากการผลิต Nitric oxide (NO) ของ Macrophage และกระตุ้นให้เกิด Proliferation of T-lymphocyte เสริมสร้างภูมิคุ้มกันได้ (34)

และการศึกษาของ Simin Zhang และคณะ(2015) ประเมินประสิทธิภาพดอกดาวิ (Silybum marianum) ในการป้องกันการบาดเจ็บของตับจากยาวัณโรค เพื่อเป็นแนวทางในการจัดการรักษาในประเทศจีน โดยกลุ่มทดลองจะได้รับยาวัณโรคสูตรมาตรฐานร่วมกับ S.marianum 200 mg/capsule รับประทานวันละ 2 ครั้ง เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับ standard anti-tuberculosis therapy ร่วมกับ vitamin C tablets พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่ม experiment group ร้อยละ 37.71 และร้อยละ 34.76 ในกลุ่ม Control group ซึ่งแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญระหว่างทั้งสองกลุ่ม ($P=0.556$)(35)

2.8 ข้อมูลเกี่ยวกับการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (network meta-analysis)

2.8.1 ความหมายการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

การวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย คือ วิธีการทางสถิติที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์และรวมผลเชิงปริมาณที่ได้จากงานวิจัยหลายงานวิจัยเข้าด้วยกัน โดยมีการเปรียบเทียบผลของการศึกษาหรือทางเลือกที่สนใจ ซึ่งมีมากกว่า 2 ทางเลือกขึ้นไป และใช้หลักการวิเคราะห์ผ่านความสัมพันธ์เชิงเครือข่ายของงานวิจัยต่างๆ(36) การวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายมาจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบดั้งเดิมสำหรับแต่ละคู่เปรียบเทียบ เพื่อเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ (Relative treatment effect) ของทางเลือกต่างๆ โดยมีรูปแบบเป็นเครือข่ายที่เชื่อมต่อกันของแต่ละทางเลือก

2.8.2 ลักษณะการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย

ประกอบด้วยการเปรียบเทียบ 3 ลักษณะ ดังนี้ (36, 37)

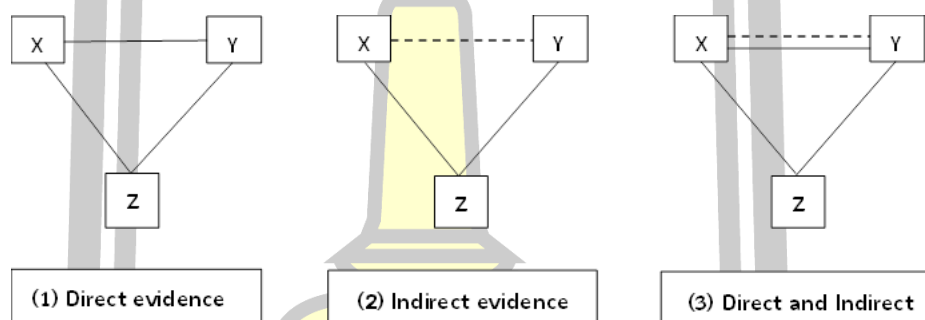
1. การเปรียบเทียบการรักษาทางตรง (Direct treatment comparison)

เป็นการเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ระหว่างการรักษาสองวิธีที่เปรียบเทียบกันโดยตรง (Head-to-head) จากภาพที่ 4 (1) การเปรียบเทียบระหว่างทางเลือก X กับทางเลือก Y ซึ่งมีการศึกษาก่อนหน้าที่มีการเปรียบเทียบระหว่างทางเลือก X กับทางเลือก Y

2. การเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของการรักษาโดยอ้อม (Indirect treatment comparison)

เป็นการเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของการรักษาหรือทางเลือกต่างๆ ที่สนใจ ซึ่งไม่มีหลักฐานทางตรง(Direct evidence) แสดง แต่เปรียบเทียบผลการศึกษา โดยใช้ตัวเปรียบเทียบร่วมเป็นตัวเชื่อมผลการศึกษเข้าด้วยกัน ผลที่ได้จากการเปรียบเทียบโดยใช้วิธีนี้ จึงเป็นหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) จากภาพที่ 4 (2) การเปรียบเทียบระหว่างทางเลือก X กับทางเลือก Y ซึ่งไม่มี การศึกษาก่อนหน้าที่มีการเปรียบเทียบระหว่างทางเลือก X กับทางเลือก Y การวิเคราะห์ห่อภิมาณ เครือข่ายจะหาผลสัมพัทธ์โดยอ้อมผ่านความสัมพันธ์ระหว่างทางเลือก Z กับทางเลือก X และ ทางเลือก Z กับทางเลือก Y

3. การเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของการรักษาแบบผสม (Mixed treatment comparison) เป็นการเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของทางเลือกต่างๆที่สนใจ โดยวิเคราะห์ผลสัมพัทธ์จากหลักฐานที่ได้จากการเปรียบเทียบผลทั้งทางตรงและทางอ้อมเข้าด้วยกัน ซึ่งจะทำให้ผลการเปรียบเทียบมีความแม่นยำมากขึ้น จากภาพที่ 4 (3) การเปรียบเทียบระหว่างทางเลือก X กับทางเลือก Y แม้ว่าจะมีหลักฐานทางตรงของการเปรียบเทียบระหว่างทางเลือก X กับทางเลือก Y แต่หลักฐานทางตรงของการเปรียบเทียบระหว่างทางเลือก X กับทางเลือก Y อาจไม่เพียงพอหรือมาจากการศึกษาขนาดเล็ก การวิเคราะห์ห่อภิณกรรมเครือข่ายจะทำ การวิเคราะห์หลักฐานทางอ้อมของการเปรียบเทียบระหว่างทางเลือก X กับทางเลือก Y เพิ่มเติม และรวมผลสัมพัทธ์ของหลักฐานทางตรงและหลักฐานทางอ้อมของการเปรียบเทียบระหว่างทางเลือก X กับทางเลือก Y เข้าด้วยกันเป็น “การเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของการรักษาแบบผสม (Mixed treatment comparison)”



ภาพที่ 3 ลักษณะการวิเคราะห์ห่อภิณกรรมเครือข่ายแบบ

(1) การเปรียบเทียบผลทางตรง (2) การเปรียบเทียบผลทางอ้อม (3) การเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของการรักษาแบบผสม

2.8.3 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย

2.8.3.1 กำหนดปัญหาในงานวิจัย

2.8.3.2 การสืบค้นจากฐานข้อมูลที่น่าเชื่อถือตาม Pubmed, Scopus, Web of Science, Cochrane และ Clinical database โดยใช้คำค้นที่คิดขึ้นตามหลัก PICO's รายงานผลการคัดเลือกในรูปแบบ Flow diagram (ภาพที่ 5)

2.8.3.4 การสร้างเครื่องมือ (แบบฟอร์มประเมินบทความคัดย่อ แบบประเมินคุณภาพงานวิจัย และแบบบันทึกการสกัดข้อมูล)

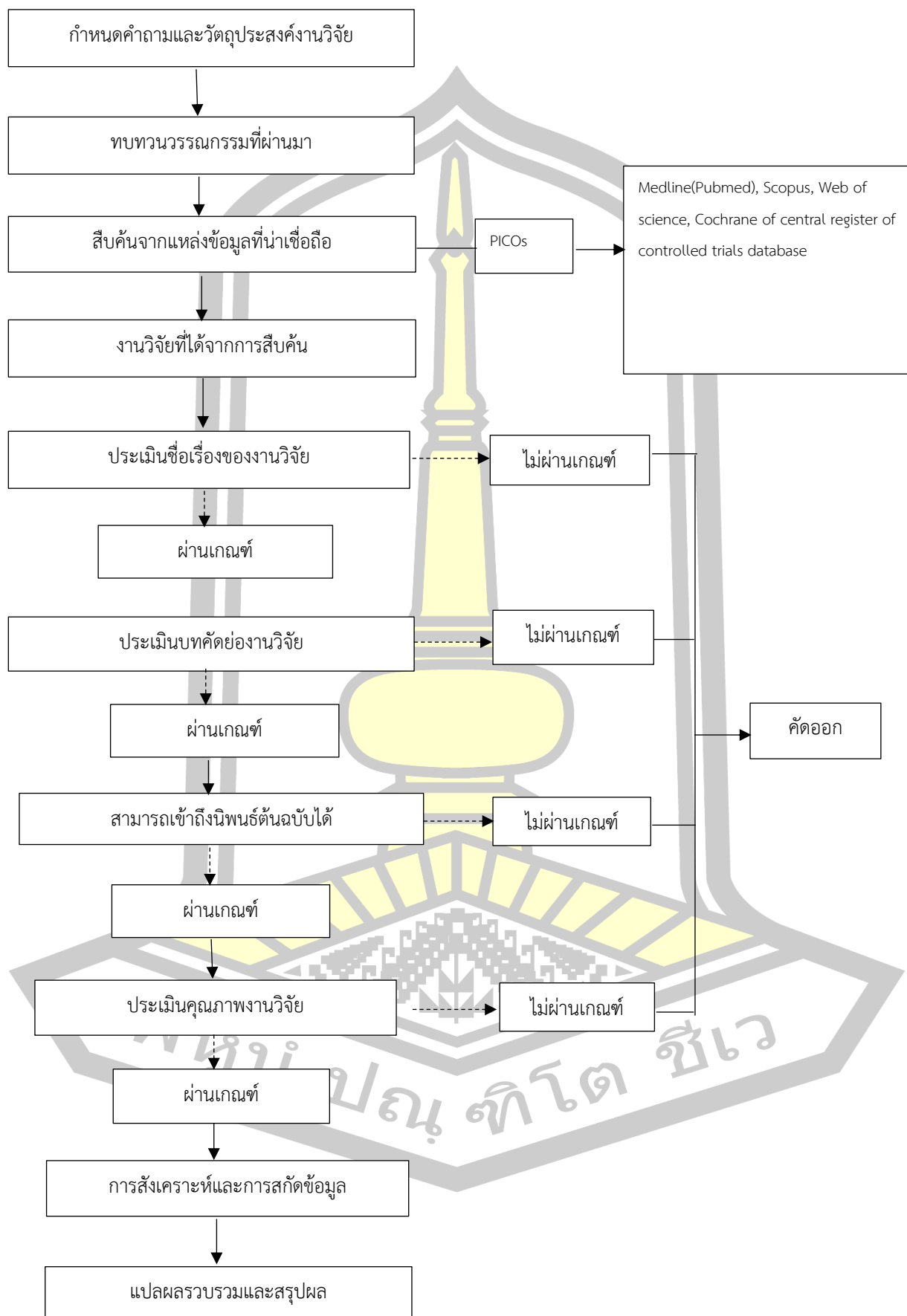
2.8.3.5 คัดเลือกงานวิจัยโดยใช้แบบประเมินบทความคัดย่อ (abstract evaluation form)

2.8.3.6 การประเมินคุณภาพงานวิจัย (Quality assessment criteria) โดยใช้
Risk of bias version 2.0

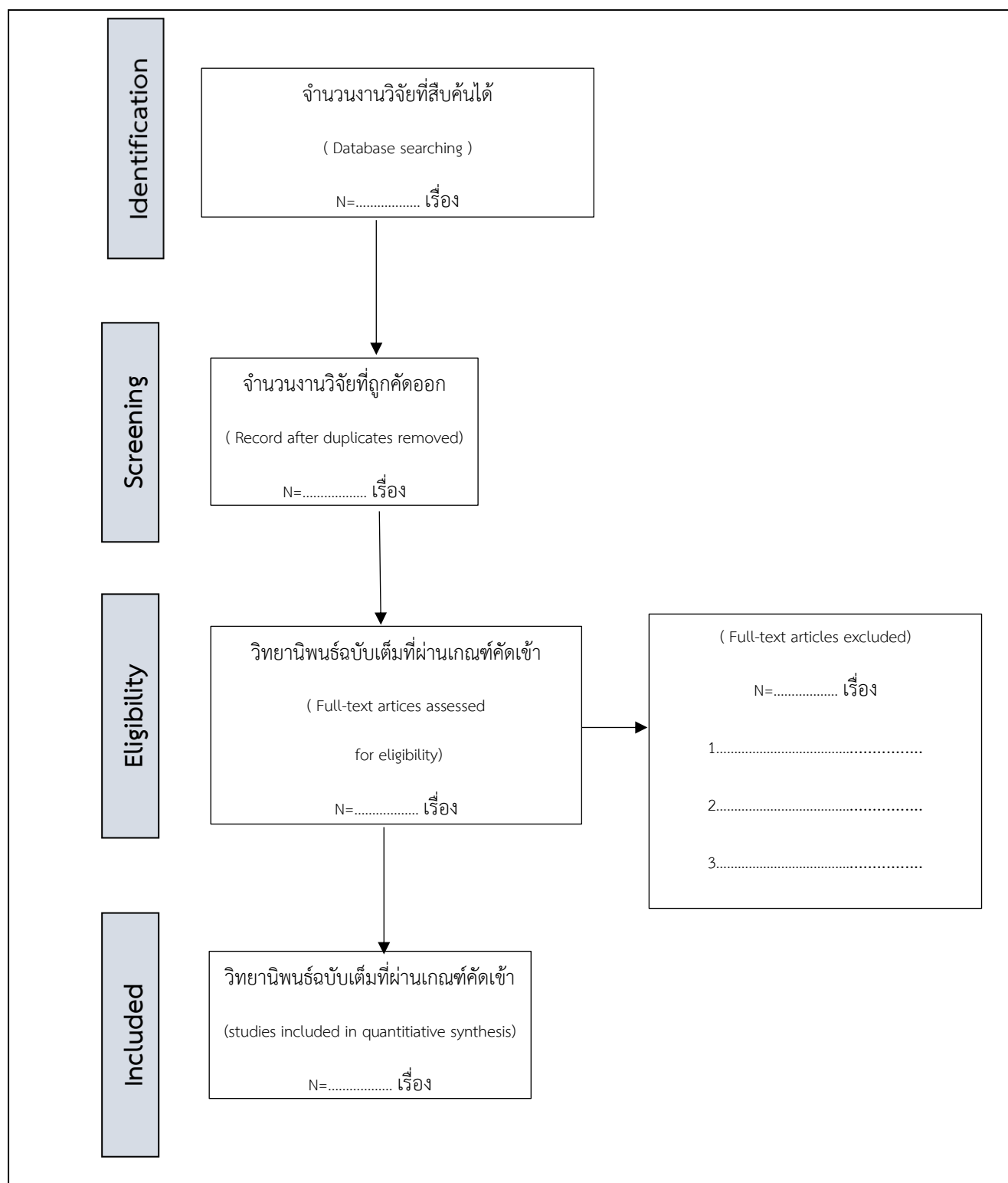
2.8.3.7 การสังเคราะห์ข้อมูล (Data synthesis) โดยใช้แบบฟอร์มการสกัดข้อมูล
(data extraction form)

2.8.3.8 การแปลผล (Interpretation of results) พิจารณาผลการทบทวนทั้งหมด
ว่าสามารถตอบปัญหาที่ตั้งขึ้นไว้หรือไม่ ความถูกต้องเที่ยงตรงของข้อมูลเป็นอย่างไร นำไปใช้ได้
หรือไม่





ภาพที่ 4 แผนภาพแสดงขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย



ภาพที่ 5 Flow diagram การรายงานจำนวนงานวิจัยที่สืบค้นทั้งหมด
และจำนวนการคัดเข้า คัดออก พร้อมการระบุเหตุผล

2.8.4 ขั้นตอนการรวบรวมผลการศึกษาวเคราะห์และรายงานผล (38)

2.8.4.1 การรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน (Pooled estimate)

การวิเคราะห์รวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน สามารถทำได้โดยใช้แบบจำลองทางสถิติ 2 รูปแบบ คือ รูปแบบอิทธิพลคงที่ (Fixed effect model) และรูปแบบอิทธิพลสุ่ม (Random effect model) โดยจะใช้ I^2 -statistic ในการทดสอบ ถ้าค่า I^2 น้อยกว่าร้อยละ 40 จะใช้ Fixed-effects model, ถ้า I^2 อยู่ระหว่างร้อยละ 40-84 จะใช้วิธี Random-effects model แต่ถ้า I^2 มีค่าตั้งแต่ร้อยละ 85 ขึ้นไปแสดงว่ามีความไม่เป็นเอกพันธ์สูงมากไม่ควรนำงานวิจัยเหล่านั้นมาวิเคราะห์ห่อภิมาณของขนาดอิทธิพลของการศึกษา (Pooled effect size) โดยวิธีการรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน (Pooled estimate) มี 2 วิธี ได้แก่

1. Fixed-effect model ใช้ในการทดสอบสถิติพบว่า งานวิจัยที่นำมารวมกันมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเป็นวิธีการที่กำหนดว่า Treatment effect มีเพียงค่าเดียวและเป็นเพียงค่าเดียวที่ทุกงานวิจัยต้องการหาคำตอบ
2. Random-effects model ใช้ในการทดสอบสถิติพบว่า งานวิจัยที่นำมารวบรวมมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่สามารถบอกได้ว่าความแปรปรวนมาจากสาเหตุใด Random effect มีของสมมติฐานว่า งานวิจัยที่นำมารวมกันเป็นตัวอย่างการสุ่มในประชากรที่แตกต่างกัน โดยค่า Treatment effect ที่แตกต่างกันมาจากความแปรปรวนภายใน และความแปรปรวนระหว่างงานวิจัย

2.8.4.2 สถิติที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูล (Statistical analysis)

แสดงผลลัพธ์ออกมาเป็นค่าสถิติที่ใช้ในการเปรียบเทียบทางเลือกต่างๆ ที่สนใจของแต่ละคู่เปรียบเทียบ เช่น Odds ratio (OR), Risk ratio (RR), Mean difference และ 95% CI) วิธีทางสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย สามารถใช้ได้ทั้ง Fixed-effects model และ Random effects model ซึ่งจะคล้ายกับการวิเคราะห์ห่อภิมาณในแต่ละคู่เปรียบเทียบ และยังสามารถใช้กรอบแนวคิดแบบ Frequentist และกรอบแนวคิดแบบ Bayesian ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายได้อีกด้วย โดยกรอบแนวคิดแบบ Frequentist จะแสดงผลการศึกษาเป็นค่ากลางและช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% (95% Confidence interval) และกรอบแนวคิดแบบ Bayesian จะแสดงผลการศึกษาเป็นค่าความน่าจะเป็นและช่วงความน่าเชื่อถือ (% Credible interval)

2.8.4.3 การทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ (Heterogeneity)

โดยการตรวจสอบความแตกต่างของแต่ละงานวิจัย มีหลายวิธี ได้แก่

1. Eyeball test คือ การมองด้วยตา ดูว่ามีการซ้อนทับ (overlapping) ของ 95%CI ของ Point estimate แต่ละงานวิจัย ถ้ามีการซ้อนทับน้อย แสดงว่า High heterogeneity จาก Eyeball test
2. ค่าทางสถิติ (Statistics testing) Cochrance's Q หรือ Chi-squared statistic

- P-value < 0.05 ถือว่ามีความแตกต่างกัน (Heterogeneity)
- P-value > 0.1 คือ ไม่มีความแตกต่างกัน (No heterogeneity)

3. I-square เป็นค่าที่สามารถบอกความแปรผัน (Variation) หรือความไม่สม่ำเสมอของผลการวิจัย มากน้อยเพียงใด ค่า I^2 ที่มากขึ้นแสดงว่ามีความไม่เป็นเอกพันธ์มากขึ้น

ดัชนีความไม่สอดคล้องของผลการศึกษา ถ้ามากแสดงว่าไม่สอดคล้องกันมาก ดังนี้

0 - 40%	ความแตกต่างของผลจากงานวิจัยที่พบอาจไม่มีความสำคัญ
30 - 60%	อาจมีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยในระดับปานกลาง
50 - 90%	อาจมีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยในระดับมาก
75 - 100%	พิจารณาได้ว่ามีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยอย่างชัดเจน

2.8.4.4 การทดสอบความสอดคล้อง (Consistency)

งานวิจัยที่จะนำมาวิเคราะห์ห่อภิณห์หรือห่อภิณห์ความสอดคล้องกันระหว่างหลักฐานทางตรงและหลักฐานทางอ้อม ซึ่งหลักฐานทั้งสองต้องมีความสอดคล้องเป็นไปในทางเดียวกันไม่มีความขัดแย้งกันมากเกินไป โดยทดสอบได้จากค่า Inconsistency factor มีวิธีการทางสถิติ Global approach เช่น Design-by-treatment interaction และทดสอบค่า Global inconsistency จากสมการ Multivariate random-effects meta-regressions ของ Inconsistency model ถ้าค่า $P > 0.05$ หรือไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่ามีความสอดคล้องกันของหลักฐานทางตรงและทางอ้อมในเครือข่าย

2.8.4.5 การตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias)

เนื่องจากการสืบค้นข้อมูลในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์จะพบเฉพาะส่วนงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์เท่านั้น สำหรับงานวิจัยที่ไม่ได้รับการตีพิมพ์นั้นต้องทำการสืบค้นจากแหล่งอื่นๆ ร่วมด้วย โดยงานวิจัยที่ขนาดอิทธิพลที่มีนัยสำคัญ มีแนวโน้มที่จะได้รับตีพิมพ์ และได้รับการตีพิมพ์มากกว่างานวิจัยอื่นๆ ที่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการวิเคราะห์ห่อภิณห์ที่รวมงานวิจัยที่มีอคติจากการตีพิมพ์อาจส่งผลให้ผลการศึกษามีอคติได้

วิธีการตรวจสอบ Publication bias ของแต่ละ Meta-analysis จะใช้ Funnel plot เพื่อทดสอบอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) โดยการแปรผลคือ หากมี Publication bias ต่ำ หรือ ไม่มีอคติจากการตีพิมพ์ จะเห็นเป็นรูปกรวยคว่ำและสมมาตร ค่าที่แสดงถึงขนาดอิทธิพลในงานวิจัยที่มีขนาดเล็กจะมีการกระจายมากและ เป็นการกระจายตัวที่เท่ากัน

2.8.4.6 การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis)

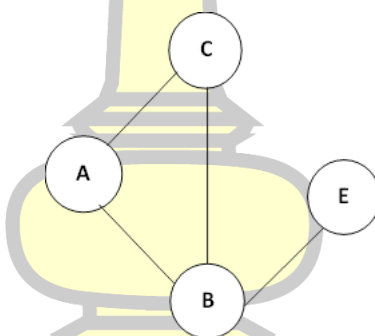
เพื่อประเมินความมั่นคงของผลการศึกษา โดยการวิเคราะห์ห่อภิณห์ในหลายๆสถานการณ์ตามปัจจัยที่กำหนดที่ผู้วิจัยคิดว่าจะมีผลต่อความมั่นคงของค่าอิทธิพลที่มาจากวิเคราะห์ห่อภิณห์ โดยเมื่อตัดงานวิจัยที่มีคุณภาพต่ำกว่าเกณฑ์ออก แล้ววิเคราะห์และรายงานค่าความแตกต่างก่อนและ

หลังคั่งงานวิจัยดังกล่าวออก แล้วพิจารณาผลการวิเคราะห์อีกครั้งว่า ค่าความแตกต่างที่ได้มีผลเปลี่ยนแปลงอย่างไร แนวทางในการกำหนดปัจจัยหรือข้อกำหนดนั้น อาจพิจารณาได้จากหลักการของ PICO's

2.8.4.7 การรายงานผล (Report)

ในการศึกษานี้มีรายงานผล Network meta-analysis ตามแนวทางของ PRISMA NMA (Reporting A Systematic Review Involving a Network Meta-analysis)(39) โดยการนำเสนอผลการรวมการศึกษามีหลายรูปแบบ เช่น(40)

1. Network graph แสดงการเปรียบเทียบทางเลือกที่สนใจทั้งหมด โดยใช้รูปแบบเครือข่ายของทางเลือกที่มีอยู่จากหลักฐานทางตรงเชื่อมต่อกัน จากงานวิจัยแต่ละฉบับอย่างเป็นเครือข่าย แล้วนำเสนอและสรุปอยู่ในกราฟเดียวกัน ขนาดของวงกลมแสดงถึงจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยในทางเลือกนั้นๆ ส่วนเส้นที่เชื่อมต่อระหว่างวงกลมที่บ่งหมายถึงทางเลือกที่เป็นคู่เปรียบเทียบกัน และความหนาของเส้นเชื่อมแสดงถึงจำนวนของงานวิจัยของคู่เปรียบเทียบนั้นๆ



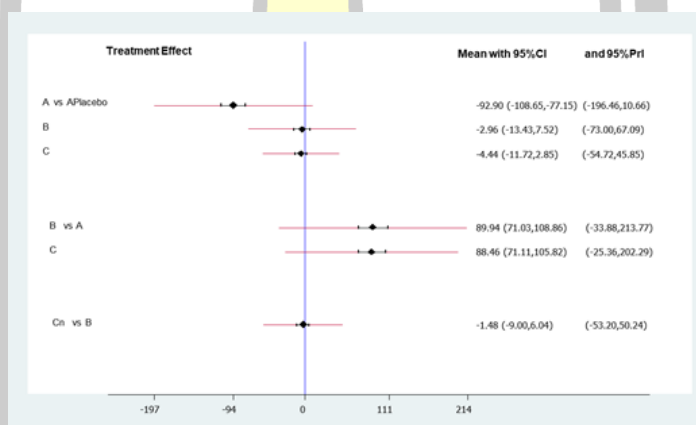
ภาพที่ 6 Network graph ของการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษา

2. League table แสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายในรูปของตาราง แสดงเป็นค่าสถิติที่ใช้ในการเปรียบเทียบทางเลือกต่างๆที่สนใจ ของแต่ละคู่เปรียบเทียบ ซึ่งมีการแสดงไว้ทุกคู่เปรียบเทียบ

A					
0.09 (0.01,0.50)	B				
0.08 (0.01,0.46)	0.93 (0.22,3.90)	C			
0.11 (0.02,0.65)	1.23 (0.28,5.48)	1.33 (0.30,5.89)	D		
0.10 (0.02,0.49)	1.13 (0.32,4.00)	1.22 (0.34,4.30)	0.92 (0.24,3.44)	E	
0.07 (0.02,0.28)	0.76 (0.27,2.11)	0.82 (0.30,2.27)	0.62 (0.21,1.84)	0.68 (0.32,1.43)	placebo

ภาพที่ 7 League table การเปรียบเทียบผลลัพธ์
ระหว่างยา A, B, C, D, E และ Placebo

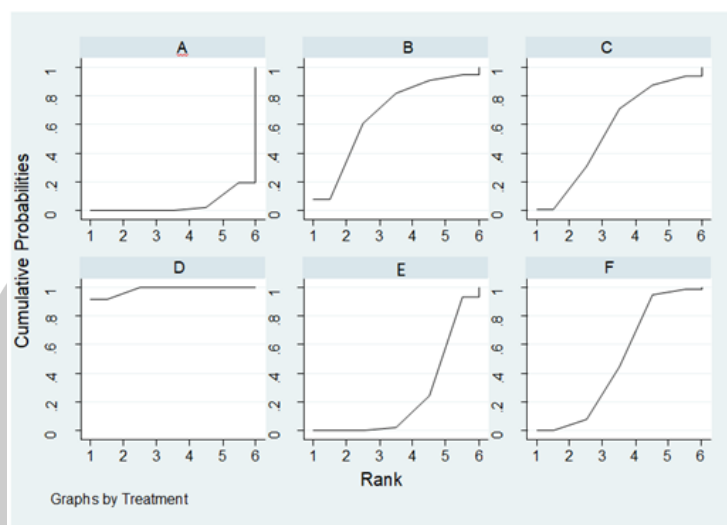
3. Forest plot เป็นการวิเคราะห์ผลลัพธ์จากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ของงานวิจัยแต่ละฉบับ แสดงผลในรูปแบบของกราฟการเปรียบเทียบประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวิธโรคแต่ละคู่ และรายงานผลลัพธ์ ด้วยค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) ร่วมกับ 95% Confidence interval โดยนำเสนอกราฟแสดงการเปรียบเทียบระหว่างยาหลอก (Placebo) กับยาที่ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวิธโรคชนิดต่าง ๆ



ภาพที่ 8 แสดงตัวอย่างเส้นและสัญลักษณ์ในกราฟ Forest plot

4. SUCRA (Surface under the cumulative ranking curve)

เพื่อจัดอันดับว่ายาดูน่าจะมีประสิทธิผลป้องกันการเกิดพิษต่อตับได้ดีที่สุด หรืออยู่ในลำดับที่เท่าไร โดยผลลัพธ์ของยาพิจารณาจากพื้นที่ใต้กราฟที่สูง โดยหากค่า SUCRA มากแสดงว่า ยานั้นมีอันดับของการมีประสิทธิภาพดีกว่ายาที่มีค่า SUCRA น้อย การแสดงผลการวิเคราะห์ในรูปแบบของกราฟมีแกน X แทนด้วยเปอร์เซ็นต์ของโอกาสในการเป็นยาที่ดีที่สุด (Cumulative Probability) และแกน Y แทนด้วยช่วงอันดับ (Rank of Best-Worst)



ภาพที่ 9 แสดงการรายงานผลของกราฟ SUCRA เปรียบเทียบระหว่างยาแต่ละชนิด



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้แบ่งการศึกษาออกเป็น 2 ส่วน ได้แก่ ส่วนที่ 1) การวิเคราะห์อุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยง แนวทางการจัดการ และผลการรักษาการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคในผู้ป่วยรายใหม่ โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาสูตรมาตรฐานระยะสั้น ส่วนที่ 2) การทบทวนงานวิจัยและวิเคราะห์เปรียบเทียบยาที่ใช้ในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค ว่ายาใดมีประสิทธิภาพเมื่อเทียบกับยาหลอกหรือการไม่ได้ยา และยาใดมีประสิทธิภาพสูงสุดในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค โดยใช้รูปแบบการศึกษาการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Systematic review and network meta-analysis) โดยการศึกษาทั้งสองส่วนมีวิธีการดำเนินการวิจัย ประกอบด้วย

1. รูปแบบงานวิจัย
2. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง
3. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย
4. ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย
5. การรวบรวมผลการศึกษาวเคราะห์ข้อมูลและรายงานผล

ตอนที่ 1 การศึกษาเพื่อหาอุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยง และแนวทางการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาวัณโรคในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐานระยะสั้น ในรูปแบบการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective cohort study)

3.1.1 รูปแบบงานวิจัย

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective cohort study) โดยวิเคราะห์ข้อมูลจากฐานข้อมูล ได้แก่ แฟ้มประวัติผู้ป่วยนอก (OPD) แฟ้มประวัติผู้ป่วยใน (IPD) และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ในโรงพยาบาล

3.1.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

3.1.2.1 ประชากร

ประชากร คือ ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาวัณโรคสูตรมาตรฐานระยะสั้น (Isoniazid Rifampicin Pyrazinamide และ Ethambutol) โดยเป็นผู้ป่วยในแผนกผู้ป่วยนอก และแผนกผู้ป่วยใน โรงพยาบาลมหาสารคาม ช่วงเวลาที่เก็บข้อมูลคือ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2562 ถึง

เดือนธันวาคม พ.ศ. 2563 การวิจัยครั้งนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม และโรงพยาบาลมหาสารคามซึ่งเป็นสถานที่เก็บข้อมูลงานวิจัย

3.1.2.2 กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาวัณโรคสูตรมาตรฐานระยะสั้น(Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamide และ Ethambutol) ที่มีภาวะตับอักเสบจากยาวัณโรคโดยมีเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกดังนี้

3.1.2.2.1 เกณฑ์การคัดเข้าร่วมการศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยรายใหม่ที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรครายใหม่
2. ผู้ป่วยได้รับยาสูตรมาตรฐานระยะสั้นอย่างน้อย 2 เดือนในช่วง Intensive phase
3. อายุมากกว่า 18 ปี ขึ้นไป
4. มีการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยค่า AST/ALT ไม่มากกว่า 3 เท่าของค่า ULN ก่อนเริ่มให้ยาวัณโรค

3.1.2.2.2 เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่แพ้ หรือเคยมีประวัติแพ้วัณโรคสูตรมาตรฐาน
2. มีการเปลี่ยนแปลงการวินิจฉัยระหว่างการรักษาว่าไม่ได้เป็นวัณโรค และหยุดรักษาด้วยยาต้านวัณโรคไปก่อนรักษาครบตามกำหนด

3.1.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size)

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคเป็นการศึกษาในประเทศไทยทั้งหมด โดยพบอุบัติการณ์การรายงานผลของการเกิดตับอักเสบจากยาด้านวัณโรคแตกต่างกัน ศึกษาในผู้ใหญ่ตั้งแต่อายุ 11-80 ปี มีค่าการรายงานตั้งแต่ ร้อยละ 0.63 -9.19 เฉลี่ยร้อยละ 4.8

โดยกำหนด power = 80% ค่าความเชื่อมั่นที่ 95% CI (แบบ 2 ทาง)

$$\text{จาก } N = \left[\left(Z_{\alpha/2} \right)^2 \frac{1(1-1)}{e^2} \right]$$

N = ขนาดตัวอย่าง (sample size)

α = ระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติ (Level of significant) = 0.05

1 = สัดส่วนของประชากรที่ต้องการจะศึกษา

e = ความคลาดเคลื่อนสูงสุดที่สามารถยอมรับได้ = 0.04

$$\text{คำนวณแล้วจะได้ } N = [(1.96)^2 0.048 (1-0.048)] / 0.04^2 \\ = 109 \text{ คน}$$

จากการคำนวณ ในการศึกษาต้องใช้ขนาดตัวอย่างอย่างน้อย 109 คน เพื่อให้จำนวนกลุ่มตัวอย่างมี power เพียงพอ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ใช้การวิเคราะห์จากฐานข้อมูลโรงพยาบาล ดังนั้นจึงใช้ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคทั้งหมดในโรงพยาบาลในช่วงเวลาที่กำหนดไว้

3.1.4 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

3.1.4.1 ฐานข้อมูลในโรงพยาบาล ได้แก่

1. แฟ้มประวัติการรักษาผู้ป่วยนอก (OPD card) ที่แสดงข้อมูล

รายละเอียดสำคัญในแบบฟอร์ม เช่น วันเดือนปีที่มารับบริการ ข้อมูลส่วนบุคคล ประวัติทางสังคม ประวัติอาการป่วย อาการสำคัญที่มาโรงพยาบาล ผลการตรวจร่างกายเบื้องต้น ผลการตรวจค่าห้องปฏิบัติการแรกเริ่ม การวินิจฉัยโรคและการรักษาของแพทย์ รวมถึงข้อมูลการส่งต่อคนไข้กรณีเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือส่งต่อไปยังสถานพยาบาลอื่นๆ

2. แฟ้มประวัติการรักษาผู้ป่วยใน (IPD Chart) แสดงข้อมูลรายละเอียดของผู้ป่วย

เช่น ใบบันทึกแรกเริ่ม ความก้าวหน้าของโรค ฟอร์มปรอท บันทึกติดตามเฝ้าระวังอาการ บันทึกทางการแพทย์ คำสั่งทางการรักษาของแพทย์ บันทึกผลการชันสูตรทางห้องปฏิบัติการ เช่น X-ray หรือการตรวจพิเศษอื่นๆ บันทึกการให้ยา บันทึกการรักษาเฉพาะทางอื่นๆ เช่น ผ่าตัด ดมยา ภาพถ่ายบำบัด โภชนาการอื่นๆ และบันทึกสรุปผลการรักษาหลังการจำหน่ายผู้ป่วย

3.1.4.2 ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ในโรงพยาบาล

เพื่อดูประวัติการรักษาและการใช้ยาของผู้ป่วยโรงพยาบาล ได้แก่ ข้อมูลรายการยา ขนาดการใช้ยา วิธีการใช้ยา จำนวนยา ที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละครั้งที่มาพบแพทย์ วันนัดติดตามผลการรักษา ประวัติการแพ้ยา ค่าทางห้องปฏิบัติการอย่างละเอียดเพื่อเปรียบเทียบค่าการทำงานของตับก่อนและหลังเริ่มยา Progress note รหัส ICD-10 ที่ระบุโรคหรือภาวะที่แพทย์วินิจฉัย สำหรับการวินิจฉัยหลักของแพทย์ที่ระบุปัจจัยการเกิดตับอักเสบ ผลการเพาะเชื้อ ผลการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่รายงานในโปรแกรม Phar MSKH เพื่อวิเคราะห์ถึงสาเหตุและรายละเอียดของการเกิดตับอักเสบ

3.1.4.3 แบบเก็บข้อมูลศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยของการเกิดตับอักเสบในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ในโรงพยาบาลมหาสารคาม (ภาคผนวกที่ 3) โดยแบ่งเป็น 3 ส่วนคือ

1. แบบเก็บข้อมูลและบันทึกประวัติผู้ป่วย ประกอบไปด้วย ข้อมูลส่วนตัวทั่วไป โรคประจำตัวยาที่ใช้ร่วม ยาวัณโรคที่เริ่มรักษา และผลทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มยา

2. แบบเก็บข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาวัณโรคและวิเคราะห์แนวทางการรักษาระหว่างการเกิดดื้ออีกเสบจากยาวัณโรค

3. แบบเก็บข้อมูลแนวทางในการจัดการและรักษาหลังเกิดดื้ออีกเสบจากยาวัณโรค

3.1.5 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย

3.1.5.1 คัดเลือกสถานที่ต้องการทำการศึกษาและเก็บข้อมูล ซึ่งมีขอบเขตในการคัดเลือก คือ เป็นโรงพยาบาลที่มีจำนวนผู้ป่วยวัณโรคเพียงพอตามที่ได้คำนวณขนาดตัวอย่างไว้ สะดวกต่อการเก็บข้อมูลและสามารถเข้าถึงฐานข้อมูลของโรงพยาบาล ทั้งเวชระเบียน และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ที่ใช้ทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังได้อย่างครบถ้วน จึงเลือกโรงพยาบาลมหาสารคามซึ่งเป็นโรงพยาบาลจังหวัดขนาดใหญ่ มีจำนวนผู้ป่วยรายใหม่จำนวนมากและเป็นโรงเรียนแพทย์

3.1.5.2 เสนอโครงร่างวิจัยต่อคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในมนุษย์เสนอโครงร่างวิจัยต่อคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในมนุษย์ด้านการแพทย์ต่อคณะกรรมการวิจัยของมหาวิทยาลัยมหาสารคามและโรงพยาบาลมหาสารคาม เพื่อพิจารณาและเห็นชอบก่อนการเก็บข้อมูลวิจัยในผู้ป่วย

3.1.5.3 จัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัยที่จะใช้เก็บข้อมูล (ภาคผนวก ง) ซึ่งจะทำให้การบันทึกข้อมูลในส่วนต่างๆดังนี้

- รายการยา ขนาดการใช้ยา วิธีการใช้ยา จำนวนยา ที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละครั้งที่มาพบแพทย์ วันนัด ประวัติการแพ้ยา Progress note ICD-10 ของแพทย์ที่ระบุปัจจัยการเกิดดื้ออีกเสบ ผลการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่รายงานในโปรแกรม Phar MSKH รวมถึงการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยเพื่อวิเคราะห์ถึงสาเหตุและรายละเอียดของการเกิดดื้ออีกเสบและแนวทางการจัดการ

- ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง เช่น Serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT), Serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT), Blood urea nitrogen (BUN), Serum creatinine (SCr), Total Bilirubin(TB), Direct Bilirubin(DB)

3.1.5.4 สืบค้นข้อมูลการขึ้นทะเบียนรายใหม่จากคลินิกวัณโรคและฐานข้อมูลโรงพยาบาล เพื่อค้นหาผู้ป่วยที่เริ่มรับยาใหม่ทั้งหมดด้วยสูตรวัณโรคมาตรฐานระยะสั้นทั้งหมด ด้วยหมายเลขเวชระเบียนผู้ป่วยนอก Hospital Number (HN), หมายเลขเวชระเบียนผู้ป่วยใน Admission Number (HN)

3.1.5.5 คัดกรองผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับยาวัณโรคสูตรมาตรฐานระยะสั้น คือ Isoniazid Rifampicin Ethambutol และ Pyrazinamide

3.1.5.6 คัดแยกผู้ป่วยที่เกิดดื้ออีกเสบหลังเริ่มใช้ยาวัณโรค โดยดูจาก ICD-10 การวินิจฉัยโรคของแพทย์, ค่าการทำงานของตับที่เพิ่มสูงขึ้นหลังได้รับยาวัณโรค

3.1.5.7 เก็บข้อมูลผู้ป่วย (Case report form: CRF) ซึ่งแบ่งเป็น 3 ส่วนคือ (รายละเอียดตามภาคผนวกที่ 3)

1. แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ซึ่งประกอบไปด้วยประวัติทั่วไป ประวัติเกี่ยวกับโรคประจำตัว ยาที่ใช้ เป็นต้น นอกจากนี้ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจร่างกายเบื้องต้น เช่น ความดัน ค่าการหายใจ ซีพีอาร์ ค่าทางห้องปฏิบัติการ: ค่าการทำงานของตับ (Liver function test) ค่าการทำงานของไต (Renal function test)

2. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการรักษาและการจัดการก่อนเริ่มยาต้านไวรัสโรค ซึ่งส่วนนี้จะเป็นการบันทึกปัจจัยเสี่ยงต่างๆก่อนเริ่มยาต้านโรค ที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อดับ เช่น ยาที่ใช้ร่วม โรคประจำตัว อายุ ขนาดของยาต้านโรคที่ใช้รักษา ค่าการทำงานของตับและไตก่อนเริ่มยา

3. แนวทางในการจัดการและรักษาหลังเกิดตับอักเสบจากยาต้านโรค โดยบันทึกผลการติดตามอาการไม่พึงประสงค์หลังจากการใช้ยาต้านโรคโดยละเอียด ตามแบบเก็บข้อมูลค่าการทำงานของตับและแนวทางในการจัดการรักษาหลังเกิดตับอักเสบจากยาต้านโรค เช่น กระบวนการ Rechallenge ยา การนัดติดตามระหว่างการใช้ยา Rechallenge ยา ลักษณะของการเกิดตับอักเสบ สูตรยาต้านโรคที่ใช้ระหว่างการใช้ยา และผลการรักษา เป็นต้น

3.1.6 รวบรวมผลการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลและรายงานผล

3.1.6.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมงานวิจัย

แสดงผลข้อมูลในรูปความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย (Mean) ค่ามัธยฐาน (Median) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation) โดยมีระดับนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $P\text{-value} < 0.05$ ได้แก่

- เพศ, อายุ, สถานภาพ
- อาชีพ สัทธิการรักษา
- ส่วนสูง (Cm), น้ำหนัก (Kg)
- ค่าดัชนีมวลกาย (Body Mass Index: BMI)
- ชนิดของโรคที่เป็น
- ข้อมูลการใช้ยาต้านโรค สูตรยา ระยะเวลาการสั่งยา
- ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการรักษา เช่น โรคประจำตัว ยาที่ใช้ร่วม ยาที่มีพิษต่อดับ การติดเชื้อ HIV, การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ เป็นต้น
- ข้อมูลทางการรักษาอื่นๆ เช่น ระยะเวลาเกิดภาวะตับอักเสบ หลังจากได้รับยาต้านโรค ค่าการทำงานของตับที่แพทย์มีการเปลี่ยนแปลงการรักษา หยุดยา/Rechallenge ยาที่ถูกรายงานว่า เป็นสาเหตุตับอักเสบ ระยะห่างของการ Rechallenge ยาแต่ละตัว เวลาในการนัดติดตาม (Follow up) หลังการ Rechallenge ยา เป็นต้น

3.2.6.2 การเปรียบเทียบค่าการทำงานของตับ (AST/ ALT levels pretreatment vs Peak levels) ก่อนและหลังการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน

3.2.6.3 หาอุบัติการณ์ในการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค โดยใช้ Cumulative Incidence เพื่ออุบัติการณ์ในผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา

3.1.6.4 หาความเสี่ยงหรือปัจจัยที่สัมพันธ์และเกี่ยวข้องกับการรักษาที่ทำให้เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค โดยใช้สถิติ Logistic regression analysis เพื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ ได้แก่

- โรคประจำตัว
- ยาที่ใช้ประจำหรือยาโรคประจำตัวที่ใช้ร่วมขณะรักษาด้วยยาวัณโรค
- ยาที่ใช้ร่วมมี Drug interaction กับยาวัณโรค
- การใช้ยาที่มีพิษต่อตับ
- ใช้อยาสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร
- ภาวะทำงานของตับบกพร่อง
- ภาวะไตบกพร่อง
- มีประวัติการดื่มสุรา
- ประวัติการสูบบุหรี่
- ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ
- การติดเชื้อ HIV
- ภาวะทุพโภชนาการ
- ขนาดยาวัณโรคที่สูงกว่าปกติที่ควรจะได้รับ

3.1.6.5 วิเคราะห์หาแนวทางการจัดการรักษา ระยะเวลาในการติดตาม (Monitor) ค่าการทำงานของตับของผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาวัณโรค ทั้งก่อนและหลังเกิดตับอักเสบ เพื่อนำมาวิเคราะห์ถึงแนวทางในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ว่ามีความเหมาะสม สอดคล้องกับแนวทางเวชปฏิบัติของไทย หรือองค์การอนามัยโลก (WHO) หรือไม่อย่างไร แสดงผลข้อมูลในรูปความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย (Mean) ค่ามัธยฐาน (Median) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation)

พญ. ปณ. จิต ชีวะ

ตอนที่ 3.2 การเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาและแนวทางการป้องกันพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส ในแต่ละการศึกษา โดยใช้รูปแบบการศึกษาการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการ วิเคราะห์ห่อภิณกรรมเครือข่าย (A systematic review and network meta-analysis)

3.2.1 รูปแบบงานวิจัย

เป็นการทบทวนวรรณกรรมและการวิเคราะห์ห่อภิณกรรมเครือข่ายของการศึกษาแบบ
Randomized controlled trials ในมนุษย์ที่ทำการศึกษาค่าผลของยาเพื่อป้องกันการเกิดพิษต่อตับ
จากยาต้านไวรัสในผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตรมาตรฐานระยะสั้น

3.2.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

3.2.1.1 ประชากร

การศึกษาวิจัยที่เกี่ยวกับการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส ที่เป็นงานวิจัย
รูปแบบ Randomized controlled trial เกี่ยวกับประสิทธิผลของยาป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยา
ต้านไวรัส โดยทำการสืบค้นและรวบรวมจากงานวิจัยในประเทศไทยและต่างประเทศ ไม่จำกัดภาษา
สืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ที่มีความน่าเชื่อถือ ได้แก่ Pubmed Scopus Web of
Science Scopus Cochrane Central Register of Controlled Trails databases

3.2.1.2 กลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือกการศึกษาเพื่อวิเคราะห์ข้อมูลแบบห่อภิณกรรมเครือข่ายมีเกณฑ์การคัดเข้าร่วม
การศึกษาและเกณฑ์คัดออกจากการศึกษาดังต่อไปนี้

3.2.1.2.1 เกณฑ์การคัดเข้าร่วมการศึกษา (Inclusion criteria)

1. การวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมและกลุ่มตัวอย่าง เข้ารับการทดลอง
โดยวิธีการสุ่ม (Randomized controlled trials)
2. ทำการศึกษาในผู้ป่วยไวรัสโรครายใหม่ที่ได้รับยาสูตรมาตรฐานเฉพาะ (Standard
short course regimen) คือ 2HRZE/4HR โดยมีการกำหนดระยะเวลาในการเริ่มให้ยาป้องกันการ
เกิดพิษต่อตับไว้อย่างชัดเจน
3. มีการให้ยาเพื่อป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส (Prophylactic
hepatoprotectants)
4. ผลการศึกษารายงานถึง ค่าการทำงานของตับ (Liver function) อุบัติการณ์การ
เกิดพิษต่อตับ (Incidence of drug-induced liver injury, DILI) หรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
(Adverse events, AEs)

3.2.1.2.2 เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ไม่สามารถเข้าถึงนิพนธ์ต้นฉบับได้ (Full text article) หรือการศึกษาที่ไม่มีการรายงานผลการศึกษา
2. ไม่ผ่านเกณฑ์การประเมินบทความย่อ (Abstract evaluation form)
3. มีการติดตามผู้ป่วยน้อยกว่า 2 เดือน (Follow up less than 2 months)

3.2.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

3.2.3.1 แบบฟอร์มการสกัดข้อมูล (Data extraction form) (ภาคผนวกที่ 1)

เป็นแบบฟอร์มที่พัฒนาขึ้นตามแนวทางของกลุ่ม Cochrane เพื่อให้ได้ข้อมูลในรูปแบบเดียวกัน ข้อมูลสำคัญที่พิจารณาเพื่อให้ได้ข้อมูลตรงตามวัตถุประสงค์ที่ได้กำหนดไว้ ได้แก่

1. ลักษณะข้อมูลทั่วไปของงานวิจัย เช่น ชื่อผู้วิจัย ประเทศที่ทำการวิจัย ปีที่พิมพ์ ระยะเวลาที่ทำการวิจัย
2. ข้อมูลเกี่ยวกับตัวอย่าง ได้แก่ ลักษณะและจำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่ม สัดส่วนเพศ อายุเฉลี่ย สัดส่วนผู้ป่วยโรคหัวใจ โรคปอด โรคประจำตัว ยาที่ใช้ร่วม
3. ข้อมูลวิธีในงานวิจัย ได้แก่ รูปแบบงานวิจัย ชนิดยา ขนาดยา วิธีให้ยา ระยะเวลาการให้ยา ทั้งในกลุ่มเปรียบเทียบและกลุ่มทดลอง
4. ผลลัพธ์การศึกษา ได้แก่ วิธีการประเมินผลลัพธ์อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการรักษา ระยะเวลาในการประเมินผล ผลลัพธ์ทางคลินิก ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง รวมถึงผู้ป่วยที่ถอนตัวจากการศึกษา

3.2.3.2 การคัดเลือกงานวิจัยโดยใช้แบบประเมินบทความย่อ (abstract evaluation form)

3.2.3.3 แบบบันทึกการประเมินคุณภาพงานวิจัย (Quality Assessment Criteria)

3.2.4 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย

3.2.4.1 การสืบค้นวรรณกรรม

ทำการสืบค้นจากฐานข้อมูลที่น่าเชื่อถือตาม Medline (Pubmed), Scopus, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials databases in the Cochrane และการสืบค้นจะเชื่อมคำในหัวข้อเดียวกันด้วย OR และเชื่อมคำแต่ละหัวข้อด้วย AND ดังตัวอย่างในตารางที่

ตารางที่ 3 คำค้น (Keyword selection)

Database	Step	Search term
PubMed/ Medline ,Scopus, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials databases	#1	("isoniazid" OR "rifampicin" OR "pyrazinamide" OR "ethambutol" OR "streptomycin" OR "antituberculosis" OR "antituberculous" OR "tuberculosis" OR "tubercul*" OR "antitubercul*" or "tb")
	#2	"hepatoprotectants" OR "hepatoprotective drug" OR "liver protectant" OR "liver aid"
	#3	"Liver Disease" OR "Liver Dysfunction" OR "hepatic disease" OR "hepatic dysfunction" OR "liver failure" OR "hepatic failure" OR "liver insufficiency" OR "hepatic insufficiency" OR "drug-induced liver injury" OR "Non-alcoholic fatty liver disease" OR "fatty liver" OR "alcoholic fatty liver" OR "alcoholic liver disease" OR "fibrosis" OR "liver cirrhosis" OR "cirrhosis" OR "hepatitis" OR "hepatitis B" OR "hepatitis C" OR "hemochromatosis" OR "liver steatosis" OR "chronic hepatitis"
Database	Step	Search term
	#4	"Prevention" OR "prophylaxis" OR "preventive therapy"
	#5	#2 OR (#3 AND #4)
	#6	#5 AND #1
	#7	Filters: Controlled clinical trial

ทำการสืบค้นรายงานการศึกษาทั้งหมด โดยไม่จำกัดช่วงเวลาในการศึกษาและสำหรับวารสาร
ต่างประเทศต้องตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ ทำการสืบค้นจนถึงวันที่ 31 สิงหาคม พ.ศ.2564

3.2.4.2 การคัดเลือกงานวิจัยโดยใช้แบบประเมินบทความย่อ (Abstract evaluation form)

การกำหนดรูปแบบการวิจัยในการคัดการศึกษาเข้าร่วม เป็นวิธีที่ช่วยเพิ่มคุณภาพงานวิจัย ซึ่งในการศึกษานี้ได้นำงานวิจัยเกี่ยวกับการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสโรคนานวิจัยในประเทศไทยและต่างประเทศ ที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ ซึ่งทำสำเร็จในอดีตจนถึง เดือน 31 สิงหาคม พ.ศ. 2564 โดยเป็นงานวิจัยเชิงทดลองที่มีรูปแบบการศึกษาแบบสุ่มโดยมีกลุ่มควบคุม (RCTs) และ พิจารณาการศึกษาเข้าตามเกณฑ์คัดเข้าที่กำหนดไว้ มีผู้พิจารณา ได้แก่ ภญ.ภัทราพร อรรคชาติ ผู้วิจัย พิจารณากับ อ.ภก.ดร.ภาณุมาศ ภูมาศ หากมีข้อขัดแย้งกันหรือความเห็นไม่ตรงกันจะปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ 1 ท่าน คือ ผศ.ภญ.ดร.ราตรี สว่างจิตร อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

3.2.4.3 การประเมินคุณภาพงานวิจัย (Quality Assessment Criteria)

เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการลดปัญหาอคติจากงานวิจัย และใช้ประเมินคุณภาพทางด้านระเบียบวิธีของการศึกษาโดยเครื่องมือที่ใช้ประเมินความถูกต้องของเครื่องมือคือ แบบประเมินคุณภาพตาม Cochrane Risk of Bias version 2.0 tool (ROB 2.0 tool: Individually randomized, Parallel group trials)(41) แสดงรายละเอียดใน ภาคผนวกที่ 2 ประกอบด้วย 5 หัวข้อ คือ

1. อคติที่เกิดจากกระบวนการสุ่ม (Risk of bias arising from randomization process)
2. อคติเนื่องจากความเบี่ยงเบนจากสิ่งทดลองที่ให้ (Bias due to deviations from intended intervention)
3. อคติจากข้อมูลผลลัพธ์ที่ขาดหายไป (Bias due to missing outcome data)
4. อคติในการวัดผลลัพธ์ (Bias in measurement of the outcome)
5. อคติในการเลือกรายงานผลการศึกษา (Bias in selection of the reported result)

โดยความเสี่ยงในการเกิดอคติในภาพรวมแบ่งเป็น 3 ระดับ คือ

1. ต่ำ (Low risk of bias) หมายถึง ผลการประเมินในทุกประเด็นจัดเป็น “ความเสี่ยงต่ำ”
2. ยังพบข้อสงสัย (Some concern) หมายถึง ผลการประเมินพบอย่างน้อย 1 ประเด็นที่จัดเป็น “ยังพบข้อสงสัย”
3. สูง (High risk of bias) หมายถึง ผลการประเมินอย่างน้อย 1 ประเด็นจัดเป็น “ความเสี่ยงสูง” หรือผลการประเมินมากกว่า 1 ประเด็นจัดเป็น “ยังพบข้อสงสัย”

3.2.4.4 การสกัดข้อมูล (Data extraction form) (ภาคผนวกที่ 4)

เป็นแบบฟอร์มที่พัฒนาขึ้นตามแนวทางของกลุ่ม Cochrane เพื่อให้ได้ข้อมูลในรูปแบบเดียวกัน ข้อมูลสำคัญที่พิจารณาเพื่อให้ได้ข้อมูลตรงตามวัตถุประสงค์ที่ได้กำหนดไว้ ได้แก่

1. ลักษณะข้อมูลทั่วไปของงานวิจัย เช่น ชื่อผู้วิจัย ประเทศที่ทำการวิจัย ปีที่พิมพ์ ระยะเวลาที่ทำการวิจัย

2. ข้อมูลเกี่ยวกับตัวอย่าง ได้แก่ ลักษณะและจำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่ม สัดส่วนเพศ อายุเฉลี่ย สัดส่วนผู้ป่วยโรคไวรัสโรคปอด โรคประจำตัว ยาที่ใช้ร่วม

3. ข้อมูลวิธีในงานวิจัย ได้แก่ รูปแบบงานวิจัย ชนิดยา ขนาดยา วิธีให้ยา ระยะเวลาการให้ยาทั้งในกลุ่มเปรียบเทียบและกลุ่มทดลอง

4. ผลลัพธ์การศึกษา ได้แก่ วิธีการประเมินผลลัพธ์อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการรักษาระยะเวลาในการประเมินผล ผลลัพธ์ทางคลินิก ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง รวมถึงผู้ป่วยที่ถอนตัวจากการศึกษา

3.2.5 รวบรวมผลการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลและรายงานผล

3.2.5.1 สถิติที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูล (Statistical analysis)(42)

การศึกษานี้มีการกำหนดผลลัพธ์แบ่งเป็น ผลลัพธ์หลัก (Primary outcomes) คือ ผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพของยาในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส และผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส

ผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพของยาในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส หมายถึง จำนวนคนที่สามารถป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกัน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันหรือยาหลอก การประเมินข้อมูลผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพที่กล่าวไปข้างต้นเป็นการวัดผลลัพธ์ที่เป็นข้อมูลตัวแปรแบบกลุ่ม คือกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบ เป็นผลลัพธ์แบบสองทาง (Binary outcome) ดังนั้นค่าสถิติที่เลือกใช้ คือ ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) และการวัดผลจากการเปลี่ยนแปลงของระดับเอนไซม์ตับ (Liver function test) ที่เปลี่ยนแปลงไป ประกอบไปด้วยค่า AST, ALT, ALT, TB และ DB เป็นค่าที่แสดงถึงการทำงานของตับตามที่องค์การอนามัยโลก (WHO) กำหนดไว้ ซึ่งผลลัพธ์เหล่านี้เป็นตัวแปรต่อเนื่อง ค่าสถิติที่เลือกใช้คือ ค่า Mean difference(MD) ร่วมกับค่าความเชื่อมั่นร้อยละ95 (95% Confidence interval)

ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส ในการศึกษานี้ หมายถึง การรายงานผลการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events; AEs) หรืออาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction; ADRs) ที่รุนแรง หรือผลทางการแพทย์ที่เกิดขึ้นระหว่างการใช้ยาซึ่งไม่เป็นที่ต้องการ และอาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย ซึ่งเป็นผลลัพธ์เป็นข้อมูลตัวแปรแบบกลุ่ม ดังนั้นค่าสถิติที่เลือกใช้ คือ ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) ร่วมกับค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence interval)

3.2.5.2 การรวมผลวิจัยเข้าด้วยกัน (Pooled estimate)

การวิเคราะห์รวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน สามารถทำได้โดยใช้แบบจำลองทางสถิติ 2 รูปแบบ คือ รูปแบบอิทธิพลคงที่ (Fixed effect model) และรูปแบบอิทธิพลสุ่ม (Random effect model)

เนื่องจากการใช้โมเดลแบบคงที่ (Fixed effect model) การศึกษาที่นำเข้ามาวิเคราะห์นั้น ต้องการประมาณค่าประสิทธิภาพของการรักษาซึ่งเป็นค่าเดียวกัน แต่ในขณะที่โมเดลแบบสุ่ม (Random effect model) เชื่อว่าการศึกษาที่นำเข้ามาวิเคราะห์อาจมีการประมาณค่าประสิทธิภาพ และผลรวมการศึกษาที่แตกต่างกัน เนื่องจากการศึกษาในแต่ละเรื่องอาจมีการรวบรวมข้อมูลเพื่อ วิเคราะห์ห่อหุ้มกันหรือข้อมูลที่แตกต่างกัน (Heterogeneity) ดังนั้นการรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน ในการศึกษานี้จึงเลือกใช้โมเดลแบบสุ่ม (Random effect model)

3.2.5.3 การทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ (Heterogeneity)

ในการทดสอบความแตกต่างของแต่ละงานวิจัย (Heterogeneity) ในการศึกษานี้สถิติที่ เลือกใช้คือ I-square (I^2) เป็นค่าที่สามารถบอกความแปรผัน (Variation) หรือความไม่สม่ำเสมอของ ผลการวิจัยมากน้อยเพียงใด ค่า I^2 ที่มากขึ้นแสดงว่ามีความไม่เป็นเอกพันธ์มากขึ้น ร่วมกับค่า Chi-square (X^2) หรือ Cochran Q test กำหนด P-value < 0.05 จึงจะถือว่ามีความแตกต่างกัน

ตารางที่ 4 การแปลผลของ I-square

ค่า I^2	การแปลผล
0% ถึง 40%	ความแตกต่างของผลจากงานวิจัยที่พบอาจไม่มีความสำคัญ
30% ถึง 60%	อาจมีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยในระดับปานกลาง
50% ถึง 90%	อาจมีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยในระดับมาก
75% ถึง 100%	พิจารณาได้ว่ามีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยอย่างชัดเจน

3.2.5.4 การทดสอบความสอดคล้อง (Consistency)

งานวิจัยที่จะนำมาวิเคราะห์ห่อหุ้มกันควรมีความสอดคล้องกันระหว่างหลักฐาน ทางตรงและหลักฐานทางอ้อม ซึ่งหลักฐานทั้งสองต้องมีความสอดคล้องเป็นไปในทางเดียวกันไม่มี ความขัดแย้งกันมากเกินไป โดยทดสอบได้จากค่า Inconsistency factor ซึ่งมีวิธีการทางสถิติในการ จัดการแบบ Global approach เช่น Design-by-treatment interaction และทดสอบค่า Global inconsistency จากสมการ Multivariate random-effects meta-regressions ของ

Inconsistency model ถ้าค่า $P > 0.05$ หรือไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่ามีความสอดคล้องกันของหลักฐานทางตรงและทางอ้อมในเครือข่าย

3.2.5.5 การตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias)

วิธีการตรวจสอบ Publication bias ของแต่ละ Meta-analysis สามารถทำได้ 2 วิธีหลักๆ Funnel plot หรืออีกวิธีคือการทดสอบทางสถิติ ในงานวิจัยนี้จะใช้ Funnel plot เพื่อทดสอบอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) โดยการแปลผลคือ หากมี Publication bias ต่ำหรือ ไม่มีอคติจากการตีพิมพ์ จะเห็นเป็นรูปกรวยคว่ำและสมมาตร ค่าที่แสดงถึงขนาดอิทธิพลในงานวิจัยที่มีขนาดเล็กจะมีการกระจายมากและ เป็นการกระจายตัวที่เท่ากัน

3.2.5.6 การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis)

เพื่อประเมินความมั่นคงของผลการศึกษา โดยประเมินจากปัจจัยที่กำหนดที่ผู้วิจัยคิดว่าจะมีผลต่อความมั่นคงของค่าอิทธิพลที่มาจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ โดยการศึกษาจะวิเคราะห์ความไวตามคุณภาพของการศึกษา ซึ่งเชื่อว่าคุณภาพของการศึกษานั้นย่อมส่งผลต่อขนาดอิทธิพลและความน่าเชื่อถือของงานวิจัย โดยตัดงานวิจัยที่มีคุณภาพต่ำกว่าเกณฑ์ออก แล้ววิเคราะห์และรายงานค่าความแตกต่างก่อนและหลังการคัดงานวิจัยดังกล่าวออก จากนั้นพิจารณาผลการวิเคราะห์อีกครั้งว่าค่าความแตกต่างที่ได้มีผลเปลี่ยนไปอย่างไร

3.2.5.7 การรายงานผล (Report)

ในการศึกษานี้มีรายงานผล Network meta-analysis ตามแนวทางของ PRISMA NMA (Reporting A Systematic Review Involving a Network Meta-analysis) โดยการนำเสนอผลการรวมการศึกษามีหลายรูปแบบ เช่น

1. Network graph

เพื่อแสดงการเปรียบเทียบทางเลือกที่สนใจทั้งหมด ผลจากหลักฐานทางตรง (Direct) จากงานวิจัยแต่ละฉบับอย่างเป็นเครือข่ายของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค แล้วนำเสนอและสรุปอยู่ในกราฟเดียวกัน

2. League table แสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายในรูปของตาราง แสดงเป็นค่าสถิติที่ใช้ในการเปรียบเทียบประสิทธิผลการป้องกันการเกิดพิษต่อตับ ระหว่างการให้ยาป้องกันการเกิดพิษต่อตับชนิดต่างๆ (Intervention) กับยาหลอก (Placebo) ของแต่ละคู่เปรียบเทียบ ซึ่งมีการแสดงไว้ทุกคู่เปรียบเทียบ

3. Forest plot เป็นการวิเคราะห์ผลลัพธ์จากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ของงานวิจัยแต่ละฉบับ แสดงผลในรูปแบบของกราฟการเปรียบเทียบประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคแต่ละคู่ และรายงานผลลัพธ์ ด้วยค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk)

บทที่ 4

ผลการวิจัย

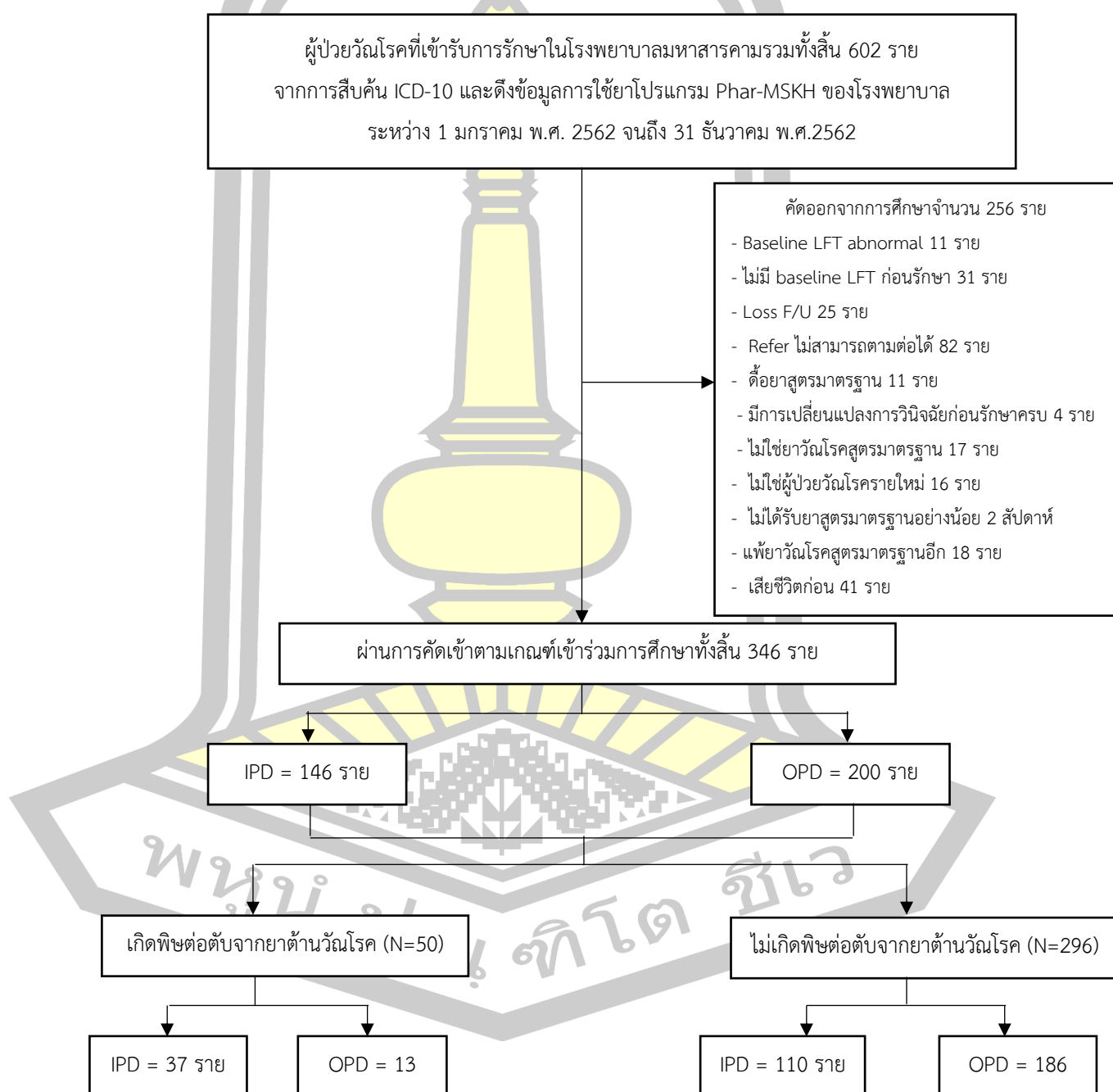
ตอนที่ 1 การศึกษาเชิงวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective cohort study)

จากการเก็บข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลัง เพื่อศึกษา อุบัติการณ์ ความเสี่ยง และ แนวทางการจัดการภาวะพิษต่อตับจากยาวัณโรค โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับการ รักษาเริ่มต้น ด้วยยาสูตรมาตรฐานระยะสั้นที่ประกอบไปด้วย Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamide และ Ethambutol จากฐานข้อมูลโรงพยาบาลมหาสารคาม ระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ.2562 จนถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2562 โดยมีผลการศึกษาดังต่อไปนี้

- 4.1.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการศึกษา (Characteristics of the patients)
- 4.1.2 สูตรยาวัณโรคที่ใช้ในการรักษา (Standard dose regimen)
- 4.1.3 อุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Incidence)
- 4.1.4 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Risk factor)
- 4.1.5 รูปแบบของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (Pattern of Hepatotoxicity from anti-tuberculosis drugs)
 - 4.1.5.1 ระยะเวลาที่เริ่มเกิด (Onset) และระยะเวลาในการดำเนินไปของภาวะตับอักเสบจากยาวัณโรค (Duration)
 - 4.1.5.2 ชนิดของการเกิดตับอักเสบ (Type of hepatitis)
- 4.1.6 แนวทางการจัดการหลังการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (Management)
 - 4.1.6.1 การให้ยาวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ (re-challenge)
 - 4.1.6.2 สูตรยาวัณโรคหลังจากการเกิดตับอักเสบ (Modified regimen)
- 4.1.7 ผลการรักษาหลังการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Treatment outcome)

4.1.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการศึกษา (Characteristics of the patients)
ระยะเวลาในการทำการศึกษายู่ระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2562 จนถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2562 โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลมหาสารคามรวม ทั้งสิ้น 602 ราย มีผู้ผ่านการคัดเข้าตามเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษารวมทั้งสิ้น 346 ราย คิดเป็นร้อยละ 57.5 แบ่งเป็นผู้ป่วยในจำนวน 146 ราย และผู้ป่วยนอกจำนวน 200 ราย โดยมีผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจาก การศึกษาจำนวน 256 ราย คิดเป็นร้อยละ 42.5 สาเหตุการคัดออกมากที่สุด คือ ผู้ป่วยถูก Refer กลับไม่สามารถตามต่อข้อมูลได้ 82 ราย รองลงมา คือ ผู้ป่วยไม่ได้รับยาวัณโรคสูตรมาตรฐาน

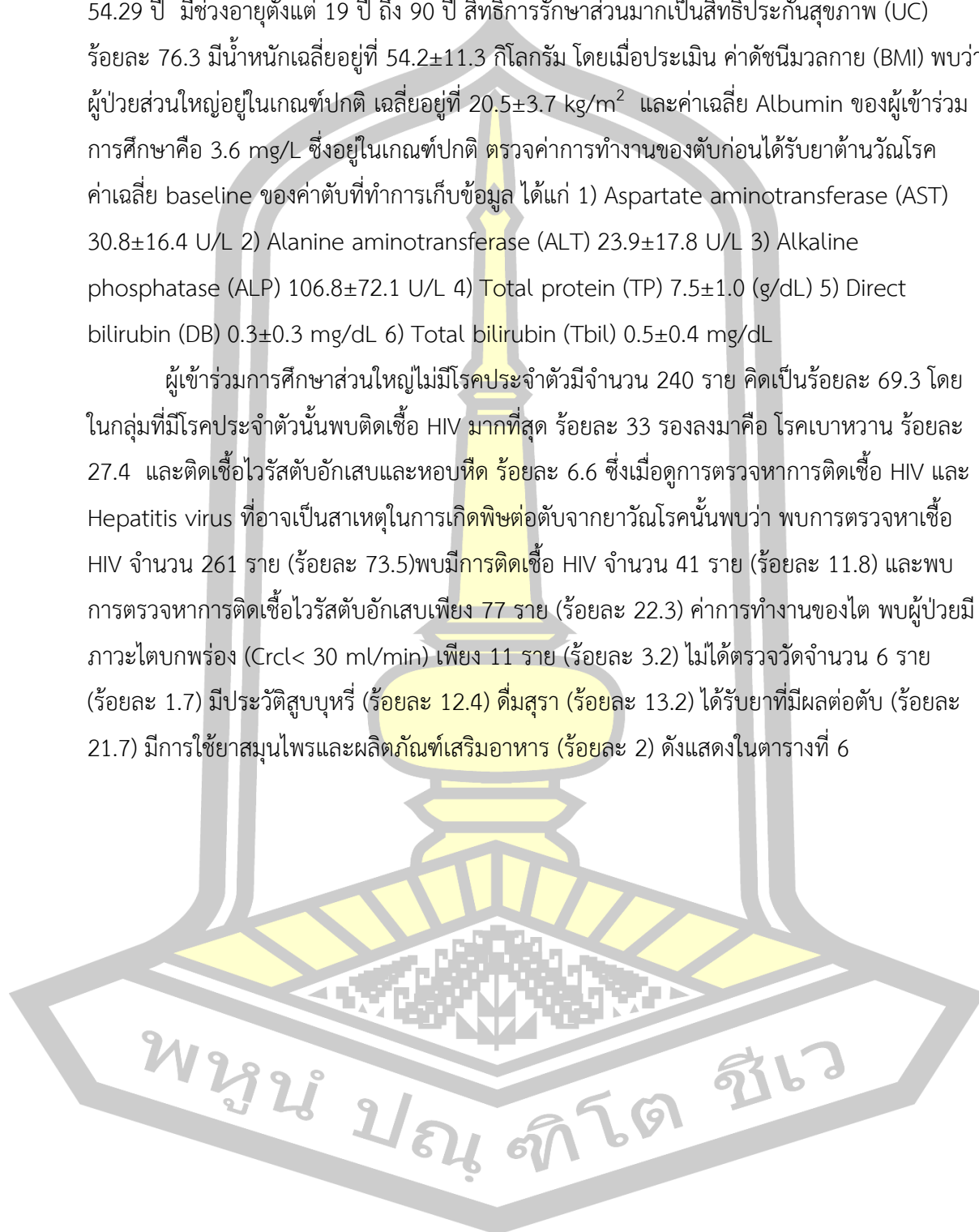
อย่างน้อย 2 อาทิตย์ เช่น ผู้ป่วย against advice หรือเสียชีวิตก่อน 41 ราย ไม่มีการตรวจค่าการทำงานของตับก่อนรักษา 31 ราย และไม่สามารถติดตามได้ (Loss F/U) 25 ราย เหตุผลอื่น ๆ ได้แก่ เกิดผื่นแพ้ยาวัณโรคสูตรมาตรฐาน 18 ราย ไม่ใช้ยาวัณโรคสูตรมาตรฐาน 17 ราย ไม่ใช่ผู้ป่วยวัณโรค รายใหม่ 16 ราย ค่าการทำงานของตับก่อนเริ่มยาไม่ปกติจำนวน 11 ราย ดื้อยาสูตรมาตรฐาน 11 ราย และมีการเปลี่ยนแปลงการวินิจฉัยก่อนรักษาครบ 4 ราย ดังแสดงในภาพที่ 11



ภาพที่ 10 แสดงการคัดเลือกผู้ป่วยในการศึกษา

ผู้ที่ถูกคัดเข้าการศึกษาส่วนใหญ่เป็นเพศชาย จำนวน 260 ราย ร้อยละ 75.1 อายุเฉลี่ย คือ 54.29 ปี มีช่วงอายุตั้งแต่ 19 ปี ถึง 90 ปี สิทธิการรักษาส่วนมากเป็นสิทธิประกันสุขภาพ (UC) ร้อยละ 76.3 มีน้ำหนักเฉลี่ยอยู่ที่ 54.2 ± 11.3 กิโลกรัม โดยเมื่อประเมิน ค่าดัชนีมวลกาย (BMI) พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ปกติ เฉลี่ยอยู่ที่ $20.5 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$ และค่าเฉลี่ย Albumin ของผู้เข้าร่วมการศึกษาคือ 3.6 mg/L ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติ ตรวจค่าการทำงานของตับก่อนได้รับยาต้านไวรัสโรค ค่าเฉลี่ย baseline ของค่าตับที่ทำการเก็บข้อมูล ได้แก่ 1) Aspartate aminotransferase (AST) $30.8 \pm 16.4 \text{ U/L}$ 2) Alanine aminotransferase (ALT) $23.9 \pm 17.8 \text{ U/L}$ 3) Alkaline phosphatase (ALP) $106.8 \pm 72.1 \text{ U/L}$ 4) Total protein (TP) $7.5 \pm 1.0 \text{ (g/dL)}$ 5) Direct bilirubin (DB) $0.3 \pm 0.3 \text{ mg/dL}$ 6) Total bilirubin (Tbil) $0.5 \pm 0.4 \text{ mg/dL}$

ผู้เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัวมีจำนวน 240 ราย คิดเป็นร้อยละ 69.3 โดยในกลุ่มที่มีโรคประจำตัวนั้นพบติดเชื้อ HIV มากที่สุด ร้อยละ 33 รองลงมาคือ โรคเบาหวาน ร้อยละ 27.4 และติดเชื้อไวรัสตับอักเสบและหอบหืด ร้อยละ 6.6 ซึ่งเมื่อทำการตรวจหาการติดเชื้อ HIV และ Hepatitis virus ที่อาจเป็นสาเหตุในการเกิดพิษต่อตับจากยารักษาโรคนั้นพบว่า พบการตรวจหาเชื้อ HIV จำนวน 261 ราย (ร้อยละ 73.5)พบมีการติดเชื้อ HIV จำนวน 41 ราย (ร้อยละ 11.8) และพบการตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเพียง 77 ราย (ร้อยละ 22.3) ค่าการทำงานของไต พบผู้ป่วยมีภาวะไตบกพร่อง ($\text{Crcl} < 30 \text{ ml/min}$) เพียง 11 ราย (ร้อยละ 3.2) ไม่ได้ตรวจวัดจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 1.7) มีประวัติสูบบุหรี่ (ร้อยละ 12.4) ดื่มสุรา (ร้อยละ 13.2) ได้รับยาที่มีผลต่อตับ (ร้อยละ 21.7) มีการใช้ยาสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (ร้อยละ 2) ดังแสดงในตารางที่ 6



ตารางที่ 6 ข้อมูลพื้นฐานแสดงรายละเอียดของผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค

ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา			
	ผู้ป่วยทั้งหมด N=346	กลุ่มที่ไม่เกิดตับอักเสบ (N=296)	กลุ่มที่เกิดตับอักเสบ (N=50)	P-value
ผู้ป่วยที่ถูกคัดเข้าตามเกณฑ์ที่กำหนด (N=346)				0.004*
• ชนิดวัณโรค - ปอด - กระดูกและข้อ - เยื่อหุ้มปอด - ต่อมน้ำเหลือง - เยื่อหุ้มสมอง - ทางเดินปัสสาวะ - ช่องท้อง	249 (72) 33 (9.5) 29 (8.4) 18 (5.2) 10 (2.9) 4 (1.2) 3 (0.9)	217 (73.3) 28 (9.5) 24 (8.1) 16 (5.1) 4 (1.4) 4 (1.4) 3 (1)	32 (64) 5 (10) 5 (10) 2 (4) 6 (12) 0 (0) 0 (0)	
เพศ				0.834*
ชาย	260 (75.1)	223 (75.3)	37 (74)	
หญิง	86 (24.9)	73 (24.7)	13 (26)	
อายุ (ปี) Mean±SD (Min-Max)	54.29±15.71 (19-90)	53.47±15.62 (19-90)	59.12±15.53 (22-90)	0.009**
สิทธิการรักษา				0.000*
บัตรประกันสุขภาพ (UC)	264 (76.3)	218 (73.6)	46 (92)	
สิทธิข้าราชการจ่ายตรง	27 (7.8)	26 (8.8)	1 (2)	
ประกันสังคม	25 (7.2)	24 (8.1)	1 (2)	
ผู้อยู่ในการควบคุม	29 (8.4)	27 (9.1)	2 (4)	
ต่างด้าว	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)	
น้ำหนัก (kg) Mean±SD (Min-Max)	54.2±11.3 (27-120)	54.6±11.5 (27-120)	52±9.9 (32-80)	0.934**
ค่าดัชนีมวลกาย (BMI) Mean±SD (Min-Max)	20.5±3.7 (12-35)	20.5±3.7 (12-35)	20.1±3.7 (13.3-28.7)	0.748**

ตารางที่ 6 (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา			
	ผู้ป่วยทั้งหมด N=346	กลุ่มที่ไม่เกิดตับอักเสบ (N=296)	กลุ่มที่เกิดตับอักเสบ (N=50)	P-value
ค่า Albumin ในเลือด(g/dL) Mean±SD (Min-Max)	3.6±0.7 (0.4-5.4)	3.7±0.7 (0.4-5.4)	3.0±0.5 (1.8-4.5)	1.000**
AST (IU/L) Mean±SD (range)	30.8±16.4 (9-120)	29.6±14.7 (9-86)	38±23 (11-120)	0.000**
ALT (IU/L) Mean±SD (range)	23.9±17.8 (3-132)	23.1±16.1 (3-91)	28.6±25.2 (6-132)	0.021**
ALP (IU/L) Mean±SD (range)	106.8±72.1 (28-772)	103.1±59.7 (28-460)	128.8±120.6 (47-772)	0.01**
Total protein (g/dL) Mean±SD (range)	7.5±1.0 (3.1-10.1)	7.6±0.9 (3.1-9.9)	6.8±1.4 (3.3-10.1)	0.137**
Direct bilirubin (mg/dL) Mean±SD (range)	0.3±0.3 (0.1-3.1)	0.3±0.3 (0.1-3.1)	0.3±0.2 (0.1-1.4)	0.329**
Total bilirubin (mg/dL) Mean±SD (range)	0.5±0.4 (1-2.9)	0.5±0.4 (0.1-2.9)	0.6±0.4 (0.2-1.9)	0.179**
โรคประจำตัว				0.000*
ไม่มี	240 (69.3)	216 (73)	24 (48)	
มี	106 (30.7)	80 (27)	26 (52)	
มี 1 โรค	24 (22.6)	16 (20)	8 (30)	
มี 2 โรค	36 (34)	24 (30)	12 (46.2)	
มีมากกว่า 2 โรคขึ้นไป	46 (43.4)	40 (50)	6 (23.1)	
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ				0.199*
มี	7 (2.1)	3 (1)	4 (8)	
ไม่มี	70 (20.2)	47(15.8)	23 (46)	
ไม่ได้ตรวจวัด	269 (77.7)	246 (83.2)	23 (46)	

ตารางที่ 6 (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา			
	ผู้ป่วยทั้งหมด N=346	กลุ่มที่ไม่เกิดตับอักเสบ (N=296)	กลุ่มที่เกิดตับอักเสบ (N=50)	P-value
ติดเชื้อ HIV				0.011*
มี	41 (11.8)	32 (10.8)	9 (18)	
ไม่มี	220 (63.5)	201 (67.9)	19 (38)	
ไม่ได้ตรวจวัด	85 (24.7)	63 (21.3)	22 (44)	
ภาวะไตบกพร่อง (Crcl<30 ml/min)				0.019*
ปกติ	329 (95.1)	289 (97.6)	40 (90)	
ไม่ปกติ	11 (3.2)	7 (2.3)	4 (8)	
ไม่ได้ตรวจวัด	6 (1.7)	0 (0)	6 (12)	
ภาวะทุพโภชนาการ				0.000*
มี	133 (38.4)	94 (31.7)	39 (78)	
ไม่มี	213 (61.6)	202 (68.3)	11 (22)	
ประวัติการดื่มสุรา				0.000*
ดื่ม	46 (13.2)	30 (10.1)	16 (32)	
ไม่ดื่ม	300 (86.8)	266 (89.9)	34 (68)	
ประวัติการสูบบุหรี่				0.000*
สูบ	43 (12.4)	29 (9.8)	14 (28)	
ไม่สูบ	303 (87.6)	267 (90.2)	36 (72)	
มีการใช้ยาสมุนไพรและ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร				0.214*
มี	7 (2)	5 (1.7)	2 (4)	
ไม่มี	14 (4)	11 (3.7)	3 (6)	
ไม่มีการบันทึก	295 (94)	250 (94.6)	45 (90)	

ตารางที่ 6 (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา			
	ผู้ป่วยทั้งหมด N=346	กลุ่มที่ไม่เกิดตับอักเสบ (N=296)	กลุ่มที่เกิดตับอักเสบ (N=50)	P-value
มีการใช้ยาที่มีพิษต่ตับ				0.015*
ไม่มี	295 (85.3)	258 (87.2)	37 (74)	
มี	51 (14.7)	38 (12.8)	13 (26)	
มี 1 รายการ	44 (86.3)	34 (89.5)	10 (38.5)	
มี 2 รายการ	5 (9.8)	2 (5.26)	3 (61.5)	
มี 3 รายการ	2 (3.9)	2 (5.26)	0 (0)	
มียาที่เกิดอันตรกริยากับยาวัณโรค (Drug interaction)				0.066*
มี	53 (15.3)	41(13.9)	12 (24)	
ไม่มี	293 (84.7)	255 (96.1)	38 (76)	
ขนาดการให้ยาวัณโรค				0.012*
ไม่เกินกว่ามาตรฐาน	333 (96.24)	288 (97.30)	45 (90)	
สูงกว่ามาตรฐาน	13 (3.76)	8 (2.70)	5 (10)	

หมายเหตุ * วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ chi-square test

** วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Independent Sample t- test

พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษต่ตับนั้น มีการได้รับยาที่มีผลต่อการเกิดพิษต่ตับสูงถึงร้อยละ 74 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิดตับอักเสบที่พบเพียงร้อยละ 12 เท่านั้น พบค่า AST, ALT, DB และ Tbil เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 7 โดยด้วยยาส่วนใหญ่ที่มีผลต่อบั้นนั้น เป็นยาที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อ HIV และโรคฉวยโอกาส คือ Efavirenz, Cotrimoxazole และ Fluconazole และยาลดไขมัน Atorvastatin Simvastatin โดยสอดคล้องกับการเกิดอันตรกริยาต่อยาวัณโรค จาก 12 รายที่มียาที่เกิดอันตรกริยากับยาวัณโรคนั้น มี 4 ราย ที่มีการใช้ยา อาจทำให้เพิ่มระดับยาของยาวัณโรคในเลือดได้ โดยกลไกคือ การยับยั้งกระบวนการ Metabolism ของยาวัณโรค ทำให้เพิ่มระดับยาวัณโรคในเลือดและส่งผลในเกิดตับอักเสบได้ ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 7 ค่าการทำงานของตับก่อนและหลังให้ยาวัณโรคในกลุ่มที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค

ค่าการทำงานของตับ	ก่อนให้ยา	หลังให้ยา	P=value*
ALT (IU/L) Median, Min-Max	21, [6-132] (IU/L)	96, [9-981] (IU/L)	0.00**
AST (IU/L) Median, Min-Max	30, [11 -120] (IU/L)	165, [22 -1166] (IU/L)	0.00**
ALP (IU/L) Median, Min-Max	96.5, [47 -772] (IU/L)	133, [46 -474] (IU/L)	0.02**
Direct bilirubin (mg/dL) Median, Min-Max	0.2, [0.1-1.4] (IU/L)	2.1, [0.2 -13.4] (IU/L)	0.00**
Total bilirubin (mg/dL) Median, Min-Max	0.45, [0.2 -1.9] (IU/L)	2.45, [0.3 -15.4] (IU/L)	0.00**

* วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Wilcoxon signed-ranks test

** หมายถึง มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha \leq 0.05$

ตารางที่ 8 ยาที่มีอันตรกริยากับยาวัณโรค (Drug interaction)

ยาที่มีอันตรกริยากับยาวัณโรค	จำนวน (ราย)	ระดับการเกิดอันตรกริยา	ชนิดยาที่เกิดอันตรกริยา	ผลการเกิดอันตรกริยา
Atrovastatin	2	Major	Rifampin vs Atrovastatin	↓ Atrovastatin
		Minor	Isoniazid vs Atrovastatin	↑ Isoniazid
Simvastatin	2	Moderate	Rifampin vs Simvastatin	↓ Simvastatin
		Moderate	Isoniazid vs Simvastatin	↑ Isoniazid

4.1.2 สูตรยาวัณโรคที่ใช้ในการรักษา (Standard dose regimen)

เมื่อวิเคราะห์ขนาดยาในการรักษาวัณโรค โดยอ้างอิงตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก (WHO) ซึ่งผู้ป่วยทุกรายจะมีการคำนวณขนาดยาตามน้ำหนัก พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาในขนาดที่เหมาะสมทั้งสองกลุ่ม จากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดมีการสั่งยาในขนาดสูงกว่าเกณฑ์ในยา Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamide คิดเป็นร้อยละ 1.4 และพบว่ายาที่มีการสั่งใช้ในขนาดต่ำกว่าเกณฑ์มากที่สุด คือ Ethambutol คิดเป็นร้อยละ 2.6 ดังแสดงในตารางที่ 9

โดยในกลุ่มที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคนั้น มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงกว่าเกณฑ์ในทุกชนิดของยาทั้ง Isoniazid Rifampicin Pyrazinamide และ Ethambutol เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิดตับอักเสบ โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงนั้นมักมีน้ำหนักน้อย คือช่วงน้ำหนักที่ 34-48 กิโลกรัม พบว่าการสั่งใช้ Isoniazid 300 mg/day แม้ว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักน้อยกว่า 38 กิโลกรัม และ Pyrazinamide ที่แพทย์ส่วนใหญ่ใช้ในขนาด 1,500 mg/day แม้ผู้ป่วยมีน้ำหนักน้อย ซึ่งอาจเกี่ยวเนื่องจากรูปแบบของยาในปัจจุบันมีเพียงขนาดเดียวคือ Pyrazinamide 500 mg/เม็ด ทำให้ยากต่อการปรับขนาดยา และยากต่อการบริหารยาหากผู้ป่วยต้องหักเม็ดยา สอดคล้องกับการสั่งจ่าย Ethambutol ที่มีขนาดเดียวคือ 400 mg/เม็ด และยาไวต่อความชื้นเมื่อมีการหักเม็ดยา แพทย์ส่วนมากสั่งจากในขนาดเต็มเม็ดยา

ตารางที่ 9 ขนาดการใช้ยาวัณโรคในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคตามแนวทาง WHO

ขนาดยา	ผู้ป่วยทั้งหมด N=346	กลุ่มที่ไม่เกิดตับอักเสบ (N=296)	กลุ่มที่เกิดตับอักเสบ (N=50)
Isoniazid			
เหมาะสม	340 (98.3)	293 (99)	47 (94)
สูงกว่าเกณฑ์	5 (1.4)	3 (1)	2 (4)
ต่ำกว่าเกณฑ์	1 (0.3)	0	1 (2)
Rifampicin			
เหมาะสม	340 (98.3)	294 (99.3)	46 (92)
สูงกว่าเกณฑ์	5 (1.4)	2 (0.7)	3 (6)
ต่ำกว่าเกณฑ์	1 (0.3)	0	1 (2)
Pyrazinamide			
เหมาะสม	340 (98.3)	293 (99)	47 (94)
สูงกว่าเกณฑ์	5 (1.4)	3 (1)	2 (4)
ต่ำกว่าเกณฑ์	1 (0.3)	0	1 (2)

ตารางที่ 9 (ต่อ)

ขนาดยา	ผู้ป่วยทั้งหมด N=346	กลุ่มที่ไม่เกิดตับอักเสบ (N=296)	กลุ่มที่เกิดตับอักเสบ (N=50)
Ethambutol			
เหมาะสม	335 (96.8)	292 (98.6)	43 (86)
สูงกว่าเกณฑ์	2 (0.6)	0	2 (4)
ต่ำกว่าเกณฑ์	9 (2.6)	4 (1.4)	5(10)
ขนาดการให้ยา			
ไม่เกินกว่ามาตรฐาน	333 (96.24)	288 (97.30)	45 (90)
สูงกว่ามาตรฐาน	13 (3.76)	8 (2.70)	5 (10)

4.1.3 อุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Incidence)

จากจำนวนผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ถูกคัดเข้ามาในการศึกษาทั้งหมด 346 ราย พบว่ามีค่าการทำงานของตับ (Liver function test) สูงหลังการเริ่มยา และได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดภาวะตับอักเสบจำนวน 50 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.45 โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยนอกจำนวน 13 ราย และผู้ป่วยในจำนวน 37 ราย จะพบว่าจากผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคทั้งหมดนั้น มากถึงร้อยละ 74 เป็นผู้แพนกป่วยใน เมื่อเทียบกับแผนกผู้ป่วยนอกที่เกิดเพียงร้อยละ 36 เมื่อแบ่งตามชนิดวัณโรค พบว่าผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคในปอด มีรายงานการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคจำนวน 32 รายจาก 50 ราย คิดเป็นร้อยละ 64 ซึ่งมากกว่าวัณโรคนอกปอด

4.1.4 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Risk factors)

ปัจจัยเสี่ยงที่เป็นสาเหตุต่อการเกิดภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาวัณโรค (Anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity) โดยกำหนดให้ตัวแปรตามคือ การเกิดหรือไม่เกิดภาวะตับอักเสบ มีตัวแปรอิสระทั้งหมด 14 ปัจจัย ได้แก่ เพศ อายุ ภาวะทุพโภชนาการ มีโรคประจำตัวร่วม ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ติดเชื้อ HIV มีภาวะไตบกพร่อง ($\text{Crcl} < 30 \text{ mL/min}$) ประวัติการดื่มสุรา ประวัติสูบบุหรี่ มีการใช้ยาสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ไซยาที่มีพิษต่อตับ ไซยาที่เกิดอันตรกริยากับยาวัณโรค (Drug interaction) ขนาดยาวัณโรค ตั้งครรภ์ และค่าการทำงานของตับก่อนการรักษา ดังแสดงในตารางที่ 10 คัดเลือกโดยใช้การวิเคราะห์ Univariate analysis ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) โดยใช้สถิติ Chi-square test จากนั้นนำปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติมาวิเคราะห์ในแบบจำลองโลจิสติกแบบสองทางเลือก (Binary logistic regression)

ตารางที่ 10 ผลการวิเคราะห์ตัวแปรที่เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส
Univariate analysis

ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา			
	ผู้ป่วยทั้งหมด N=346	กลุ่มที่ไม่เกิดตับอักเสบ (N=296)	กลุ่มที่เกิดตับอักเสบ (N=50)	P-value
เพศ				0.840
ชาย	260 (75.1)	223 (75.3)	37 (74)	
หญิง	86 (24.9)	73 (24.7)	13 (26)	
อายุ (ปี)				0.059
< 60 ปี	208 (60.12)	184 (62.16)	24 (48)	
≥ 60 ปี	138 (39.88)	112 (37.84)	26 (52)	
มีภาวะทุพโภชนาการ				0.000
มี	133 (38.4)	94 (31.7)	39 (78)	
ไม่มี	213 (61.6)	202 (68.3)	11 (22)	
โรคประจำตัว				0.001
ไม่มี	240 (69.3)	216 (73)	24 (48)	
มี	106 (30.7)	80 (27)	26 (52)	
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ				0.199
มี	7 (2.1)	3 (1)	4 (8)	
ไม่มี	70 (20.2)	47(15.8)	23 (46)	
ไม่ได้ตรวจวัด	269 (77.7)	246 (83.2)	23 (46)	
ติดเชื้อ HIV				0.011
มี	41 (11.8)	32 (10.8)	9 (18)	
ไม่มี	220 (63.5)	201 (67.9)	19 (38)	
ไม่ได้ตรวจวัด	85 (24.7)	63 (21.3)	22 (44)	
มีภาวะไตบกพร่อง (Crcl < 30 ml/min)				0.019
ปกติ	329 (95.1)	289 (97.6)	40 (90)	
ไม่ปกติ	11 (3.2)	7 (2.3)	4 (8)	
ไม่ได้ตรวจวัด	6 (1.7)	0 (0)	6 (12)	

ตารางที่ 10 (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา			
	ผู้ป่วยทั้งหมด N=346	กลุ่มที่ไม่เกิดตับอักเสบ (N=296)	กลุ่มที่เกิดตับอักเสบ (N=50)	P-value
ประวัติการดื่มสุรา ดื่ม ไม่ดื่ม	46 (13.2) 300 ((86.8)	30 (10.1) 266 (89.9)	16 (32) 34 (68)	0.000
ประวัติการสูบบุหรี่ สูบ ไม่สูบ	43 (12.4) 303 (87.6)	29 (9.8) 267 (90.2)	14 (28) 36 (72)	0.000
มีการใช้ยาสมุนไพรและ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร มี ไม่มี ไม่มีการบันทึก	7 (2) 14 (4) 295 (94)	5 (1.7) 11 (3.7) 250 (94.6)	2 (4) 3 (6) 45 (90)	0.411
มีการใช้ยาที่มีพิษต่อตับ ไม่มี มี	295 (85.3) 51 (14.7)	258 (87.2) 38 (12.8)	37 (74) 13 (26)	0.015
มียาที่เกิดอันตรกริยากับยา โรค (Drug interaction) มี ไม่มี	53 (15.3) 293 (84.7)	41(13.9) 255 (96.1)	12 (24) 38 (76)	0.065
ขนาดการให้ยา ไม่เกินกว่ามาตรฐาน สูงกว่ามาตรฐาน	333 (96.24) 13 (3.76)	288 (97.30) 8 (2.70)	45 (90) 5 (10)	0.012
ค่าการทำงานของตับก่อนการ รักษา สูงกว่าค่าปกติ ปกติ	119 (34.39) 227 (65.61)	102 (34.46) 194 (65.54)	17 (34) 33 (66)	0.950

4.1.4.1 ผลการวิเคราะห์ Univariate analysis ของตัวแปรที่เป็นปัจจัยเสี่ยง

จากการวิเคราะห์พบว่ามี 8 ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิดพิษต่อตับ ($P < 0.05$) คือ ภาวะทุพโภชนาการ โรคประจำตัวร่วม ติดเชื้อเอชไอวี มีภาวะไตบกพร่อง มีประวัติดื่มสุรา มีประวัติสูบบุหรี่ มีการใช้ยาที่มีพิษต่อตับ และขนาดยาวันโรคที่ใช้ในการรักษา

4.1.4.2 การแสดงผล Odds ratio ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับที่นำมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ในแบบจำลองโลจิสติกแบบสองทางเลือก (Binary logistic regression)

ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิดพิษต่อตับ ($P < 0.05$) ทั้งหมด 8 ปัจจัย คือ ภาวะทุพโภชนาการ โรคประจำตัวร่วม ติดเชื้อเอชไอวี มีภาวะไตบกพร่อง มีประวัติดื่มสุรา มีประวัติสูบบุหรี่ มีการใช้ยาที่มีพิษต่อตับ และขนาดยาวันโรคที่ใช้ในการรักษา แต่เนื่องจากไม่มีข้อมูลของการตรวจวัดการติดเชื้อเอชไอวี และการตรวจภาวะไตบกพร่องในผู้ป่วยที่เข้าร่วมเป็นจำนวนมาก ทำให้มีข้อมูลที่ไม่เพียงพอในการนำมาวิเคราะห์ และไม่ได้นำตัวแปรการใช้ยาที่พิษต่อตับมาวิเคราะห์เนื่องจากยาแต่ละตัวมีกลไกการเกิดพิษต่อตับที่แตกต่างกัน ระดับความรุนแรงของการเกิด รวมถึงระยะเวลาในการเกิดพิษต่อตับของยาแต่ละตัวนั้นต่างกัน โดยพบว่ากลไกการเกิดพิษต่อตับจากยาวันโรคส่วนใหญ่ นั้นเกิดจากอันตรกิริยาระหว่างยา ซึ่งในการศึกษานี้ไม่ได้เก็บระยะเวลาการเริ่มใช้ยาที่มีพิษต่อตับ จนกระทั่งหยุดยาดังกล่าว จึงได้ทำการตัดตัวแปรนี้ออกจากการวิเคราะห์ เมื่อพิจารณาตัวแปรอายุพบว่า จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมา มีผลสอดคล้องกับแนวทางการรักษาวินโรคประเทศไทยที่กล่าวว่า ผู้สูงอายุที่มากกว่า 60 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ จึงได้นำตัวแปรนี้มาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ในแบบจำลองต่อไป ดังนั้นจะได้ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์จำนวน 6 ตัวแปร ในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับที่นำมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ในแบบจำลองโลจิสติกแบบสองทางเลือก (Binary logistic regression)

Risk factor	Odds ratio	95% confidence interval		P-value
		Lower	Upper	
มีภาวะทุพโภชนาการ	7.619	3.737	15.535	0.000*
อายุ ≥ 60 ปี	1.780	0.974	3.250	0.061
มีโรคประจำตัวร่วม	2.925	1.587	5.390	0.001*
มีประวัติดื่มสุรา	4.172	2.064	8.436	0.000*
มีประวัติสูบบุหรี่	3.580	1.731	7.405	0.001*
ขนาดยาวันโรคที่สูงเกินเกณฑ์มาตรฐาน	4.000	1.253	12.768	0.019*

* มีความสัมพันธ์ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05

4.1.4.3 การตรวจสอบความสัมพันธ์ของตัวแปรอิสระ

ในการศึกษานี้ได้วิเคราะห์ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างตัวอิสระโดยใช้วิธีการหาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของตัวแปรอิสระด้วยวิธีของเพียร์สัน (Pearson Correlation Coefficients) ซึ่งมีตัวแปรอิสระที่เลือกเข้ามาทั้งหมด 7 ตัวแปร ได้แก่ อายุ ภาวะทุพโภชนาการ มีโรคร่วม การดื่มแอลกอฮอล์ สูบบุหรี่ ไข้ยาที่มีพิษต่อตับและขนาดยาวันโรคที่ใช้รักษา

จากการตรวจสอบความสัมพันธ์ของตัวแปรอิสระพบว่าส่วนใหญ่มีค่าความสัมพันธ์ (Correlation) ไม่เกิน 0.50 ซึ่งถือว่ามีความสัมพันธ์ปานกลาง ส่วนตัวแปรอิสระที่มีความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรค่อนข้างสูง คือ การสูบบุหรี่ มีความสัมพันธ์กับการดื่มแอลกอฮอล์ เท่ากับ 0.6524 และ การไข้ยาที่มีพิษต่อตับกับการมีโรคประจำตัวร่วม เท่ากับ 0.6256 จึงได้เพิ่มการทดสอบภาวะร่วมเส้นตรงพหุ (Multicollinearity) โดยพิจารณาค่า VIF (Variance Inflation Factor) และค่า Tolerance พบว่าไม่มีปัจจัยใดที่มีความสัมพันธ์ต่อกัน และตัวแปรอิสระมีค่า VIF อยู่ระหว่าง 1.01 ถึง 1.75 ซึ่งมีค่าน้อยกว่า 2.5 ถือว่าตัวแปรอิสระไม่มีปัญหาภาวะร่วมเส้นตรงพหุ กล่าวคือตัวแปรอิสระนั้นไม่มีความสัมพันธ์ต่อกัน ซึ่งจะทำให้ไม่ส่งผลต่อตัวแปรตาม (43) และค่า Tolerance ที่ไม่น้อยกว่า 0.10 (44) ดังแสดงในตารางที่ 12, 13

ตารางที่ 12 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระ

ปัจจัย	ผลการเกิดพิษต่อตับ	อายุ	ภาวะทุพโภชนาการ	มีโรคร่วม	ดื่มแอลกอฮอล์	สูบบุหรี่	ไข้ยาที่มีพิษต่อตับ	ขนาดยาวันโรค
ผลการเกิดพิษต่อตับ	1							
อายุ	0.1017	1						
ทุพโภชนาการ	0.3342**	0.1086*	1					
มีโรคร่วม	0.1905**	-0.0164	0.2353**	1				
ดื่มแอลกอฮอล์	0.2264**	-0.0582	0.0406	-0.0202	1			
สูบบุหรี่	0.194**	-0.0206	0.0625	-0.0033	0.6524**	1		
ไข้ยาที่มีพิษต่อตับ	0.1305*	-0.1056**	0.191**	0.6256**	0.0053	-0.0084	1	
ขนาดยาวันโรค	0.1349*	0.0563	0.0626	0.0665	0.0122	0.0177	0.0036	1

*มีความสัมพันธ์ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05

**มีความสัมพันธ์ที่ระดับนัยสำคัญ 0.01

ตารางที่ 13 ค่า VIF (Variance Inflation Factor) ทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระ

ตัวแปรที่ใช้ในงานวิจัย	VIF (Variance Inflation Factor)	Tolerance
ดื่มแอลกอฮอล์	1.75	0.571409
สูบบุหรี่	1.75	0.572302
มีโรคร่วม	1.7	0.589432
ใช้ยาที่มีพิษต่อตับ	1.68	0.594401
ภาวะทุพโภชนาการ	1.09	0.920734
อายุ	1.04	0.963595
ขนาดยาวัณโรค	1.01	0.988189

4.1.4.4 ผลการวิเคราะห์ Multivariate logistic regression analysis

ในการศึกษานี้ใช้วิธี Enter method เป็นวิธีที่เลือกตัวแปรทำนายเข้ามาวิเคราะห์ โดยนำเข้าสมการถดถอยโลจิสติกพร้อมกันในขั้นตอนเดียว พิจารณามีตัวแปรอิสระใดบ้างที่มีความสัมพันธ์กับตัวแปรตาม โดยดูจากค่าสถิติทดสอบ หากมีนัยสำคัญทางสถิติจะถือว่าตัวแปรทำนายนั้นควรจะอยู่ในสมการความถดถอยโลจิสติก รวมถึงพิจารณาเลือกตัวแปรที่มีรายงานความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมาร่วมด้วย

การวิเคราะห์จะนำปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิดพิษต่อตับ ($P < 0.05$) ทั้งหมด 5 ปัจจัย คือ ภาวะทุพโภชนาการ มีโรคร่วม ดื่มแอลกอฮอล์ สูบบุหรี่ และขนาดยาวัณโรคที่ใช้รักษา ร่วมกับ อายุ ที่นำเข้ามาวิเคราะห์โดยอ้างอิงจากการทบทวนวรรณกรรมและแนวทางการรักษาวัณโรค ซึ่งส่วนใหญ่พบว่าเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดพิษต่อตับ รวมทั้งหมดเป็น 6 ปัจจัย ซึ่งทั้งหมดไม่มีความสัมพันธ์ต่อกัน ผลพบว่ามีเพียง 3 ปัจจัยคือ 1. ภาวะทุพโภชนาการ มีโอกาสเกิดภาวะตับอักเสบเพิ่มขึ้นเป็น 6.705 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะทุพโภชนาการ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($OR=6.705$, 95%CI 3.111-14.453, $P=0.000$) 2. การมีโรคร่วม เพิ่มโอกาสเกิดภาวะตับอักเสบเพิ่มขึ้นเป็น 2.427 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีโรคร่วม มีนัยสำคัญทางสถิติ ($OR=2.427$, 95%CI 1.204- 4.888, $P=0.013$) และ 3. การดื่มแอลกอฮอล์ เพิ่มโอกาสเกิดภาวะตับอักเสบเพิ่มขึ้นเป็น 4.244 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($OR=4.244$, 95%CI 1.454-12.382, $P=0.008$) ดังแสดงในตารางที่ 14

ตารางที่ 14 แสดงผลการวิเคราะห์ Multivariate logistic regression analysis

ปัจจัย	Odds Ratio	Std. Err.	z	sig	[95% Conf. Interval]	
					lower	upper
อายุ	1.930	0.682	1.86	0.063	0.964	3.858
ภาวะทุพโภชนาการ	6.705	2.627	4.86	0.000	3.111	14.453
มีโรคร่วม	2.427	0.867	2.48	0.013	1.204	4.888
ดื่มแอลกอฮอล์	4.244	2.318	2.65	0.008	1.454	12.382
สูบบุหรี่	1.679	0.937	0.93	0.353	0.562	5.017
ขนาดยาวัณโรค	3.365	2.343	1.74	0.081	0.859	13.179

*มีความสัมพันธ์ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05

4.1.5 รูปแบบของการเกิดพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรค (Pattern of Hepatotoxicity from anti-tuberculosis drugs)

4.1.5.1 ระยะเวลาที่เริ่มเกิด (Onset) และระยะเวลาในการดำเนินไปของภาวะตับอักเสบจากยาวัณโรค (Duration)

ระยะเวลาในการเกิดพิษต่อดับของการเริ่มใช้ยาวัณโรคในการศึกษานี้มีค่าระหว่าง 2-84 วัน เฉลี่ย 17.16 ± 13.34 วัน โดยพบการเกิดตับอักเสบมากในช่วงเดือนแรก และเดือนที่ 2 ของการรักษา เพียง 1 ราย ที่เกิดหลังระยะเข้มข้น Intensive phase ใน 2 เดือนแรกไปแล้ว แต่ยังเกิดภาวะตับอักเสบอยู่ โดยเกิดหลังเริ่มยาวัณโรคไป 84 วัน โดยเคสนี้เมื่อวิเคราะห์ถึงสาเหตุแล้วพบว่า ก่อนการเกิดภาวะตับอักเสบ แพทย์ได้มีการเริ่มรักษา HIV ด้วยยาต้านไวรัส คือ Efavirenz Lamivudine และ Tenofovir ซึ่งหลังเริ่มยาต้านไวรัสไป 5 วัน ผู้ป่วยมีค่าการทำงานของตับ AST/ALT สูงขึ้น >3 UNL และ Tbil >3 mg/dL แพทย์จึงหยุดยา Efavirenz เปลี่ยนเป็น Lopinavir/ritonavir แทน และหยุด Rifampicin เปลี่ยนสูตรยาวัณโรคในระยะต่อเนื่อง (Continue phase) ไปเป็นสูตร IEL แทน และผู้ป่วยสามารถรักษาหายจากวัณโรคได้ ซึ่งสาเหตุหลักจากผู้ป่วยรายนี้คือการใช้ยาที่มีพิษต่อดับร่วมด้วยคือ Efavirenz ทำให้เพิ่มความเสี่ยงแม้ว่าจะได้อยู่ในระยะเข้มข้น (Intensive phase) ก็ตาม โดยภายหลังการหยุดยา ค่าการทำงานของตับกลับมาเป็นปกติมีค่าระหว่าง 3-43 วัน (เฉลี่ยอยู่ที่ 16.58 ± 1.98 วัน) ภายหลังการหยุดยา ค่าการทำงานของตับกลับมาเป็นปกติ มีค่าเฉลี่ย 16.59 ± 11.54 วัน (3-53 วัน) มี 1 ราย เป็นแผนกผู้ป่วยนอก ที่ไม่ได้หยุดยาวัณโรคแม้มีภาวะตับอักเสบ

แพทย์ได้ให้ยาสูตรมาตรฐานเดิมต่อและติดตามค่าการทำงานของตับ โดยระยะเวลาที่การทำงานของตับกลับมากปกติอยู่ที่ 33 วัน

4.1.5.2 ชนิดของการเกิดตับอักเสบ (Type of hepatitis)

เมื่อประเมินโดยใช้ R-ratio ที่ใช้การแบ่งรูปแบบลักษณะการเกิดพิษต่อตับ (Liver injury patterns) เพื่อพยากรณ์ว่าเซลล์ตับถูกทำลายไปมากน้อยเพียงใดซึ่งแบ่งรูปแบบความเป็นพิษต่อตับได้ 3 กลุ่ม พบการทำลายเซลล์ตับ ในรูปแบบที่มีการคั่งของน้ำดี (Cholestatic pattern) ($R < 2$) มากที่สุด คือ 23 รายจาก 50 ราย คิดเป็นร้อยละ 44 รองลงมาคือ เป็นพิษที่เซลล์ตับ (Hepatocellular pattern) ($R > 5$) จำนวน 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 30 และ เป็นพิษแบบผสม (Mixed pattern) ($R = 2-5$) จำนวน 13 รายคิดเป็นร้อยละ 26 ดังแสดงในตารางที่ 15

ยาที่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบมากที่สุดคือ Pyrazinamide มีจำนวน 20 รายคิดเป็นร้อยละ 40 รองลงมาคือ Rifampicin จำนวน 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 34 และอีก 13 รายไม่สามารถระบุยาที่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดตับอักเสบได้เนื่องจาก ผู้ป่วย 1 รายที่แพทย์ไม่ยอมหยุดการให้ยาวัณโรค โดยมีการให้ยาต่อและสามารถให้ยาวัณโรคจนครบการรักษาได้ เสียชีวิตก่อนการทดลองยา (Rechallenge) 2 ราย ไม่สามารถติดตามได้ (Loss follow up) 7 ราย และผู้ป่วยถูกส่งตัวไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลอื่น (Transfer out) อีก 3 ราย

ตารางที่ 15 ประเภทการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค

ประเภท	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
การคั่งของน้ำดี (Cholestatic pattern) ($R < 2$)	23	44
พิษที่เซลล์ตับ (Hepatocellular pattern) ($R > 5$)	14	30
พิษแบบผสม (Mixed pattern) ($R = 2-5$)	13	26
รวม	50	100

หมายเหตุ การคำนวณการแบ่งชนิดของการเกิดพิษต่อตับตาม R-ratio

4.1.6 แนวทางการจัดการหลังการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค (Management)

4.1.6.1 การให้ยาวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ (Re-challenge)

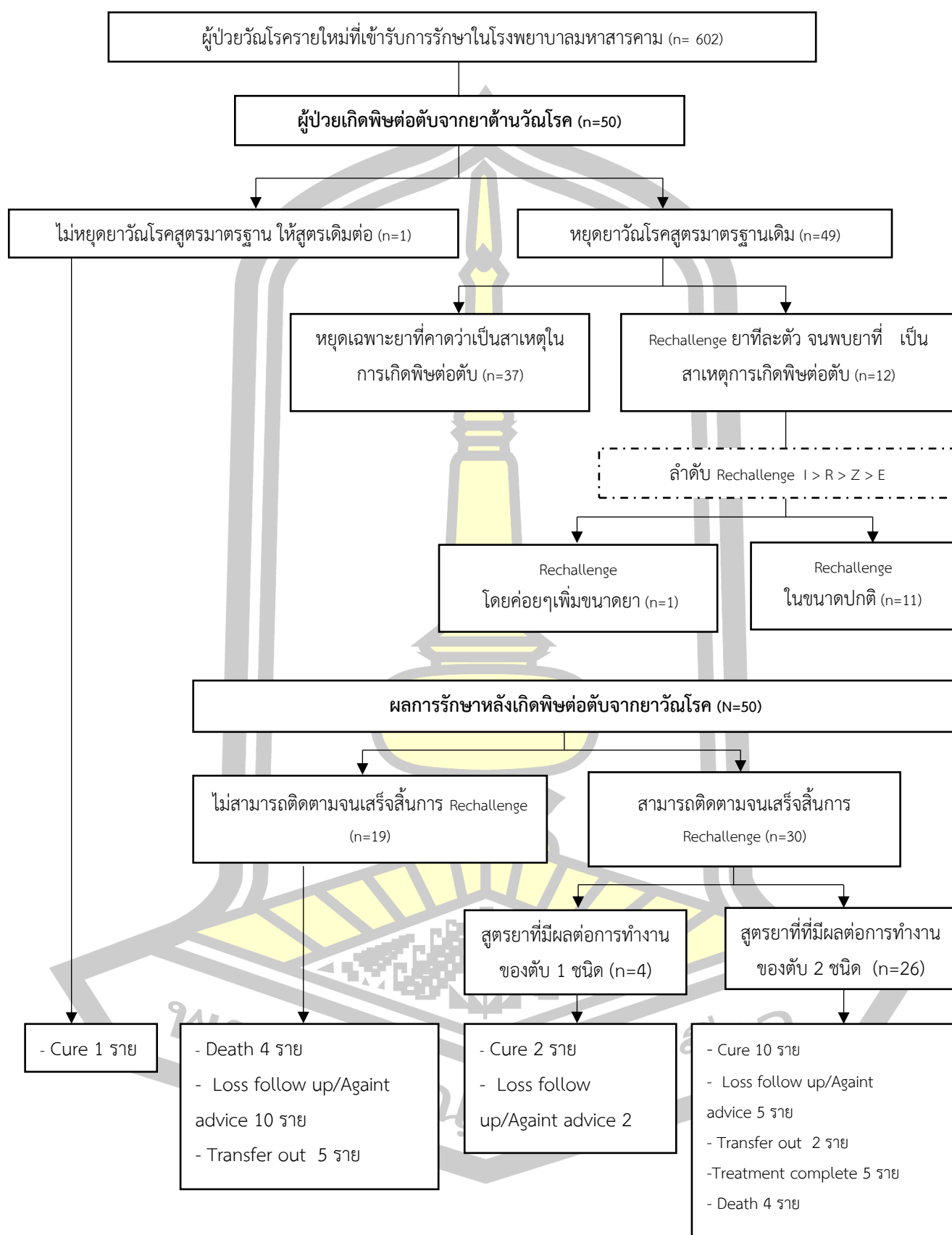
เมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะตับอักเสบจากยาวัณโรค พบ 49 ราย คิดเป็นร้อยละ 98 ที่แพทย์ทำการหยุดยาสูตรมาตรฐานเดิม โดยทุกรายมีการให้ยาสูตรอื่นทดแทนขณะที่รอค่าการทำงานของตับกลับเข้าสู่ภาวะปกติ หรือเมื่อ AST/ALT ลดลงจน < 2 เท่าของค่าปกติ และ Total bilirubin ลดลงจาก

<1.5 mg/dL โดยสูตรยาที่ให้มีความหลากหลายตามอาการ และค่าทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยแต่ละราย ทุกรายมีการให้ Ethambutol ต่อและเพิ่มยาในกลุ่มของ Aminoglycosides Fluoroquinolones เข้ามา เช่น สูตร EOS ELA ELS ที่แพทย์สั่งใช้เป็น 3 อันดับแรก โดย 37 ราย แพทย์ไม่ได้มีการ Rechallenge ยาเข้าไปที่ละตัว แต่ให้หยุดยาตัวที่คาดว่าจะจะเป็นสาเหตุของการเกิดพิษต่อดับ 1 ราย ไม่มีการหยุดยา โดยให้ยาในสูตรเดิมต่อ และ 12 รายมีการ Rechallenge ยา โดย 11 รายจากทั้งหมด มีการเรียงลำดับการ Rechallenge เริ่มที่การให้ยา Isoniazid เป็นตัวแรก ทุกราย และตามด้วยยา Rifampicin หรือ Pyrazinamide ตามความเสี่ยงของชนิดการพิษต่อดับ และเกือบทุกรายจะเริ่มจากขนาดยาปกติ ระยะห่างในการ Rechallenge ยาแต่ละตัวนั้นอยู่ที่ 7-15 วัน เฉลี่ยคือ 9.58 วัน โดยทุกรายมีการตรวจค่าการทำงานของตับก่อนและหลังการทดลองให้ยา วันโรคตัวถัดไป และระยะเวลาในการติดตามหลัง Rechallenge คือ 7-15 วัน เฉลี่ยคือ 9.7 วัน

4.1.6.2 สูตรยารักษาโรคหลังจากการเกิดดับอีกเสบ (Finally regimen)

สูตรยามาตรฐานที่ถูกเลือกใช้เป็นลำดับแรกสำหรับผู้ป่วยวัณโรครายใหม่คือสูตรยาที่ประกอบด้วยยา 4 ชนิด ได้แก่ Isoniazid(INH), Rifampicin(R), Pyrazinamide(PZA) และ Ethambutol(EMB) แต่เมื่อมีการเกิดดับอีกเสบจากยาวัณโรคที่คาดว่าจะจะเป็นสาเหตุ พบว่าสูตรยาที่ผู้ป่วยได้รับมีความหลากหลายสูตร โดยในการศึกษานี้เลือกสูตรยาตามชนิดของการเกิดพิษต่อดับ โดย 19 ราย ไม่สามารถเลือกสูตรวัณโรคหลังการ Rechallenge ได้เนื่องจาก เสียชีวิต (Death) ก่อน 4 ราย, ไม่สามารถติดตามได้หรือปฏิเสธการรักษา (Loss follow up/Against advice) 10 ราย และถูกส่งตัวไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลอื่น (Transfer out) อีก 5 ราย ส่วนผู้ป่วยอีก 31 รายที่มีการเลือกใช้สูตรยารักษาโรคหลังจากการเกิดดับอีกเสบ (Finally regimen) โดยจำนวน 27 ราย แพทย์มีการเลือกใช้สูตรยาที่มียาที่มีผลต่อการทำงานของตับ 2 ชนิด เช่น IREL, IRE, IEZL, IZEO เป็นต้น และ 4 ราย เลือกใช้สูตรยาที่มียาที่มีผลต่อการทำงานของตับ 1 ชนิด เช่น IEL, ELA, IELO โดยทั้งหมดมีการยืดระยะเวลาการให้ยาวัณโรคนานกว่าสูตรยาวัณโรคมาตรฐานระยะสั้นที่ให้ยาทั้งหมด 6 เดือน ดังแสดงในภาพที่ 1

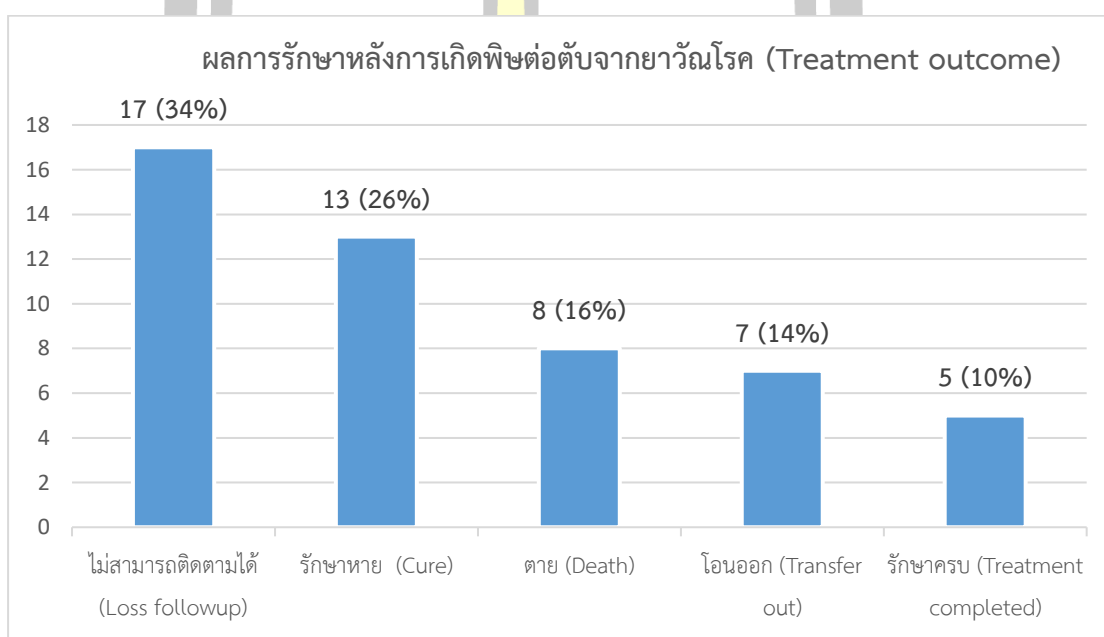
พญ. ปณ. จิต ชีเว



ภาพที่ 11 แผนภาพแสดงแนวทางการจัดการหลังการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

4.1.7 ผลการรักษาหลังการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Treatment outcome)

เมื่อวิเคราะห์ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคจำนวน 50 ราย พบว่าเมื่อสิ้นสุดการรักษาสามารถจำแนกผลการรักษาได้ ดังนี้ คือ ผู้ป่วยขาดยาไม่สามารถติดตามได้ (Loss follow up) 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 34 ผู้ป่วยรักษาหาย (Cure) มีจำนวน 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 26 ตาย (Death) 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 16 ผู้ป่วยที่โอนออกไปรักษาที่สถานพยาบาลอื่นๆ (Transfer out) จำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 14 รักษาครบ (treatment completed) มีจำนวน 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 10 ดังแสดงในภาพที่ 12



ภาพที่ 12 ผลการรักษาหลังการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Treatment outcome)



ตอนที่ 2 การศึกษาการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis)

ตอนที่ 4.2 การเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาและแนวทางการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรคในแต่ละการศึกษา โดยใช้รูปแบบการศึกษาการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis)

4.2.1 การคัดเลือกงานวิจัย

4.2.2 ลักษณะของงานวิจัยที่คัดเข้าการศึกษา

4.2.3 ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัย

4.2.4 ประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิดที่ใช้ในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรค

4.2.5 ประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของตับ

ความปลอดภัยของยาแต่ละชนิดที่ใช้ในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรค

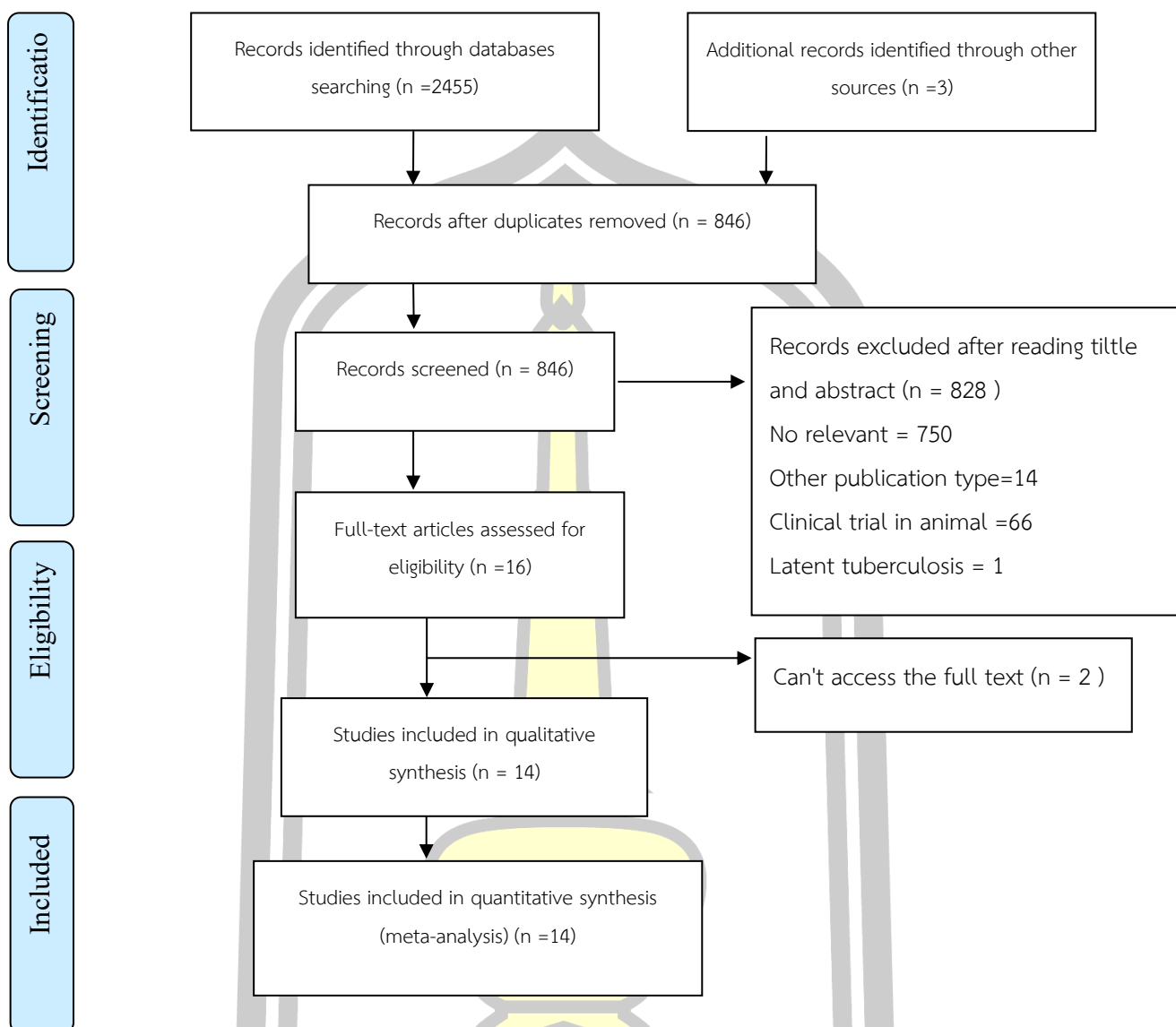
4.2.6 ความปลอดภัยของยาแต่ละชนิดที่ใช้ในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรค

4.2.1 การคัดเลือกงานวิจัย

ผลการสืบค้นข้อมูลพบว่าม้งานวิจัยที่เกี่ยวข้องเข้าทั้งหมด 2,458 ฉบับ โดย 1,612 ฉบับถูกคัดออกเนื่องจากพบว่าเป็นงานวิจัยเดียวกัน เมื่อประเมินจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อ งานวิจัย 828 ฉบับถูกคัดออกเพราะไม่มีความสอดคล้องกับวัตถุประสงค์จำนวน 750 ฉบับ เป็นรูปแบบการศึกษาอื่นๆที่ไม่ใช่แบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมจำนวน 14 ฉบับ ทำการศึกษาในสัตว์ทดลองจำนวน 66 ฉบับ และเป็นการศึกษาในผู้ป่วยวัณโรคแฝง (Latent tuberculosis) จำนวน 1 ฉบับ และอีก 3 ฉบับทำการศึกษาในหลอดทดลอง

จาก 16 ฉบับ เมื่อประเมินตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกที่ตั้งไว้พบว่ามีเพียง 14 ฉบับที่ถูกคัดเข้าสู่การศึกษาเพื่อวิเคราะห์รายละเอียดและผลการศึกษาดังแสดงในภาพที่ 13

พญ. ปณ. จิตโต ชีเว



ภาพที่ 13 แผนภาพแสดงการคัดเลือกการศึกษา

4.2.2 ลักษณะของงานวิจัยที่คัดเข้าการศึกษา

รายงานวิจัยที่คัดเข้าการศึกษาทั้งหมด 14 ฉบับในการศึกษา เป็นการใช้อยาหรือสมุนไพรเพื่อป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค โดยให้ร่วมกับยาที่ใช้รักษาวัณโรคในสูตรมาตรฐานระยะสั้น ประกอบไปด้วยยา Isoniazid Rifampicin Ethambutol และ Pyrazinamide งานวิจัยทั้งหมดทำในทวีปเอเชีย ประกอบด้วย ประเทศอิหร่าน 5 ฉบับ ประเทศจีน 4 ฉบับ ประเทศอินเดีย 2 ฉบับ ประเทศเกาหลี ไทย และอียิปต์ อย่างละ 1 การศึกษา โดยทำการศึกษาในช่วงปี 2008 ถึงปี 2021 มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 3,423 ราย อายุเฉลี่ยระหว่าง 34.3 ปี ถึง 74.5 ปี โดยแต่ละงานวิจัยมีจำนวนผู้เข้าร่วมระหว่าง 42 ราย ถึง 753 ราย เป็นเพศชายจำนวน 2,184 ราย คิดเป็นร้อยละ 63 โดยไม่รวมการศึกษาของ Gulati และคณะ(45) ที่ไม่มีข้อมูลการรายงานจำนวนเพศ และอายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมการศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 16

ตารางที่ 16 ลักษณะทั่วไปของงานวิจัยที่เข้าร่วมการศึกษา (Characteristics of the studies included in the network meta-analysis)

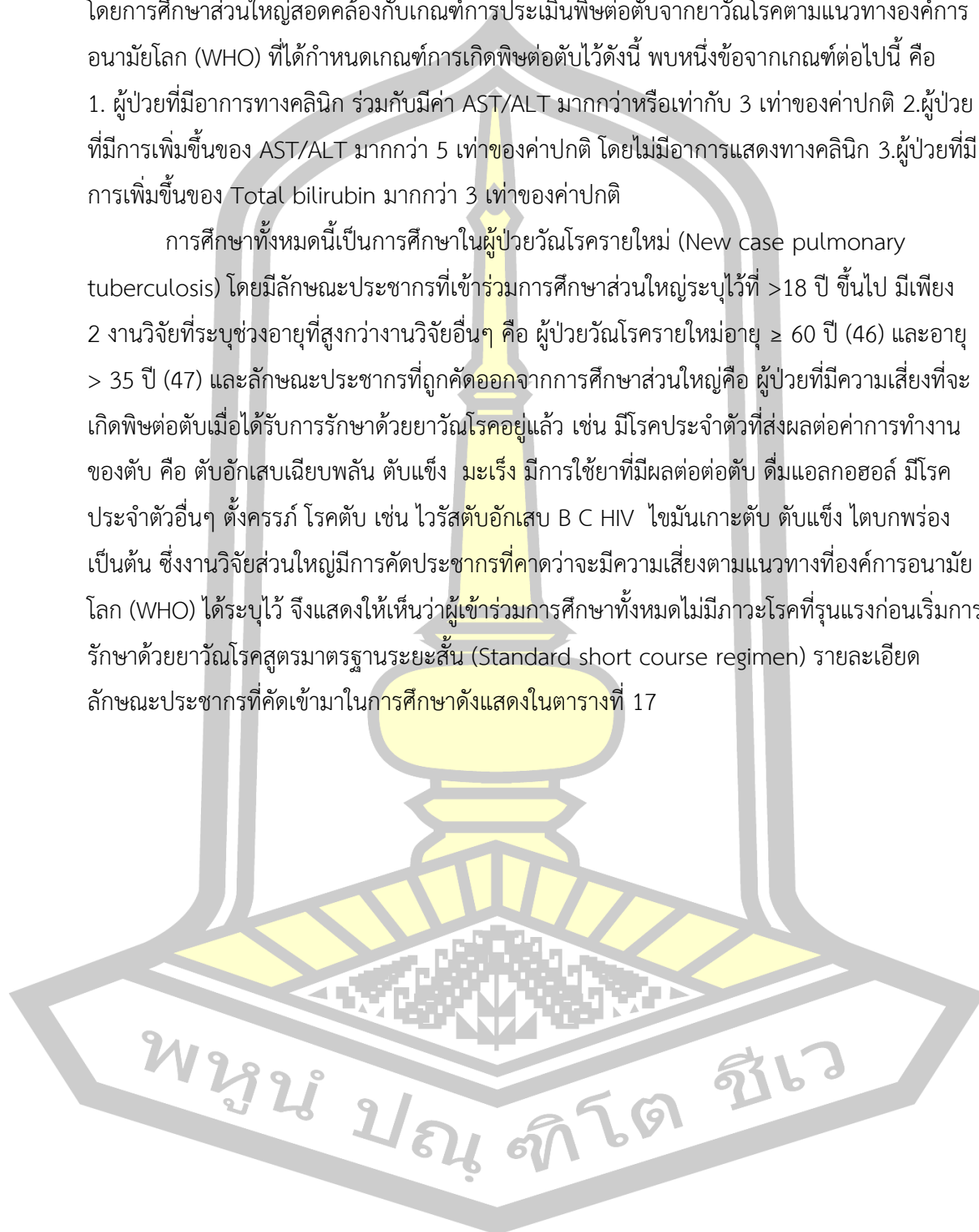
การศึกษา	ปี	สถานที่	รูปแบบการศึกษา	การให้สิ่งทดลอง		จำนวนผู้เข้าร่วม (กลุ่มทดลอง/กลุ่มควบคุม)	จำนวนเคสที่เกิดพิษต่อตับจากยา		อายุ (กลุ่มทดลอง/กลุ่มควบคุม)	เพศชาย (%)
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม		กลุ่มทดลอง (event/N)	กลุ่มควบคุม (event/N)		
Gulati et al (14)	2010	อินเดีย	single blind, single center	Livina	Placebo	22/20	NA	NA	NA	NA
Baniasadi et al (15)	2010	อิหร่าน	Open label, single center	NAC	Placebo	28/32	0/28	12/32	74.46/73.41	51.76
Heo et al (16)	2017	อิหร่าน	Double blind, single center	Silymarin	Placebo	45/58	4/45	6/58	57.73/58.53	66.22
Luangchosiri et al (17)	2015	ไทย	Double blind, single center	Silymarin	Placebo	27/28	1/27	9/28	56/51.5	40
Marjani et al (18)	2016	อินเดีย	Double blind, single center	Silymarin	Placebo	35/35	6/35	3/35	50.1/49.6	53
Hatamkhani et al (19)	2013	จีน	Double blind, single center	Carnitine	Placebo	54/62	9/54	20/62	36.9/38.6	75
Tabarsi et al (20)	2014	เกาหลี	Double blind, single center	Garcin	Placebo	31/27	4/31	8/27	37.25/35.55	50.43
Hasanain et al (21)	2017	อียิปต์	Open label, single center	Vitamin D	Placebo	150/150	8/150	20/150	37.5/34.3	13
Gu et al (22)	2015	อิหร่าน	Open label, multicentre	Silymarin	Placebo	277/291	18/277	27/291	37.42/36.16	65.84
Adhvaryu et al (23)	2008	อิหร่าน	Open label, multicentre	Turmeric	Placebo	316/192	2/316	27/192	35/35	53.74
N-H Chu et al (24)	2015	อิหร่าน	Open label, multicentre	Bicyclol	Placebo	117/114	28/117	47/114	40.51/40.21	74.85
Xiong k et al.(25)	2021	จีน	Open label, single center	Vitamin A	Placebo	186/189	17/186	23/189	43.5/45.0	71.5
				Vitamin D	Placebo	196/189	23/196	23/189	44.5/45.0	80.1
				Vitamin A&D	Placebo	182/189	18/182	23/189	45.0/45.0	73.6
Zhang et al (26)	2016	จีน	Open label, single center	Silymarin	Vit C	183/187	80/183	67/187	53.69/45.59	74.05
ZHANG Q et al.(27)	2014	จีน	Open label, single center	Huqan Pian	Jian'ganle	76/41	NA	NA	39.60/44.42	65.78
				glucuronolactone	Jian'ganle	42/41	NA	NA	55.37/44.42	61.90
				glutathione	Jian'ganle	30/41	NA	NA	55.4/44.42	73.33

การศึกษาทั้งหมดนี้มีการวัดผลลัพธ์เกี่ยวกับการเกิดพิษต่อตับจากยาไวรัสโรคที่คล้ายคลึงกัน คือ อาการทางคลินิก โดยอาการทางคลินิกที่ใช้พิจารณา เช่น ตัวเหลือง ตาเหลือง คลื่นไส้ อาเจียน เป็นต้น ส่วนค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการวินิจฉัย ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือ ค่าการทำงานของตับ (Liver function test) ประกอบไปด้วยค่า Alanine aminotransferase(ALT)

Aspartate aminotransferase (AST) Alkaline phosphatase (ALP) และ Total bilirubin (TBLi) โดยการศึกษาส่วนใหญ่สอดคล้องกับเกณฑ์การประเมินพิษต่อตับจากยาวัณโรคตามแนวทางองค์การอนามัยโลก (WHO) ที่ได้กำหนดเกณฑ์การเกิดพิษต่อตับไว้ดังนี้ พบหนึ่งข้อจากเกณฑ์ต่อไปนี้ คือ

1. ผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิก ร่วมกับมีค่า AST/ALT มากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าของค่าปกติ 2. ผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ AST/ALT มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติ โดยไม่มีอาการแสดงทางคลินิก 3. ผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ Total bilirubin มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ

การศึกษาทั้งหมดนี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ (New case pulmonary tuberculosis) โดยมีลักษณะประชากรที่เข้าร่วมการศึกษามากกว่าร้อยละ 18 ปี ขึ้นไป มีเพียง 2 งานวิจัยที่ระบุช่วงอายุที่สูงกว่างานวิจัยอื่นๆ คือ ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่อายุ ≥ 60 ปี (46) และอายุ > 35 ปี (47) และลักษณะประชากรที่ถูกคัดออกจากการศึกษาส่วนใหญ่คือ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อตับเมื่อได้รับการรักษาด้วยยาวัณโรคอยู่แล้ว เช่น มีโรคประจำตัวที่ส่งผลต่อค่าการทำงานของตับ คือ ตับอักเสบเฉียบพลัน ตับแข็ง มะเร็ง มีการใช้ยาที่มีผลต่อตับ ต้มแอลกอฮอล์ มีโรคประจำตัวอื่นๆ ดังครรภ์ โรคตับ เช่น ไวรัสตับอักเสบบี C HIV ไขมันเกาะตับ ตับแข็ง ไตบกพร่อง เป็นต้น ซึ่งงานวิจัยส่วนใหญ่มีการคัดประชากรที่คาดว่าจะมีความเสี่ยงตามแนวทางที่องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้ระบุไว้ จึงแสดงให้เห็นว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดไม่มีภาวะโรคที่รุนแรงก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาวัณโรคสูตรมาตรฐานระยะสั้น (Standard short course regimen) รายละเอียดลักษณะประชากรที่คัดเข้ามาในการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 17



ตารางที่ 17 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา (Characteristics of the patients)

ผู้แต่ง	ลักษณะประชากรที่คัดเข้าการศึกษา	ลักษณะประชากรที่คัดออกการศึกษา	แนวทางวินิจฉัย	เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาวัณโรค	ผลลัพธ์ที่ใช้ประเมิน DILI
Luangchosiri และคณะ, 2015	อายุ > 18 ปี	โรคตับ (ไวรัสตับอักเสบ, autoimmune ,ตับอักเสบจากการดื่มแอลกอฮอล์, Wilson's disease, hemochromatosis หรือตับแข็ง), HIV, ใช้สมุนไพร, ดื่มแอลกอฮอล์ >20 g/day), ตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร, ALT>2X ULN	WHO guideline	พบ 1 ข้อจากเกณฑ์ต่อไปนี้ (1) >2 ULN ALT ร่วมกับ TB >1.5 mg/dl หรือมี ALT สูงร่วมกับมีอาการแสดง (2) ไม่สามารถอธิบายถึงสาเหตุการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับได้ (3) มีค่าการทำงานของตับที่ปกติหลังจากการหยุดยาวัณโรค	ALT , TB, AE
Hasanain และคณะ, 2017	อายุ > 18 ปี	ตั้งครรภ์ , โรคตับ เช่น ไวรัสตับอักเสบ B C, HIV , ไขมันเกาะตับ, ตับแข็ง, เส้นเลือดโป่งพอง, ดื่มแอลกอฮอล์, ไข้ยาที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อตับ, ไตบกพร่อง, โลหิตจางที่มีการแตกของเม็ดเลือดแดง, มีการใช้ยาสเตรอยด์ หรือยาเคมีบำบัด	International Union Against TB and Lung Disease	พบ 1 ข้อจากเกณฑ์ต่อไปนี้ (1) >2 ULN ALT =41 IU/L AST=38 IU/L (2) TB > 25.7 μ mol/L /1.5 mg/dl; (3) AST and/or ALT สูงร่วมกับมีอาการแสดง	ALT, AST, TB, AE
Zhang และคณะ, 2016	อายุ > 12 ปี	มีโรคประจำตัวที่ส่งผลต่อการทำงานของตับ (เช่น ตับอักเสบเฉียบพลัน, ตับแข็ง, มะเร็ง), ไข้ยาที่มีผลต่อตับ, ดื่มสุราปริมาณมาก, มีโรคประจำตัวอื่นๆ เช่น โรคหลอดเลือดและหัวใจ หลอดเลือดสมอง, โรคไต และไทรอยด์ที่รุนแรง	Criteria of Hy's law	- ALT หรือ AST > 3 UNL และ TBIL > 2 UNL (ค่าบน AST/ALT ของประชากรจีน = 40 U/L และ TB = 34.2 μ mol/L	ALT, AST, TB, AE
Gulati และคณะ, 2010	ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ อายุ 18-60 ปี	วัณโรคนอกปอด, ค่าการทำงานของตับผิดปกติ, ตั้งครรภ์, ไวรัสตับอักเสบ, HIV, ดื่มแอลกอฮอล์, ใช้ corticosteroids, ยาคุมกำเนิด, silymarin หรือยาที่มีผลป้องกันพิษต่อตับอื่นๆ	NA	NA	ALT, AST, TB, AE
Baniasadi และคณะ, 2010	ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ อายุ ≥ 60 ปี	ดื่มแอลกอฮอล์, ไวรัสตับอักเสบ, ค่าการทำงานของตับผิดปกติ, โรคเรื้อรังเช่น หอบหืด, ตับและไต ไข้ยาที่มีผลต่อตับ, HIV , วัณโรคตับ	WHO guideline	พบ 1 ข้อจากเกณฑ์ต่อไปนี้ (1) >5 UNL AST and/or ALT (2) TB > 1.5 mg/dl (3) any increase AST and/or ALT above the pretreatment levels together with the hepatitis symptoms	ALT, AST, TB, AE
Marjani และคณะ, 2016	ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ อายุ >18 ปี	HIV, ไวรัสตับอักเสบ B C, มีโรคตับ, ดื่มแอลกอฮอล์, มีค่าการทำงานของตับผิดปกติ ก่อนการรักษา, ตั้งครรภ์ และให้นมบุตร	NA	(1) >3 ULN AST and/or ALT ร่วมกับมีอาการแสดง (2) >5 ULN AST and/or ALT or TB > 2mg/dL	ALT, AST, TB, AE
Gu และคณะ, 2015	ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ อายุ 18-65 ปี	มีโรคตับ เช่น จากการดื่มแอลกอฮอล์ คุมกำเนิด , , บกพร่อง Schistosoma, ไวรัสตับอักเสบ B, C, มีโรคหัวใจ สมอง ไต และระบบทางเดินอาหารที่รุนแรง, HIV, ไข้ยาที่มีผลต่อค่าตับ , แพ้ Silimarin, มีความผิดปกติด้านจิตประสาท	Handbook for diagnosis and treatment of anti-TB drug-induced adverse reactions	พบ 1 ข้อจากเกณฑ์ต่อไปนี้ (1) >5 UNL AST and/or ALT (2) TB > 1.5 mg/dL (3) any AST /ALT ที่สูงขึ้นร่วมกับอาการแสดง	ALT, AST, TB, AE
Heo และคณะ, 2017	อายุ > 35 ปี	ไม่ได้รับยาวัณโรคมาตรฐานเนื่องจากมีภาวะตับผิดปกติ คือมีค่าเอนไซม์ตับสูง ตั้งครรภ์ ให้นมบุตร หรือแพ้สารประกอบของ Silymarin	A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea	>3 UNL AST and/or ALT ร่วมกับมีอาการแสดงหรือ TB > 2 x UNL	ALT, AST, TB, AE

ตารางที่ 17 (ต่อ)

ผู้แต่ง	ลักษณะประชากรที่คัดเข้าการศึกษา	ลักษณะประชากรที่คัดออกการศึกษา	แนวทางวินิจฉัย	เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาวันโรค	ผลลัพธ์ที่ใช้ประเมิน DILI
Hatamkhani และคณะ, 2014	ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่อายุ >18 ปี	< 18years, มีประวัติได้รับ carnitine หรือ ยาเสริมอาหารอื่นก่อน 8 อาทิตย์ก่อนเข้าร่วมการศึกษา หรือยาที่อาจจะมีผลต่อกระบวนการเผาผลาญ carnitine เช่น valproate, zidovudine, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, มีการใช้ยาที่อาจจะมีพิษต่อตับได้ หรือใช้ยาสมุนไพร, โรคไต, ตับ หรือไทรอยด์ที่กำลังรุนแรง	Roussel-Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)	พบ 1 ข้อจากเกณฑ์ต่อไปนี้ (1) >3 ULN AST and/or ALT ร่วมกับมีอาการแสดง (2) >5 ULN AST and/or ALT แม้ไม่มีอาการแสดง	ALT, AST, AE
Tabarsi และคณะ 2014	ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่อายุ 18-65 ปี	HIV, มีตับอักเสบ, ตับแข็ง, โรคไต, แพ้กระเทียม, hemorrhage หรือ hypotension	Kaplowita N. Drug induced liver injury. Clin. Infect. Dis. 2004	พบ 1 ข้อจากเกณฑ์ต่อไปนี้ (1) >3 ULN ALT ร่วมกับมีอาการแสดง (2) >5 ULN ALT และหรือ/ ALT แม้ไม่มีอาการแสดง	ALT, AST, AE
Adhvaryu และคณะ 2008	ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่อายุ 18-85 ปี	ตั้งครรภ์, ตึ้มแอลกอฮอล์, > 80 g/d ในเพศชาย และ >20 g /d ในเพศหญิง, โรคตับ ร่วมกับมีค่าการทำงานของตับ AST, ALT สูง >2X ULN, portal hypertension, การทำงานของไตผิดปกติ ร่วมกับค่า Scr >2X ULN, Sickle cell disease, โลหิตจาง, ดีซ่าน, เก๊าท์, ใช้สเตียรอยด์ หรือยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ	WHO guideline	เมื่อประเมินอยู่ใน Grade III parameter ; AST level of 251-500 U/L	AST
N-H Chu และคณะ 2015	ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่อายุ 18-65 ปี	โรคตับ, Scr > 1.5 X ULN, โรคหัวใจ, ปอด, สมอ, ไต, ระบบทางเดินอาหารที่รุนแรง, ใช้ยาที่มีผลต่อการศึกษา, แพ้ยา, โรคจิตเวช, ไม่ให้ความร่วมมือในการศึกษา, ตั้งครรภ์, ให้นมบุตร	The Chinese Ministry of Health	พบ 1 ข้อจากเกณฑ์ต่อไปนี้ (1) ≥ 3 ULN ALT หรือ TBIL ≥ 2 ULN (2) ≥ 5 ULN AST หรือ ALT ≥ 3 ULN ร่วมกับมีอาการแสดง (3) TB ≥ 3 ULN	ALT, TBIL, AE
Xiong k และคณะ 2020	ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่	วันโรคออกปอด หรือ ต้อวยวโรค, ตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร, ใช้สเตียรอยด์, วิตามินเอ หรือวิตามินดี หรือยากดภูมิคุ้มกันร่วมด้วย, มีค่าแคลเซียมในเลือดมากกว่า 2.6 mmol/L, creatinine มากกว่า 250 mmol/L, AST >3 ULN, มีประวัติเป็นโรคหัวใจในไต, ไทรอยด์, เปลี่ยนถ่ายอวัยวะ, โรคตับแข็ง หรือมะเร็ง	American Thoracic Society	ALT level หรือ AST > 3 upper limit of normal (ULN)	ALT, AST, ALP, GGT, CHE
ZHANG และคณะ 2014	ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่	วันโรคปอดรุนแรงหรือมีภาวะแทรกซ้อน มีภาวะตับอักเสบ มีประวัติโรคตับร่วมด้วย หรือใช้ยาที่มีพิษต่อตับระหว่างการศึกษา	WHO Guidelines for t and National Health และ Family Planning Commission of the People's Republic of China	มากกว่าค่าปกติที่กำหนดไว้ 0-40 U/L for ALT, 10-42 U/L for AST, 3-22 μ mol/L for TBIL, 0-8 μ mol/L for DBIL, 60-85 g/L for TP, 34-53 g/L for A 20-35 g/L for G.	ALT, AST, ALP TB

ยาที่ใช้ในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคในงานวิจัยทั้งหมด 14 ฉบับ ได้แก่ Silymarin 5 ฉบับ Vitamin D 2 ฉบับ Livina (45) N-Acetylcysteine (46) Garcin (48) Curcuma longa and Tinospora cordifolia formulation (49) Carnitine (50) Bicyclol (51) Vitamin A (52) Vitamin A plus vitamin D (52) Jian'ganle, Huguang Pian และ Glucuronolactone (53) อย่างละ 1 ฉบับ เกือบทั้งหมดเป็นรูปแบบรับประทาน มีเพียง Glutathione ที่เป็นรูปแบบยาฉีด (53)

ระยะเวลาการให้สังเกตผลอยู่ในช่วง 2-24 สัปดาห์ โดยระยะเวลาในการติดตามแตกต่างกันในแต่ละการศึกษาโดยอยู่ในช่วง 0-24 สัปดาห์ แต่ทุกการศึกษานั้นจะมีการติดตามผู้ป่วยในช่วงการรักษาระยะเข้มข้น (Intensive phase) คือ ใน 2 เดือนแรกของการรักษาที่ได้รับยาครบทั้ง 4 ชนิด การให้ยาป้องกันพิษต่อตับจะให้ร่วมกับยารักษาวัณโรค เพื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม จากงานวิจัยที่คัดเข้า 14 ฉบับมีกลุ่มควบคุมเป็นการให้ยาหลอก (Placebo) ร่วมกับยาวัณโรค จำนวน 6 ฉบับ (45, 47, 48, 50, 54, 55) กลุ่มควบคุมที่ได้รับเฉพาะยาวัณโรคจำนวน 5 ฉบับ (31, 46, 49, 52, 56) และกลุ่มควบคุมที่ให้วิตามินซี (Vitamin C) ร่วมกับยาวัณโรคจำนวน 1 ฉบับ (57) งานวิจัยส่วนใหญ่มีการระบุยาที่ใช้ร่วมหรือปัจจัยที่มีผลต่อการรักษา เช่น การดื่มแอลกอฮอล์ ยาที่ทำให้เกิดพิษต่อตับ สมุนไพร ยาเสพติด หรือยาเคมีบำบัด ยกเว้นงานวิจัย 4 ฉบับที่ไม่ได้ระบุถึงปัจจัยดังกล่าว (47, 48, 51, 55) รายละเอียด ลักษณะการให้สังเกตผลและสิ่งควบคุมแสดงในตารางที่ 18

ด้านประสิทธิภาพ พบงานวิจัยจำนวน 9 ฉบับ (31, 45-47, 52-54, 56, 57) ที่รายงานผลของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคต่อการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของตับ (Liver function enzymes) ประกอบไปด้วย Silymarin VitaminD VitaminA VitaminAplusD Livina และ N-Acetylcysteine ทุกงานวิจัยวัดผลการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของตับ (Liver function enzymes) ในระยะเข้มข้นของการรักษา (Intensive phase) มีงานวิจัยจำนวน 6 ฉบับจาก 9 ฉบับที่รายงานผลค่าการทำงานของตับในสัปดาห์ที่ 8 หรือหลังการให้ IRZE ครบการรักษาระยะเข้มข้น (Intensive phase) (31, 45, 47, 53, 56, 57) ขณะที่ 1 ฉบับวัดผลในสัปดาห์ที่ 2 เนื่องจากมีการให้สังเกตผลเพียง 2 สัปดาห์ (46) งานวิจัย 1 ฉบับ วัดผล LFT ในสัปดาห์ที่ 4 เนื่องจากเมื่อทำ Pilot study พบการเกิด Anti-TB-DIH มากในสัปดาห์ที่ 4 ไม่ใช่สัปดาห์ที่ 8 นอกจากนี้มีรายงานการศึกษา ก่อนหน้าบ่งชี้ว่าไม่พบผู้ป่วยที่พัฒนาไปเป็น anti-TB-DIH ในสัปดาห์ที่ 8 (54) และอีก 1 ฉบับวัดผลโดยใช้ค่าเฉลี่ยสูงสุดของแต่ละครั้ง คือ ก่อนรักษา และสัปดาห์ที่ 1,2,3,4,8,20,24 (52) รายละเอียด ของสังเกตผลและระยะเวลาในการติดตามผลการศึกษา แบ่งตามการประเมินผลค่าการทำงานของตับแสดงในภาคผนวกที่ 5

ตารางที่ 18 ลักษณะการให้สิ่งทดลองและสิ่งควบคุม (Characteristics of the interventions and controls)

ผู้แต่ง,ปี	สูตรยาวัณโรค	สิ่งทดลอง	สิ่งควบคุม	ยาที่ใช้ร่วม/ยาที่มีผลต่อการศึกษา	ระยะเวลาการให้สิ่งทดลอง(wk)	ระยะเวลาในการติดตาม(wk)
Luangchosi และคณะ, 2015	2IRZE INH (5 mg/kg/ day) RIF (10 mg/kg/day) PZA (25 mg/ kg/day) EMB (15 mg/kg/day)	Silymarin 140 mg รับประทานวันละ 3 ครั้ง ร่วมกับยาวัณโรค	ยาหลอกร่วมกับยาวัณโรค	แอลกอฮอล์,สมุนไพร และยาที่ไม่ต้องผ่านใบสั่งแพทย์ไม่อนุญาตให้ใช้ขณะทำการศึกษา	8	2,4
Hasanain และคณะ, 2017	2IRZE/4IR INH (5 mg/kg/day) RIF (10 mg/kg/day) PZA (30 mg/kg/day) EMB (20 mg/kg/day)	Cholecalciferol 600 IU รับประทานวันละครั้ง หลังอาหารเที่ยงทันที ร่วมกับยาวัณโรค	ได้รับเฉพาะยาวัณโรค	ไม่อนุญาตให้ใช้ยาสเตียรอยด์ หรือยาเคมีบำบัด	24	8
Zhang และคณะ, 2016	2IRZE	S. marianum capsule (200 mg/capsule) รับประทานวันละ 2 ครั้ง ร่วมกับยาวัณโรค	vitamin C tablet ร่วมกับยาวัณโรค	ดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมาก และยาที่ทำให้เกิดพิษต่อตับไม่อนุญาตให้ใช้ระหว่างทำการศึกษา	8	8
Gulati และคณะ, 2010	2IRZE/4IR INH (300mg/day) RIF (400mg/day) PZA (1500/day) EMB (800mg /day)	Livina 500 mg/capsule รับประทาน 2 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง หลัง อาหารร่วมกับยาวัณโรค	ยาหลอกร่วมกับยาวัณโรค	แอลกอฮอล์, silymarin, Corticosteroids, hepatoprotectiveหรือ immunomodulator agents ไม่อนุญาตให้ใช้ขณะทำการศึกษา	24	4,8
Baniasadi และคณะ, 2010	IRZE INH (5 mg/kg/ day) RIF (10 mg/kg/day) PZA (25 mg/ kg/day) EMB (15 mg/kg/day)	NAC 600 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง ร่วมกับยาวัณโรค	ได้รับเฉพาะยาวัณโรค	แอลกอฮอล์และยาที่ทำให้เกิดพิษต่อตับไม่อนุญาตให้ใช้ระหว่างทำการศึกษา	2	1, 2
Marjani และคณะ, 2016	IRZE INH (5 mg/kg/ day) RIF (10 mg/kg/day) PZA (20 mg/ kg/day) EMB (15 mg/kg/day)	Silymarin140 mg/tablets รับประทาน 1 เม็ด วัน ละ 3 ครั้ง	ยาหลอกร่วมกับยาวัณโรค	NA	2	2
Gu และคณะ, 2015	2IRZE(S)/4IR INH (300/ day) RIF: ≥50 kg 600 mg/day ≤50 kg,450 mg/day PZA (500 mg oral tid) EMB :≥50 kg 1000 mg ≤50 kg,750 mg/day Streptomycin IM 750 mg/day	Silibinin phospholipid complex capsule (35 mg/capsules) รับประทาน2 capsules วันละ 3 ครั้ง	ได้รับเฉพาะยาวัณโรค	ได้รับยาที่มีผลต่อการศึกษา	8	2,4,6,8

ตารางที่ 18 (ต่อ)

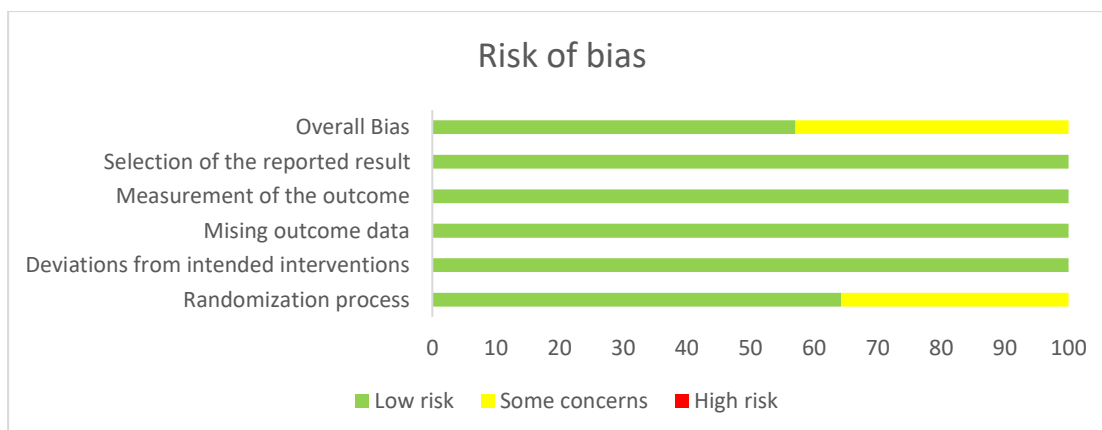
ผู้แต่ง,ปี	สูตรยาวัณโรค	สิ่งทดลอง	สิ่งควบคุม	ยาที่ใช้ร่วม/ยาที่มีผลต่อการศึกษา	ระยะเวลาการให้สิ่งทดลอง(wk)	ระยะเวลาในการติดตาม(wk)
Hue และคณะ, 2017	2IRZE	Silymarin(140 mg/tablets) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง	ยาหลอกร่วมกับยาวัณโรค	NA	8	2,4,8
Hatamkhani และคณะ,2014	IRZE INH (5 mg/kg/day) RIF(10 mg/kg/day) EMB (15 mg/kg/day) PZA (25 mg/kg/day)	L-carnitine solution (500 mg/5 mL) รับประทาน 1000 mg (10 mL วันละ 2 ครั้ง	ยาหลอกร่วมกับยาวัณโรค	ไม่อนุญาตให้ใช้ยาที่อาจจะมีผลต่อกระบวนการเผาผลาญ carnitine เช่น valproate, zidovudine, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, สมุนไพรหรือยาที่อาจจะมีพิษต่อดับได้	4	4
Tabarsi และคณะ, 2014	IRZE	Garcin 1000mg/tablets รับประทานวันละ 1 เม็ด วันละครั้ง	ยาหลอกร่วมกับยาวัณโรค	NA	2	2,4,8
Adhvaryu และคณะ, 2008	2IRZE/4IRE INH (300 mg/d) RMP (450 mg/day) PZA (20 mg/kg/day) EMB (800 mg/day)	สารสกัดขมิ้นชัน (25%) และ สารสกัดบอระเพ็ด (50%)1 g/d ร่วมกับยาวัณโรค	ได้รับเฉพาะยาวัณโรค	Vitamins, iron, H2 blockers, PPIs, anti-emetics drug, calcium สามารถให้ได้โดยอยู่ในความดูแลของแพทย์	24	ทุก 2 สัปดาห์จนถึงสิ้นสุดการทดลอง
N-H Chu และคณะ, 2015	2HRZE/4HR INH (300 mg/day) RMP: ≥50 kg, 600 mg/d ≤50 kg, 450 mg/d PZA (1500 mg/day) EMB : ≥50 kg 1000 mg, ≤50 kg, 750 mg.	Glucuro lactone 600 mg/day (แบ่งให้ 200 mg รับประทานวันละ 3 ครั้ง ร่วมกับ bicyclol 75 mg (แบ่งให้ 25 mg วันละ 3 ครั้ง) ร่วมกับยาวัณโรค	glucuro lactone 600 mg/day ร่วมกับยาวัณโรค	NA	24	2,4,8,12,24
Xiong k และคณะ, 2020	2IRZE/4IR INH (5 mg/kg/ day) RIF (10 mg/kg/day) PZA (25 mg/ kg/day) EMB (15 mg/kg/day)	- vitamin A รับประทาน 2000 IU/d - vitamin D รับประทาน 400 IU/d - vitamin A (2000 IU/d) และ vitamin D (400 IU/d)	ได้รับเฉพาะยาวัณโรค	ใช้สเตียรอยด์, วิตามินเอ หรือวิตามินดี หรือยากดภูมิคุ้มกันร่วมด้วย	8	1,2,3,4,8,12,24
ZHANG Q และคณะ, 2014	2IRZE/4IR INH (5 mg/kg/ day) RIF (10 mg/kg/day) PZA (25 mg/ kg/day) EMB (15 mg/kg/day)	1. Jian'ganle (15 g รับประทาน 2 ครั้ง/วัน 2.Hugan Pian (0.35 g×4 pieces, รับประทาน 3 ครั้ง/วัน	1.glucuronolactone (0.1 g×2 to 4 pieces, รับประทาน 3 ครั้ง/วัน 2.glutathione นิดเข้าเส้นเลือดดำ 1.2 g or 1.8 g, วันละ 1 ครั้ง.	ใช้ยาที่มีพิษต่อดับระหว่างการศึกษา	24	8

4.2.3 ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัย

การประเมินคุณภาพของงานวิจัยรูปแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (RCTs) ที่คัดเข้าการศึกษาโดยใช้เครื่องมือ The Cochrane Collaboration's Risk-of-Bias Tool 2.0 (ROB 2.0) พบว่า งานวิจัยส่วนใหญ่มีความเสี่ยงในการเกิดอคติในระดับต่ำ (Low risk)(45-49, 51, 52, 54, 57) โดยงานวิจัยบางฉบับที่พบว่า ไม่มีการปกปิดสิ่งทดลองทำให้ผู้เข้าร่วมการศึกษาและผู้ประเมินสามารถรับรู้ถึงสิ่งทดลองได้ (46, 49, 56, 57) แต่เนื่องจากการวัดผลในงานวิจัยนี้ใช้ค่าการทำงานของตับ(Liver function test) ซึ่งเป็น Objective data ดังนั้นอคตินี้จึงไม่มีผลต่อการศึกษา และมีเพียงจำนวน 5 ฉบับจาก 14 ฉบับคิดเป็นร้อยละ 35.71 มีความเสี่ยงในการเกิดอคติระดับยังพบข้อสงสัย (Some concern risk of bias) โดยสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดอคติระดับยังพบข้อสงสัย เนื่องมาจากการอธิบายรายละเอียดถึงวิธีการสุ่มผู้เข้าร่วมโครงการรายละเอียดผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยที่คัดเข้ามาในการศึกษา(31, 50, 53, 55, 56)แสดงในตารางที่ 19 และภาพที่ 14

ตารางที่ 19 ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์การประเมินตาม Risk of Bias 2.0
Assessment instrument

study	risk of bias arising from randomization process	Bias due to deviations from intended intervention	Bias due to missing outcome data	Bias in measurement of the outcome	Bias in selection of the reported result	Overall Bias
Gulati et al	L	L	L	L	L	Low
Baniasadi et al	L	L	L	L	L	Low
Heo et al	L	L	L	L	L	Low
Luangchosiri et al	L	L	L	L	L	Low
Marjani et al	U	L	L	L	L	Some concerns
Hatamkhani et al	U	L	L	L	L	Some concerns
Tabarsi et al	L	L	L	L	L	Low
Hasanain et al	U	L	L	L	L	Some concerns
Gu et al	U	L	L	L	L	Some concerns
Adhvaryu et al	L	L	L	L	L	Low
N-H Chu et al	L	L	L	L	L	Low
Zhang et al.2016	L	L	L	L	L	Low
Xiong k et al.2020	L	L	L	L	L	Low
ZHANG Q et al 2014	U	L	L	L	L	Some concerns

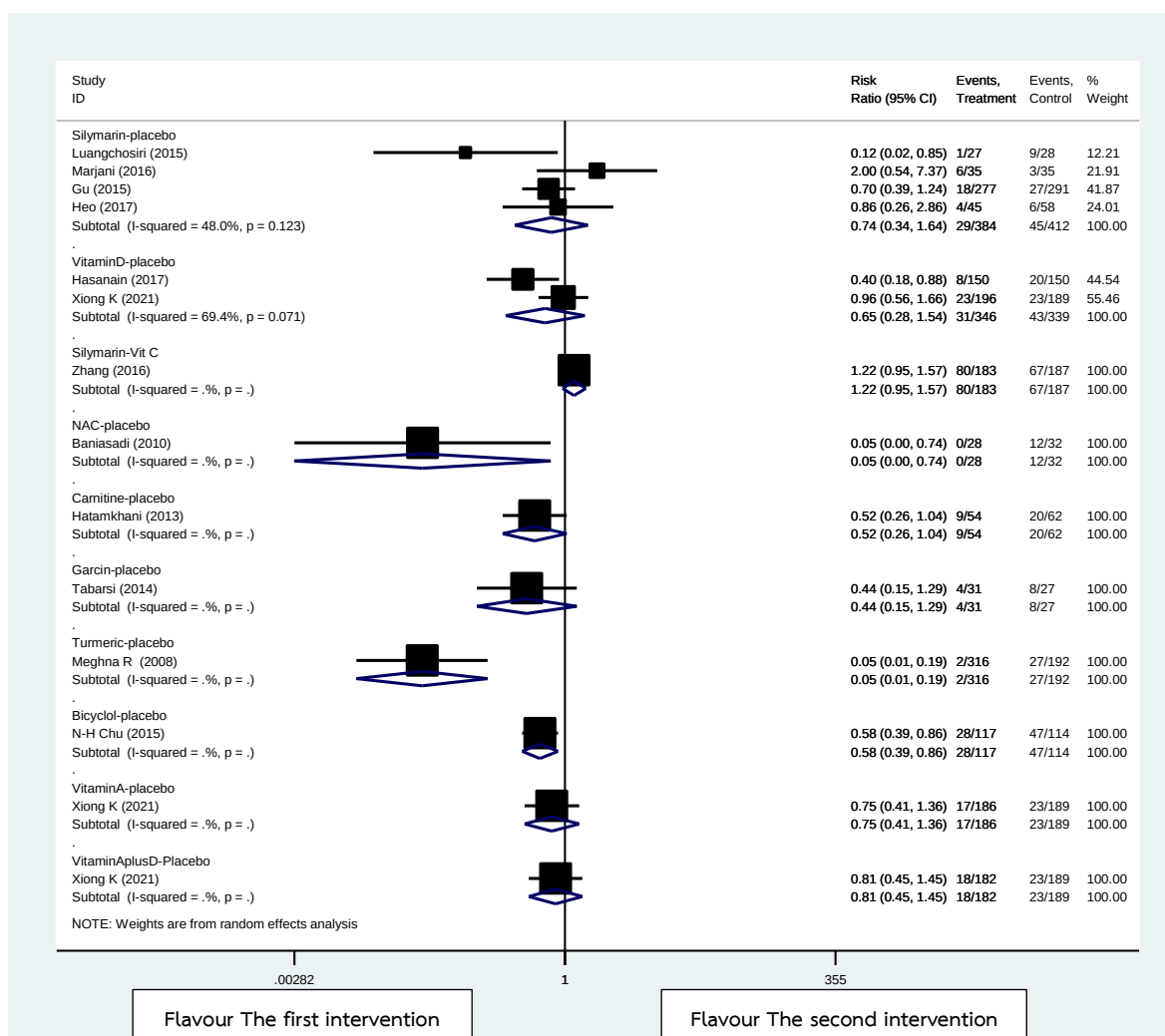


ภาพที่ 14 แสดงความเสี่ยงอคติ (risk of bias) ของทุกการศึกษา

4.2.4 ประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิดที่ใช้ในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรค

ผลจากการวิเคราะห์หลักฐานทางตรง (Direct evidence)

จากงานวิจัยทั้งหมด 14 ฉบับ พบว่าทุกฉบับมีการรายงานผลการประเมินประสิทธิภาพของยาที่ใช้ในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรค แต่มีงานวิจัยเพียง 7 ฉบับ ซึ่งศึกษาผลของ Silymarin (47, 54-58) และ Vitamin D (31, 52) ในผู้ป่วยวัณโรคจำนวน 1,481 ราย ที่สามารถนำมาวิเคราะห์ห่อภิบาลได้ ผลการวิเคราะห์ห่อภิบาล พบว่า Silymarin และ Vitamin D มีแนวโน้มช่วยลดการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดย Silymarin มีค่า RR เท่ากับ 0.74 (95%CI:0.34,1.64) มีค่าความต่างแบบของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ห่อภิบาลระดับปานกลาง ($I^2=48.0\%$, $p\text{-value}=0.123$) ส่วน Vitamin D มีค่า RR เท่ากับ 0.65 (95%CI:0.28,1.54) โดยมีค่าความต่างแบบของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ห่อภิบาลสูง ($I^2=69.4\%$, $P\text{-value}=0.071$) ส่วนผลการใช้ยาหรือสิ่งแทรกแซงอื่น ๆ ในการป้องกันพิษต่อตับไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ห่อภิบาลได้ เนื่องจากแต่ละสิ่งแทรกแซงมีงานวิจัยเพียง 1 ฉบับที่รายงานผล อย่างไรก็ตามหากประเมินผลของยาหรือสิ่งแทรกแซงแต่ละคู่จากงานวิจัยรูปแบบ RCT ต้นฉบับ พบว่า N-acetylcysteine, Bicyclol และ Curcuma longa and Tinospora cordifolia formulation (ตำรับขมิ้นชันผสมบอระเพ็ด) เมื่อให้รวมกันกับยาวัณโรคในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ que เริ่มรักษา จะสามารถลดการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี RR ของ Bicyclol, N-acetylcysteine และ ยาตำรับขมิ้นชันผสมบอระเพ็ดเท่ากับ 0.58 (95%CI:0.39,0.86), 0.05 (95%CI:0.00, 0.74) และ 0.05 (95%CI:0.01,0.19) ตามลำดับ ภาพที่ 16

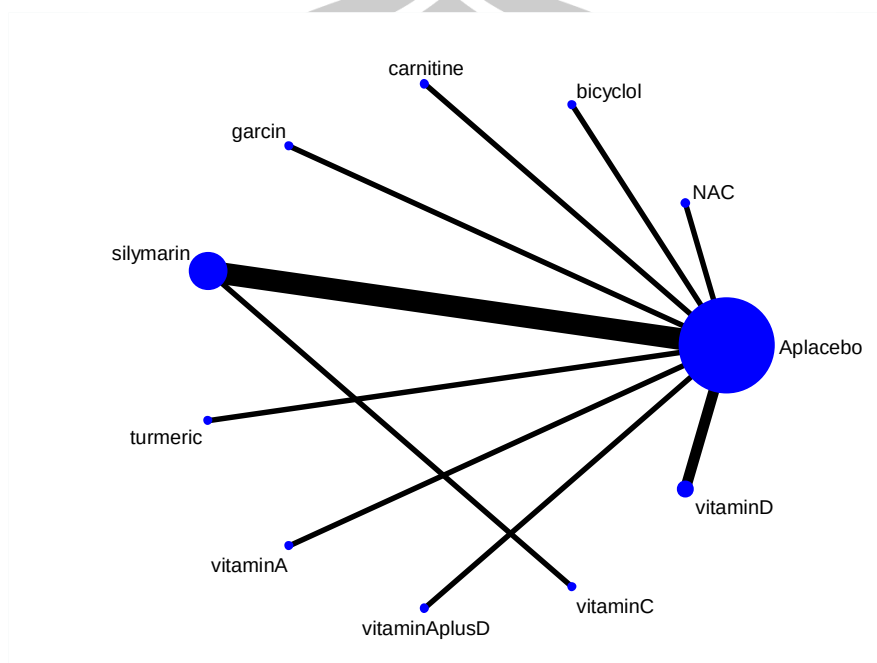


ภาพที่ 15 ผลการวิเคราะห์ห่อภิณของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาไวรัสโรคแต่ละชนิด
เปรียบเทียบกับยาหลอกรวมกับยาไวรัสโรคในกลุ่มควบคุม

ผลการวิเคราะห์ห่อภิณเครือข่าย (Network meta-analysis)

เนื่องจากการศึกษานี้สนใจผลการศึกษายาที่ใช้ในการป้องกันพิษต่อตับจากยาไวรัสโรคทั้งเป็นยาแผนปัจจุบันและยาสมุนไพรหลายชนิด ทำให้การรวบรวมผลงานวิจัยตามหลักการวิเคราะห์ห่อภิณแบบดั้งเดิมมีข้อจำกัด ข้อมูลบางส่วนไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ร่วมด้วยได้ การศึกษานี้จึงได้นำการวิเคราะห์ห่อภิณแบบเครือข่ายมาใช้ ซึ่งทำให้สามารถวิเคราะห์ผลของยาหลายชนิดได้ในเวลาเดียวกัน รวมถึงสามารถเปรียบเทียบผลการศึกษาและจัดลำดับประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิด ทำให้สามารถตัดสินใจเลือกยาไปประยุกต์ใช้ในการรักษาได้ง่ายขึ้น เมื่อนำข้อมูลงานวิจัยทั้ง 14 ฉบับ มาสร้างแผนภาพเครือข่ายการประเมินประสิทธิภาพของยาในการป้องกันพิษต่อตับจากยาไวรัสโรคสูตรมาตรฐานในผู้ป่วยรายใหม่ ทำให้มีจำนวนผู้ป่วยในเครือข่ายทั้งหมด 3,192 ราย มียาหรือสิ่งแทรกแทรกที่นำมา

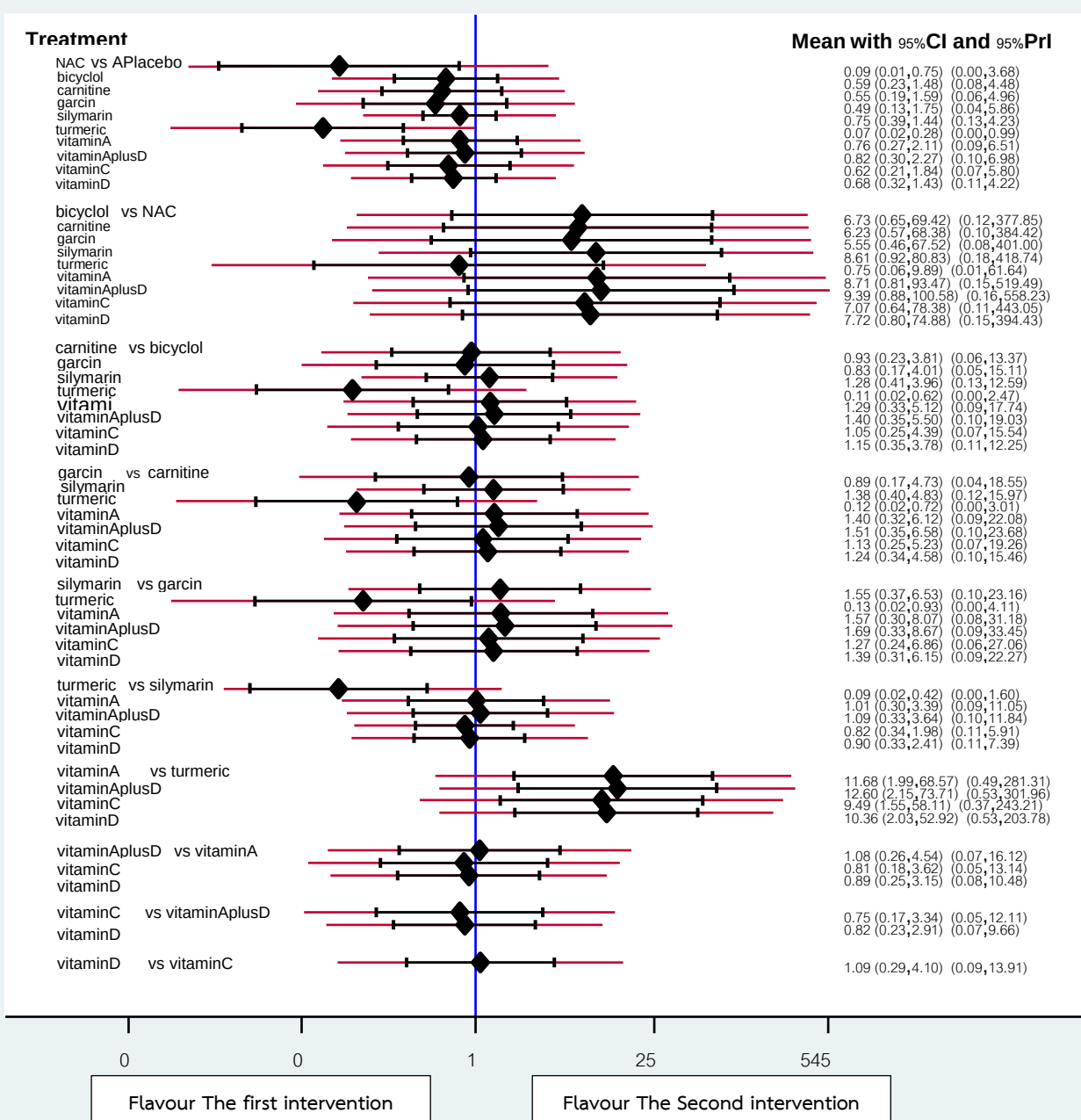
วิเคราะห์ทั้งหมด 10 ชนิด ได้แก่ NAC Bicyclol Carnitine Garcin Silymarin Turmeric (ตำรับ
ขมิ้นชันผสมบอระเพ็ด) วิตามินเอ วิตามินอีร่วมกับวิตามินดี วิตามินซี และวิตามินดี ดังแสดงใน
ภาพที่ 17



ภาพที่ 16 แผนภาพเครือข่ายการให้สิ่งแทรกแซงในงานวิจัย 14 ฉบับ
ที่ประเมินประสิทธิภาพของยาในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรคสูตรมาตรฐานในผู้ป่วยรายใหม่

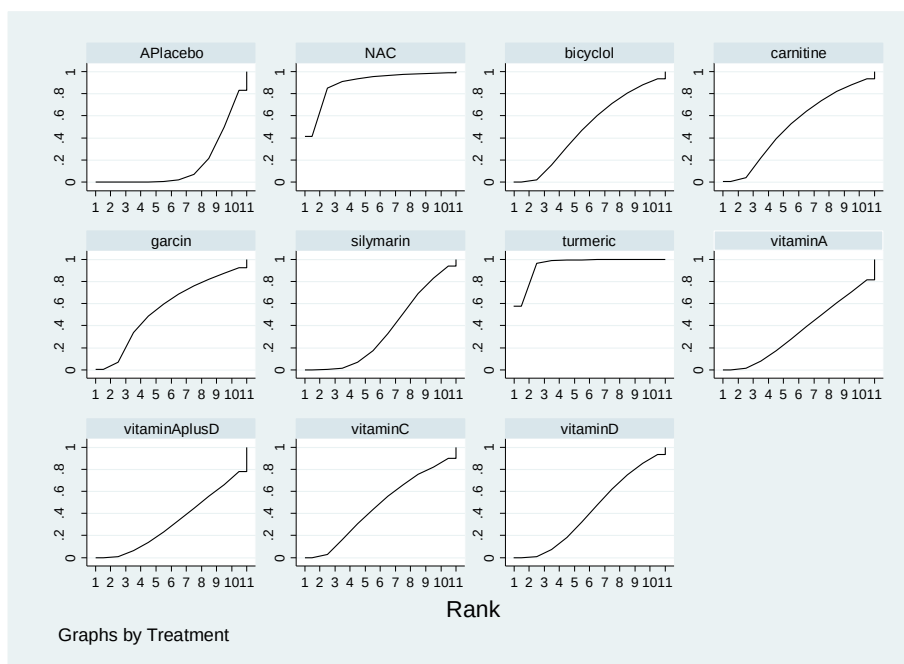
เมื่อประเมินความสอดคล้องของหลักฐานทางตรงและทางอ้อม (Global inconsistency test) พบว่าไม่มีหลักฐานบ่งชี้ถึงความไม่สอดคล้องกัน (Chi-square test =0.16, P=0.7122) ภาคผนวกตารางที่ 6 ซึ่งเป็นไปตามข้อตกลงในการประมาณผลของสิ่งแทรกแซงตามแนวทางการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย

ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายพบว่าการให้ยาตำรับขมิ้นชันผสมบอระเพ็ด และ N-acetylcysteine (NAC) ร่วมกับยาวัณโรคมีประสิทธิภาพในการลดการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาวัณโรค หรือกลุ่มที่ยาวัณโรคเดี่ยว ๆ ได้อย่างมีนัยสำคัญสถิติ ดังแสดงในภาพที่ 18 และ ภาคผนวกที่ 7 เมื่อพิจารณาผลการจัดลำดับความน่าจะเป็นของยาหรือ สิ่งแทรกแซงที่ดีที่สุดเมื่อประเมินด้วยพื้นที่ใต้กราฟ Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA) พบว่ายาดำรับขมิ้นชันผสมบอระเพ็ด เป็นยาที่มีโอกาสมีประสิทธิภาพดีที่สุดในการลดการ เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค ตามมาด้วย NAC Garcin และ L-Carnitine โดยมีค่า SUCRA เท่ากับ ร้อยละ 95.3, 89.8, 55.7 และ 52.0 ตามลำดับ ดังแสดงในภาพที่ 19 และภาคผนวกที่ 8



ภาพที่ 17 ผลการวิเคราะห์ห่อปริมาณเครือข่ายประสิทธิภาพของยาแต่ละตัว
ในการป้องกันพิษต่อตับจากยาไวรัสโรคสูตรมาตรฐานในผู้ป่วยรายใหม่

พจน บณ ทัต ชัย



ภาพที่ 18 แผนภาพแสดงพื้นที่ใต้กราฟ Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA) เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาแต่ละตัวในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวิธโรคสูตรมาตรฐานในผู้ป่วยรายใหม่

4.2.5 ประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของตับ (Changes in Liver Enzymes : ALT, AST, ALP and Tbil)

ผลจากการวิเคราะห์หลักฐานทางตรง (Direct evidence)

เมื่อประเมินผลด้านประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของตับ พบว่ามีงานวิจัย 4 ฉบับที่รายงานผลการใช้ Silymarin เปรียบเทียบกับยาหลอก (Placebo) ในผู้ป่วยจำนวน 532 ราย ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่า การใช้ Silymarin มีแนวโน้มช่วยลดการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของตับ ได้แก่ ALT ALP Tbil แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม พบว่าการใช้นี้ช่วยลดการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของ AST ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในสัปดาห์ที่ 4 และที่สิ้นสุดการศึกษา [SMD=-5.73, 95%CI (-10.40,-1.06), SMD = -5.21 ,95%CI (-9.92, -0.51) ตามลำดับ] โดยไม่มีหลักฐานความแตกต่างของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ ($I^2=0.0\%$, P-value=0.592 และ $I^2=0.0\%$, P-value=0.999 ตามลำดับ) ส่วนผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของงานวิจัย 2 ฉบับในผู้ป่วย 346 รายที่ประเมินผลของการใช้ VitaminD พบว่า เมื่อวิเคราะห์ที่สิ้นสุดของการศึกษา ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติในการลดลงของค่า AST, ALT และยังพบความแตกต่างของงานวิจัยในระดับสูง ($I^2=99.8\%$, P=0.00 และ $I^2=99.6\%$, P=0.00 ตามลำดับ) ส่วนงานวิจัยที่รายงานผลของยาที่ใช้ป้องกันพิษต่อตับคู่อื่น ๆ มีเพียง 1 ฉบับ จึงไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณได้

อย่างไรก็ตาม เมื่อประเมินผลของยาแต่ละคู่จากการศึกษารูปแบบ RCT ต้นฉบับ พบว่า NAC Livina และ VitaminA plus D สามารถลดการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของตับ ทั้ง ALT และ AST ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ALT [SMD= -36.56, 95%CI (-66.63, -6.49), SMD= -23.80, 95%CI (-28.64, -18.96), SMD= -1.70 95%CI (-3.30, -0.10) ตามลำดับ] และ AST [SMD = -29.90, 95%CI (-56.6, -3.19), SMD= -21.80 , 95%CI (-27.56, -16.04), SMD= -1.92 95%CI (-2.72, -1.12) ตามลำดับ] ดังภาคผนวกที่ 9

ผลการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis)

มีงานวิจัย NAC, Silymarin, Livina, VitaminD, VitaminA, VitaminAplusD จำนวน 8 ฉบับ ที่รายงานผลของยาต่อการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของตับ ได้แก่ AST, ALT, ALP และ Tbil ในอาสาสมัครจำนวน 2,629 ราย 2,629 ราย 2,269 ราย และ 1,498 รายตามลำดับ ผลการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย พบว่าที่จุดสิ้นสุดของการศึกษา (End of study) เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยาหลอกร่วมกับยารักษาแล้ว การให้ยาหรือสิ่งทดลองร่วมกับยารักษา ส่วนใหญ่ไม่พบว่ามีนัยสำคัญในการลดค่าการทำงานของ AST และ ALT ยกเว้นการให้ NAC, VitaminD และ Livina ร่วมกับยารักษา ที่พบว่ามีประสิทธิภาพในการลดค่า AST และ ALT ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในลำดับที่ 4 โดย Livina ยังมีผลในการลดค่าการทำงานของ ALP และ Tbil ที่จุดสิ้นสุดของการศึกษาอีกด้วย ดังแสดงในภาคผนวกที่ 10 และเมื่อพิจารณาโอกาสความน่าจะเป็นยาที่ดีที่สุดในการลดการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของตับจากพื้นที่ใต้กราฟ Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA) พบว่า NAC มีโอกาสที่จะเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดในการลดค่าการทำงานของ AST และ ALT มากที่สุดขณะที่ Livina มีโอกาสที่จะเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดในการลดค่าการทำงานของ ALP และ Tbil มากที่สุด ดังรายละเอียดในภาคผนวกที่ 11

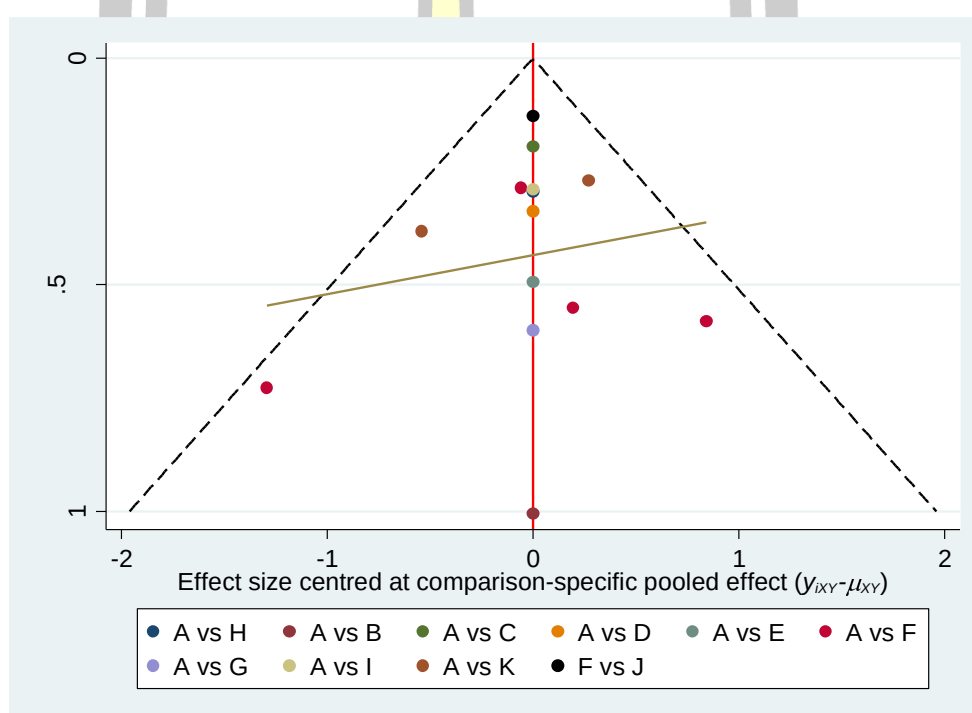
ผลการวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis)

ไม่สามารถวิเคราะห์ความไวของผลการศึกษาลึก โดยการตัดผลการศึกษามีคุณภาพต่ำออกจากจากการวิเคราะห์อภิมานได้ เนื่องจาก (1) จำนวนงานวิจัยที่คัดเข้าการศึกษามีจำนวนจำกัด และ (2) การศึกษาส่วนใหญ่จัดอยู่ในประเภทคุณภาพต่ำ (มีอคติสูงหรือมีความเสี่ยงที่จะมีอคติสูงหรือมีข้อสงสัยบางประการ) ดังนั้นจึงมีข้อมูลไม่เพียงพอในการวิเคราะห์อภิมาน จึงได้มีการตัดการศึกษาที่มีคุณภาพต่ำออกจากจากการวิเคราะห์ อย่างไรก็ตามเมื่อเปลี่ยนแบบจำลองการวิเคราะห์เป็นแบบจำลองคงที่ (Fixed effects model) ผลลัพธ์หลักที่ได้ คือ ผลของสูตรตำรับขมิ้นชันผสมบอระเพ็ด (Turmeric combine) ต่ออุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยารักษาโรคยังให้ผลสอดคล้องกับการ

วิเคราะห์หลัก คือ เป็นยาที่มีโอกาสการเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค

ผลการวิเคราะห์หอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias)

เมื่อวิเคราะห์หอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) โดยใช้ Adjusted funnel plot พบว่า ผลการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรคของยาที่นำมาทดสอบนั้น มีการกระจายของจุดบนกราฟอย่างสมมาตร แสดงถึงการไม่มีหลักฐานบ่งชี้หอคติจากการตีพิมพ์หรือผลของการศึกษาขนาดเล็ก (Small study effect) ดังแสดงในภาพที่ 20



ภาพที่ 19 Funnel plot แสดงผลประสิทธิภาพของยาแต่ละตัวในการป้องกันการพิษต่อตับจากยาวัณโรค สูตรมาตรฐานในผู้ป่วยรายใหม่

A: Placebo, B: NAC, C: bicyclol, D: Carnitine, E: Garcin, F: Silymarin, G: Turmeric, H: Vitamin, I: VitaminAplusD, J: VitaminC, K: VitaminD

อาการไม่พึงประสงค์จากยาใช้ยา (Adverse drug reaction; ADR)

จากงานวิจัยทั้งหมดจำนวน 14 ฉบับ มี 6 ฉบับที่รายงานเกี่ยวกับอาการข้างเคียงจากยา (1,3,5,6,8,11) ได้แก่ งานวิจัยที่ศึกษาผลของ Silymarin 4 ฉบับ (1,3,5,6) Carnitine 1 ฉบับ (8) และ Bicyclol 1 ฉบับ (11) โดยงานวิจัยข้างต้น รายงานการเกิดอาการข้างเคียงเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหารมากที่สุด (Gastrointestinal side effect) ได้แก่ Nausea/vomiting (1,3,5,6,8)

โดยอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เป็นอาการข้างเคียงที่ไม่รุนแรง สามารถบรรเทาอาการ หรือไม่
ต้องทำการรักษาใด ๆ (Minor adverse events) ทั้งนี้ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงจนทำให้ผู้ป่วย
ต้องหยุดยารักษาวัณโรค หรืออาการข้างเคียงที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต

นอกจากการเกิด Nausea/vomiting ที่พบมากที่สุดแล้ว งานวิจัยที่ประเมินผลการใช้
Silymarin ในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรค รายงานว่ามีอาการข้างเคียงอื่น ๆ ที่พบได้บ่อย
ได้แก่ Abdominal pain, Pruritus, Exanthema, Anorexia allergy, Blurry vision,
Leucopenia, Arthragia, Hearing loss และ Peripheral neuropathy (3,5) อย่างไรก็ตามอาการ
ข้างเคียงข้างต้นที่รายงานจากงานวิจัยเกือบทุกฉบับที่ประเมินผลการใช้ Silymarin พบว่า จำนวนการ
เกิดไม่แตกต่างกันระหว่างการให้ Silymarin กับ ยาหลอก (Placebo) (1,3,5) ยกเว้นการศึกษาของ
Gu และคณะ (2015) ที่รายงาน ว่า กลุ่มที่ใช้ Silymarin เกิด Anorexic ในสัปดาห์ที่ 4 และสัปดาห์ที่
8 ได้น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่ม Placebo (2.26% vs 8.46%; $P<0.01$), (0.78% vs
3.28%; $P<0.05$) และอุบัติการณ์การเกิด Nausea ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ในกลุ่มของ Silymarin
พบการเกิดน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่ม Placebo ส่วนงานวิจัยที่ประเมินผลการใช้
Carnitine รายงานว่า เกิด Mild nausea 3 ราย (2.6%) ซึ่งผู้ป่วยสามารถทนอาการข้างเคียงและดี
ขึ้นได้ใน 1 สัปดาห์ โดยไม่ต้องหยุดการรักษา (8) และงานวิจัยที่ประเมินผลการใช้ Bicyclol รายงาน
ว่าเกิด Discomfort มากที่สุด (11) คือจำนวน 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.4%รายในกลุ่มทดลอง
และจำนวน 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.6 % ในกลุ่มควบคุม



บทที่ 5

สรุปผล อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

ตอนที่ 1 การศึกษาเชิงวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลัง

5.1.1 สรุปผลการศึกษา

การศึกษาอุบัติการณ์ปัจจัยเสี่ยงแนวทางการรักษาและผลการรักษาสำหรับผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับวัณโรคสูตรมาตรฐานทั้งแผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของโรคพยาบาลมหาสารคาม ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 จนถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2562 จากการศึกษาที่มีผู้ร่วมในการศึกษาทั้งหมด 346 ราย ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดภาวะตับอักเสบหลังเริ่มรักษาด้วยยาวัณโรคจำนวน 50 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.45 โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยนอกจำนวน 13 ราย และผู้ป่วยในจำนวน 37 ราย จะพบว่าจากผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อดับจากยาวัณโรคทั้งหมดนั้น มากถึงร้อยละ 74 เป็นแผนกผู้ป่วยใน เมื่อเทียบกับแผนกผู้ป่วยนอกที่เกิดเพียงร้อยละ 36 และเมื่อแบ่งตามชนิดวัณโรค พบว่าผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคในปอดมีรายงานการเกิดพิษต่อดับจากยาวัณโรคจำนวน 32 รายจาก 50 ราย คิดเป็นร้อยละ 64 ซึ่งมากกว่าวัณโรคนอกปอด

ปัจจัยเสี่ยงจากผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรและการเกิดพิษต่อดับในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ใช้ยาวัณโรคสูตรมาตรฐาน พบว่า ภาวะทุพโภชนาการ การมีโรคร่วม และดื่มแอลกอฮอล์ เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดพิษต่อดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อดับ 6.705 เท่า, 2.427 เท่า และ 4.244 เท่า ระยะเวลาในการเกิดพิษต่อดับของการเริ่มใช้ยาวัณโรคในการศึกษานี้มีค่าระหว่าง 2-84 วัน เฉลี่ย 17.16 ± 13.34 วัน โดยพบการเกิดตับอักเสบมากในช่วงเดือนแรก และเดือนที่ 2 ของการรักษา โดยภายหลังการหยุดยา ค่าการทำงานของตับกลับมาเป็นปกติมีค่าระหว่าง 3-43 วัน (เฉลี่ยอยู่ที่ 16.58 ± 1.98 วัน) เมื่อประเมินโดยใช้ R-ratio ที่ใช้การแบ่งรูปแบบลักษณะการเกิดพิษต่อดับ ซึ่งแบ่งรูปแบบความเป็นพิษต่อดับได้ 3 กลุ่ม พบการทำลายเซลล์ตับ ในรูปแบบที่มีการคั่งของน้ำดี (Cholestatic pattern) ($R < 2$) มากที่สุด ร้อยละ 44 รองลงมาคือ เป็นพิษที่เซลล์ตับ (Hepatocellular pattern) ($R > 5$) ร้อยละ 30 และ เป็นพิษแบบผสม (Mixed pattern) ($R = 2-5$) ร้อยละ 26 ยาที่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบมากที่สุดคือ Pyrazinamide รองลงมาคือ Rifampicin

เมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะตับอักเสบจากยาวัณโรค พบ 49 ราย คิดเป็นร้อยละ 98 ที่แพทย์ทำการหยุดยาสูตรมาตรฐานเดิม โดยทุกรายมีการให้ยาสูตรอื่นทดแทนขณะที่รอค่าการทำงานของตับกลับเข้าสู่ภาวะปกติ หรือเมื่อ AST/ALT ลดลงจน < 2 เท่าของค่าปกติ และ Total bilirubin ลดลงจาก < 1.5 mg/dL โดยสูตรยาที่ให้มีความหลากหลายตามอาการ และค่าทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย

แต่ละราย ทุกรายมีการให้ Ethambutol ต่อและเพิ่มยาในกลุ่มของ Aminoglycosides Fluoroquinolones เข้ามา เช่น สูตร EOS, ELA, ELS ที่แพทย์สั่งใช้เป็น 3 อันดับแรก 11 รายจากทั้งหมด มีการเรียงลำดับการ Rechallenge เริ่มที่การให้ยา Isoniazid เป็นตัวแรกทุกราย และตามด้วยยา Rifampicin หรือ Pyrazinamide ตามความเสี่ยงของชนิดการพิษต่อดับ และเกือบทุกรายจะเริ่มจากขนาดยาปกติ ซึ่งแนวทางนี้สอดคล้องกับแนวทางองค์การอนามัยโลก(WHO) และแนวทางการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคในประเทศไทย 2561 โดยระยะห่างในการ Rechallenge ยาแต่ละตัวนั้นอยู่ที่ 7-15 วัน เฉลี่ยคือ 9.58 วัน โดยทุกรายมีการตรวจค่าการทำงานของตับก่อนและหลังการทดลองให้ยาวัณโรคตัวถัดไป และระยะเวลาในการติดตามหลัง Rechallenge คือ 7-15 วัน เฉลี่ยคือ 9.7 วัน (59)

เมื่อมีการเกิดตับอักเสบจากยาวัณโรคที่คาดว่าจะป็นสาเหตุ พบว่าสูตรยาที่ผู้ป่วยได้รับมีความหลากหลายสูตร โดยในการศึกษานี้เลือกสูตรยาตามชนิดของการเกิดพิษต่อดับ ผู้ป่วยที่มีการเลือกใช้สูตรยา วัณโรคหลังจากการเกิดตับอักเสบ (Finally regimen) ได้มีจำนวน 31 ราย โดยจำนวน 26 ราย แพทย์มีการเลือกใช้สูตรยาที่มียาที่มีผลต่อการทำงานของตับ 2 ชนิด เช่น IREL IRE IEZL IZEO เป็นต้น และ 4 ราย เลือกให้สูตรยาที่มียาที่มีผลต่อการทำงานของตับ 1 ชนิด เช่น IEL ELA IELO โดยทั้งหมดมีการยืดระยะเวลาการให้ยาวัณโรคนานกว่าสูตรยาวัณโรคมาตรฐานระยะสั้นที่ให้ยาทั้งหมด 6 เดือน ทั้งนี้ขึ้นกับระดับความรุนแรงของโรคตับของผู้ป่วย จากผลวิจัยพบว่าเมื่อผู้ป่วยมีภาวะตับอักเสบจากยาวัณโรคเกิดขึ้น จะทำให้เพิ่มอัตราการตาย หรือทำให้ไม่บรรลุผลการรักษา ซึ่งในงานวิจัยพบว่ามีผู้ป่วยเพียง 13 รายจาก 50 ราย คิดเป็นร้อยละ 26 ที่รักษาหายจากวัณโรค (Cure) โดยจากข้อมูลแพทย์ไม่ได้ระบุว่าเกิดการเกิดพิษต่อดับจากยาวัณโรคเป็นสาเหตุหลักที่ส่งผลทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต แต่น่าจะเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลนานขึ้น และเพิ่มความรุนแรงในการรักษาของผู้ป่วย

5.1.2 อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้มีผู้ร่วมในการศึกษาทั้งหมด 346 ราย ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดภาวะตับอักเสบหลังเริ่มรักษาด้วยยาวัณโรคจำนวน 50 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.45 พบว่าอุบัติการณ์จากการศึกษานี้มีค่าการรายงานที่สูงกว่าการศึกษาอื่นๆที่รายงานอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อดับในประเทศไทยที่ผ่านมา มีค่าการรายงานตั้งแต่ ร้อยละ 0.63 -9.19 เฉลี่ยร้อยละ 4.79 (17-20) โดยการศึกษาที่มีการเก็บข้อมูลไปข้างหน้า คือการศึกษาของวิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์และคณะ (2004) และการศึกษาของภาณุมาศ ภูมาศ (2009) มีค่าการรายงานอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อดับร้อยละ 4.5 และ 4.83 ตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ การศึกษาของสาริณีย์ กฤตยานันต์ และคณะ(2002) ซึ่งมีรูปแบบการศึกษาที่คล้ายคลึงกัน คือ งานวิจัยเชิงวิเคราะห์ย้อนหลัง เก็บข้อมูลจากแฟ้มประวัติ ผู้ป่วยที่เป็น

วัณโรคทุกรายที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวน 664 ราย พบว่าผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค 61 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.19 ซึ่งมีค่าการรายงานอุบัติการณ์ที่ใกล้เคียงกับการศึกษานี้มากที่สุด เมื่อวิเคราะห์จำนวนอุบัติการณ์ที่แตกต่างกันของแต่ละการศึกษาแล้ว อาจเกิดจากรูปแบบของการศึกษา คือ การเก็บข้อมูลย้อนหลังในโรงพยาบาลนั้น จะทำให้ได้ผู้เข้าร่วมการศึกษเป็นจำนวนมากกว่าการเก็บข้อมูลไปข้างหน้า พบการศึกษาของสารินีย์ กฤตยานันต์ และคณะ(2002) ใช้เวลาในการเก็บข้อมูล 3 ปีย้อนหลัง มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 664 รายจากจำนวนผู้ป่วยวัณโรคทั้งหมด 1,062 ราย โดยเก็บข้อมูลจากแฟ้มประวัติของผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคทุกรายที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ซึ่งรูปแบบการศึกษานี้ผู้วิจัยมีเวลาในการค้นหาผู้ป่วยได้มากขึ้น ไม่ตกหล่น โดยสามารถค้นหาจากเวชระเบียน หรือใช้โปรแกรมในโรงพยาบาลในการเข้าถึงผู้ป่วยทุกคนที่รักษาวัณโรค เนื่องจากโรงพยาบาลบางแห่งยังไม่มีระบบลงทะเบียนผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ ทุกแผนกสามารถตรวจรักษาวัณโรคโดยไม่ผ่านคลินิกวัณโรค ไม่จำเป็นต้องเริ่มยาที่แผนกอายุรกรรม ทำให้ข้อมูลของผู้ป่วยที่เริ่มรักษาวัณโรคในโรงพยาบาลอาจจะไม่ครบถ้วนหากเก็บข้อมูลไปข้างหน้า ทำให้ขาดการรายงานจำนวนผู้ป่วยที่แท้จริง และเป็นการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้น่าจะมีอาการทางคลินิก โรคร่วมที่มากกว่าผู้ป่วยนอก ซึ่งอาจจะเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้จำนวนการรายงานอุบัติการณ์สูงกว่าการศึกษาอื่นๆ ซึ่งคล้ายคลึงกับงานวิจัยนี้ ที่ส่วนมากผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบจากยาวัณโรคนั้นมักพบในผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาล จากการรายงานจะพบว่าอุบัติการณ์การเกิดตับอักเสบในประเทศไทยยังคงเพิ่มสูงขึ้น แม้ว่าปัจจุบันเทคโนโลยีทางการแพทย์จะพัฒนาไปมาก ดังนั้นในการบริหารจัดการผู้ป่วยควรเพิ่มการให้ความรู้เรื่องยาและอาการข้างเคียงจากยาให้มากขึ้น รวมถึงติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในช่วงเข้มข้นของการรักษาด้วยยาวัณโรค เพื่อลดความรุนแรงในการรักษาหากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางยา ผู้ป่วยจะสามารถหยุดยาและรักษาได้ทันทั่วทั้ง

และเมื่อเปรียบเทียบในต่างประเทศมีอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับในต่างประเทศ ซึ่งรายงานอุบัติการณ์อยู่ระหว่างร้อยละ 0.63 ถึง 36.7 ค่าเฉลี่ยร้อยละ 13.71 โดยส่วนใหญ่ค่าการรายงานอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจะอยู่ในช่วงระหว่างร้อยละ 8-10 ซึ่งใกล้เคียงกับการรายงานค่าอุบัติการณ์ในการศึกษานี้ รูปแบบการวิจัยในต่างประเทศมีหลากหลายออกไป โดยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาไปข้างหน้า แต่เมื่อพิจารณา ถึงค่าอุบัติการณ์การรายงานเกี่ยวกับการเกิดพิษต่อตับแต่ละฉบับพบว่า การคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานั้นมีความแตกต่างกันมาก เช่น การศึกษาของการศึกษาของ Lima Mde F และคณะ(2012) ศึกษาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อจากยาวัณโรคอยู่แล้ว ดังนั้นจึงอาจส่งผลต่อค่าการรายงานอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อตับสูงมากขึ้นถึงร้อยละ 37.67 การศึกษาของ Surendra K และคณะ (2010) ไม่ได้ทดลองในผู้ป่วยรายใหม่ แต่เป็นการทดลองให้ยาวัณโรคซ้ำอีกในผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค มาสุมเพื่อรับยา IRZE อีกครั้ง จึงทำให้มีรายงานการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคคิดเป็นร้อยละ

10.9 ซึ่งคล้ายกับการศึกษาของ K.Tahao lu และคณะ(2001) ที่มีการทดลองการให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบจากการให้ยาในครั้งแรก โดยพบว่าอุบัติการณ์ในการการเกิดพิษต่อดับถึง 24% เมื่อให้ Full dose retreatment ส่วนการศึกษาที่มีการคัดผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงออกก่อนทำการรักษา เช่น การศึกษาของ Wond wossen Abera และคณะ (2015) ที่ศึกษาถึงอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงการเกิดพิษต่อดับในประชากรชาวเอธิโอเปีย และการศึกษาของ Rajani Shakya และคณะ(2004) ศึกษาการเกิดพิษต่อดับของผู้ป่วยคลินิกวัณโรคในเนปาล โดยทั้งสองการศึกษามีการคัดผู้ป่วยที่มีไวรัสตับอักเสบ และติดเชื้อ HIV ออกจากการศึกษา พบอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อดับจากยาวัณโรคร้อยละ 8 ซึ่งมีค่าการรายงานที่น้อยกว่าการนำผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเข้าร่วมการศึกษาอย่างเห็นได้ชัดเจน เนื่องจากในการศึกษานี้ไม่ได้มีการคัดผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อดับออก เช่น ผู้ป่วย HIV ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์ หรือใช้ยาที่มีพิษต่อดับร่วมด้วย ทำให้อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อดับสูงขึ้นสอดคล้องกับข้อมูลการรายงานของการศึกษาที่ผ่านมา

ด้านปัจจัยเสี่ยงพบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการคือ ผู้ป่วยที่ดูลักษณะผอมมาก ตามองค์การอนามัยโลก (WHO) พิจารณาจาก BMI < 18.5 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร หรือมีระดับ albumin ในเลือดน้อยกว่า 3.5 กรัม/เดซิลิตร จะมีความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อดับจากยาวัณโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Shakya R และคณะ(2004) J Singh และคณะ (1995) และการศึกษาของสาริณีย์ กฤตยานันต์ และคณะ(2002) และปัจจัยเสี่ยงจากการดื่มแอลกอฮอล์ที่สอดคล้องกับการศึกษาของ Wond wossen Abera และคณะ(2015) และกฎหมายศ(2009) ส่วนผู้ป่วยที่มีโรคร่วมนั้น ปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นน่าจะมาจากสาเหตุอาการทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีหลายโรคประจำตัว รวมถึงการได้รับยารักษาโรคร่วมที่มีพิษต่อดับหรือยาที่มีอันตรกิริยาต่อยาวัณโรคร่วมด้วย สอดคล้องกับข้อมูลในการศึกษานี้ ที่มีจำนวนผู้ป่วยที่มีโรคร่วม คือโรคเอดส์ และเบาหวานเป็นจำนวนมากในการศึกษา ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มีการใช้ยาที่มีพิษต่อดับ ยาที่เกิดอันตรกิริยาต่อยาวัณโรค มีค่าการทำงานของตับและไตที่ไม่ดี

ระยะเวลาในการเกิดพิษต่อดับสอดคล้องกับหลายๆการศึกษาที่ผ่านมา ช่วงระยะเวลาในการเกิดพิษต่อดับมักเกิดในช่วงเดือนแรกของการเริ่มยาวัณโรค โดยพบการศึกษาของ Lima Mde F และคณะ(2012) พบว่ามากกว่า 80% จะเกิดภายใน 29 วันแรกของการรักษา Wond wossen Abera และคณะ(2015) ระยะเวลาจากการเริ่มให้ยาจนถึงการเกิดพิษต่อดับ คือ 13–58 วัน (เฉลี่ย 26 วัน) Rajani Shakya และคณะ(2004) 12–60 วัน (เฉลี่ยอยู่ที่ 28 วัน) J Singh และคณะ(1995) อยู่ในช่วงระหว่าง 3 - 135 วัน โดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 29.1 ± 27.6 วัน Surendra K และคณะ(2010) ระยะเวลาในการเกิดเฉลี่ยที่ 23 วัน (14–44 วัน) และยังสอดคล้องกับการศึกษาในประเทศไทยของ สาริณีย์ กฤตยานันต์และคณะ และคณะ(2002) มีระยะเวลาในการเกิดพิษต่อดับ 20.92 ± 18.51 วัน (เฉลี่ย 22 วัน) การศึกษาของวิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์ (2004) ผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงแทบทั้งหมด (55 ใน 58 คน)

จะเกิดใน 2 สัปดาห์แรกของการรักษา ผู้ป่วย 9 คนมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน 1-2 สัปดาห์หลังการเริ่มการรักษาวัณโรค แต่ก็มีการศึกษาของ และภานุมาศ ภูมาศ (2009) ที่รายงานระยะเวลาเฉลี่ยที่เกิดดับอักเสบหลังเดือนแรกของการเริ่มยา คือ 38 ± 23 (7-71 วัน) มี 6 รายเกิดขึ้นในเดือนที่ 2 คิดเป็นร้อยละ 85 และอีก 1 รายเกิดหลังให้ยาไปแล้ว 2 เดือน (71 วัน) ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการเกิดพิษต่อดับจากยาวัณโรคจะเริ่มเกิดในช่วงระยะเข้มข้น (Intensive phase) 2 เดือนแรกของการรักษา โดยมีรายงานการเกิดมากในช่วงเดือนแรก จึงควรมีการติดตามค่าการทำงานของตับในช่วง อย่างใกล้ชิด

ภายหลังการหยุดยา ค่าการทำงานของตับกลับมาเป็นปกติ มีค่าเฉลี่ย 16.59 ± 11.54 วัน (3-53 วัน) มี 1 ราย เป็นแผนกผู้ป่วยนอก ที่ไม่ได้หยุดยาวัณโรคแม้มีภาวะดับอักเสบ แพทย์ได้ให้ยาสูตรมาตรฐานเดิมต่อและติดตามค่าการทำงานของตับ โดยระยะเวลาที่การทำงานของตับกลับมาปกติอยู่ที่ 33 วัน ผลการศึกษานั้นมีระยะเวลาใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา โดยจะมีระยะเวลาค่าการทำงานของตับกลับมาเป็นปกติในช่วงสัปดาห์ที่ 2 -3 หลังการหยุดยา พบการศึกษาสาริณี กฤติยานันต์และคณะ และคณะ(2002) ระยะเวลาที่ค่าการทำงานของตับกลับเป็นปกติหลังจากหยุดใช้ยาต้านวัณโรค มีค่าเฉลี่ย 18.7 ± 14.1 วัน (17-54 วัน) ขณะที่ผู้ป่วยซึ่งไม่มีการหยุดยามีระยะเวลาเฉลี่ยสูงกว่าเป็น 44.8 ± 50.3 วัน Wond wossen Abera และคณะ(2015) พบค่าการทำงานของตับกลับมาเป็นปกติภายใน 21 วัน (เฉลี่ยอยู่ที่ 20 วัน), Surendra K และคณะ(2010) มีระยะเวลาเฉลี่ยของค่าการทำงานของตับกลับมาสู่ภาวะปกติหลังหยุดยาที่ 18 วัน (14-28 วัน) K. Tahao lu และคณะ(2000) มีระยะเวลาค่าการทำงานของตับกลับมาสู่ภาวะปกติหลังหยุดยาเฉลี่ยอยู่ที่ 18.71 ± 11.36 วัน (4- 58 วัน) Shakya R และคณะ (2005) ช่วงเฉลี่ยเวลาระหว่างการหยุดยาหลังเกิดพิษต่อดับจนถึงค่าตับปกติเฉลี่ยอยู่ที่ 17.5 ± 4.041 วัน (14-21) วัน ซึ่งจากงานวิจัยทั้งหมดที่ผ่านมาจะพบว่าหากพบว่าเกิดภาวะพิษต่อดับจากยาวัณโรคแล้วมีการหยุดยาวัณโรคได้เร็ว จะทำให้ผู้ป่วยมีค่าการทำงานของตับกลับมาเป็นปกติได้เร็วกว่าการให้ยาวัณโรคต่อไปโดยไม่มีการหยุดยา

การ Rechallenge เริ่มที่การให้ยา Isoniazid เป็นตัวแรกทุกราย และตามด้วยยา Rifampicin หรือ Pyrazinamide ตามความเสี่ยงของชนิดการพิษต่อดับ และเกือบทุกรายจะเริ่มจากขนาดยาปกติ ซึ่งแนวทางนี้สอดคล้องกับแนวทางองค์การอนามัยโลก (WHO) และ แนวทางการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคในประเทศไทย 2561 ที่ให้เริ่ม rechallenge ยาทีละตัวในขนาดปกติได้เลย โดยในการศึกษานี้มีเพียง 1 รายที่เริ่มยาในขนาดต่ำแล้วค่อยๆเพิ่มขนาดของการให้ยา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Rajani Shakya และคณะ(2004) ที่กล่าวว่าหลังจากที่ค่าการทำงานของตับปกติ จะมีการเริ่มยาใหม่อีกครั้ง จะเริ่มยาในขนาดต่ำ หากไม่มีปัญหาที่สามารถเพิ่มขนาดยาทั้งหมดได้ตามขนาดมาตรฐานที่ควรได้รับ

แนวทางการเลือกใช้ยาหลังการเกิดตับอักเสบในการศึกษานี้สอดคล้องตามแนวทางการควบคุม วัณโรคแห่งประเทศไทย พ.ศ.2561 ที่แนะนำว่า ผู้ที่มีอาการแสดงของโรคตับเรื้อรัง และระดับ ALT ในเลือด >3 เท่าของค่าปกติ ควรเลือกสูตรยาที่มีผลต่อการทำงานของตับน้อยลง ทั้งนี้ขึ้นกับระดับความรุนแรงของโรคตับของผู้ป่วย ซึ่งจากผลการศึกษาพบว่าแพทย์จะพิจารณาให้ยาลดน้อย 3 ตัวในการรักษาวัณโรคในระยะเข้มข้นของการรักษา (Intensive phase) สอดคล้องกับการศึกษาของ M.Zierski และคณะ (1980) ที่ให้สูตร 6IRE,2HRE/H2R2, 2IRE/H1R1E1, 2IRE/H2R2E2, HRSZ/H2R2 และการศึกษาของภานุมาศ ภูมาศ(2552) HRZE, HRE, 2HRE/7HR ไม่พบการให้ Pyrazinamide ซ้ำอีกในการศึกษานี้ และแม้การศึกษาส่วนใหญ่จะหลีกเลี่ยงการใช้ Pyrazinamide ร่วมด้วยในสูตร แต่ในการศึกษานี้พบว่าสามารถนำ Pyrazinamide กลับมาใช้อีกครั้งได้ โดยผู้ป่วยไม่เกิดตับอักเสบและสามารถหายจากวัณโรคได้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Rajani Shakya และคณะ(2004) ที่กล่าวว่าสามารถใช้ยาสูตรมาตรฐาน HRZE ได้โดยไม่ทำให้เกิดตับอักเสบในผู้ป่วย โดยสรุปคือ การเลือกให้ยาตัวใดนั้นขึ้นอยู่กับชนิดของการเกิดพิษต่อดับ แต่จะเลี่ยงการใช้ยาที่พบว่าทำให้เกิดพิษต่อดับมากที่สุดคือ Pyrazinamide และ Rifampicin

จากผลวิจัยพบว่าเมื่อผู้ป่วยมีภาวะตับอักเสบจากยาวัณโรคเกิดขึ้น จะทำให้เพิ่มอัตราการตายหรือทำให้ไม่บรรลุผลการรักษา ซึ่งในงานวิจัยพบว่ามีผู้ป่วยเพียง 13 รายจาก 50 ราย ที่รักษาหายจากวัณโรค (Cure) ส่วนอีก 5 รายรักษาครบกำหนด ไม่มีหลักฐานว่าล้มเหลว ตรวจเสมหะไม่พบเชื้ออย่างน้อย 1 ครั้ง แต่ยังขาดผลการตรวจเสมหะในเดือนสุดท้าย ซึ่งก็ยังมีจำนวนน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ติดตามไม่ได้ ขาดนัดไป (Loss follow up) และผู้ป่วยที่เสียชีวิต (Death) โดยจากข้อมูลแพทย์ไม่ได้ระบุว่าเกิดการเกิดพิษต่อดับจากยาวัณโรคเป็นสาเหตุหลักที่ส่งผลทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต แต่น่าจะเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลนานขึ้น และเพิ่มความรุนแรงในการรักษาของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามพบว่าอัตราการเสียชีวิตในการศึกษานี้นั้นพบมากถึง (Death) 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 16 ซึ่งสูงกว่าการรายงานอัตราการเสียชีวิตเฉลี่ยระหว่างทำการรักษาวัณโรคของกรมควบคุมวัณโรคประเทศไทยปี พ.ศ.2562 ที่รายงานร้อยละ 8.2

สอดคล้องกับรายงานจากองค์การอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ.2535 ที่พบผู้ป่วยเสียชีวิตจากการใช้ยา Isoniazid สูงถึง 23 รายต่อผู้ป่วย 100,000 ราย และหากได้รับยา Isoniazid ร่วมกับ Rifampicin อุบัติการณ์เกิดพิษต่อดับจะเพิ่มขึ้นเป็น 2.6 เท่า (60) ภาวะพิษต่อดับจากยาวัณโรคมีความรุนแรงได้ตั้งแต่ระดับเล็กน้อยจนถึงขั้นตับวายเฉียบพลันและเสียชีวิต ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาของ K.Tahao lu และคณะ(2000) ที่ทำการทดลองการให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบจากการให้ยาในครั้งแรกพบว่าหลังการเกิดพิษต่อดับจากยาวัณโรคแล้วไม่มีรายงานการเสียชีวิต ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดสามารถรักษาจนครบได้ รวมถึงการศึกษาของ Surendra K และคณะ

(2010) Shakya R และคณะ (2005) และ ภาณุมาศ ภูมาศ (2009) ที่รายงานว่าผู้ป่วยสามารถกลับมาใช้ยาวัณโรคในการรักษาได้อีกครั้งโดยที่ไม่เกิดดื้ออีกเสบอีกรอบ และไม่มีรายงานการเสียชีวิต

แม้ว่าผลการวิจัยจะมีความการรายงานอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคที่แตกต่างกัน แต่ก็เป็นการข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุดที่เกิดจากยาวัณโรค โดยความรุนแรงนั้นอาจไม่ได้เป็นสาเหตุโดยตรงที่ ทำให้ผู้ป่วยวัณโรคเสียชีวิต ดังนั้นแม้ว่าการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคจะรุนแรงหรือไม่ แพทย์ผู้รักษาจำเป็น ที่ต้องป้องกันและรักษาเมื่อเกิดภาวะพิษต่อตับเพื่อให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัยตลอดระยะเวลาการรักษาวัณโรค

5.1.3 ข้อจำกัดของงานวิจัย

การศึกษานี้เป็นรูปแบบการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective cohort study) จึงทำให้มีข้อจำกัดในการศึกษาในเรื่องปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค ได้แก่ การได้ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงที่ไม่ละเอียดและไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ เนื่องจากการไม่มีการซักประวัติการใช้สมุนไพรหรือชนิดของยาสมุนไพรที่ใช้ร่วม ไม่มีการตรวจไวรัสตับอักเสบบี เชื้อเอชไอวี และค่าการทำงานของไตก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาวัณโรคในผู้ป่วยจำนวนมาก ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิดพิษต่อตับ ทำให้ไม่สามารถนำปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้มาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ รวมถึงในการศึกษารั้งนี้ไม่มีรายละเอียดเกี่ยวกับปริมาณของจำนวนมวนต่อการสูบบุหรี่ ปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์ ระยะเวลาการได้รับยาที่มีพิษต่อตับ หรือระยะเวลาที่ได้รับยาที่เกิดอันตรกริยากับยาวัณโรค ซึ่งปริมาณการได้รับปัจจัยเสี่ยงมากน้อยนั้น ย่อมมีผลต่อการเกิดดื้ออีกเสบที่ต่างกัน อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ผู้วิจัยสามารถค้นหาจำนวนผู้ป่วยวัณโรคได้ครบถ้วนทุกราย โดยใช้วิธีการสืบค้นจากเวชระเบียน และฐานข้อมูลในโรงพยาบาล เพื่อเข้าถึงผู้ป่วยทุกคนที่รักษาด้วยยาวัณโรค เนื่องด้วยโรงพยาบาลยังไม่มีระบบลงทะเบียนผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ ทุกแผนกสามารถตรวจรักษาวัณโรคโดยไม่ผ่านคลินิกวัณโรค โดยไม่จำเป็นต้องเริ่มยาที่แผนกอายุรกรรม ทำให้ข้อมูลของผู้ป่วยที่เริ่มรักษาวัณโรคในโรงพยาบาลอาจจะไม่ครบถ้วนหากเก็บข้อมูลไปข้างหน้า ซึ่งจะทำให้ไม่ได้จำนวนผู้ป่วยที่รักษาทั้งหมดอย่างแท้จริง

นอกจากนี้ ในการศึกษาเก็บข้อมูลที่ครบถ้วนทั้งผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยในนั้น จะมีอาการทางคลินิกและโรคประจำตัวร่วมที่มากกว่าผู้ป่วยนอก ซึ่งอาจจะเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้จำนวน การรายงานอุบัติการณ์สูงกว่าการศึกษาอื่นๆ สอดคล้องกับผลงานวิจัยนี้ที่ส่วนมากผู้ป่วยที่พบดื้ออีกเสบจาก ยาวัณโรคนั้นมักพบในผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่า และเนื่องด้วยโรงพยาบาลที่เก็บข้อมูลนั้นเป็นโรงพยาบาลที่มีแพทย์เฉพาะด้านและนักศึกษาแพทย์ ทำให้พบจำนวนผู้ป่วยวัณโรคเป็นจำนวนมาก และวัณโรคหลากหลายชนิด รวมถึงความแตกต่างของการดูแลผู้ป่วยวัณโรคของแพทย์แต่ละแผนก ซึ่งข้อมูลเหล่านี้จะสามารถนำไปกำหนดเป็นแนวทางการปฏิบัติเดียวกันในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคต่อไป

5.1.4 ข้อเสนอแนะของงานวิจัย

หากต้องการที่จะศึกษาอุบัติการณ์ในการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคในโรงพยาบาล ควรมีการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลร่วมด้วย เนื่องจากผลการศึกษพบจำนวนผู้ป่วยในเกิดภาวะพิษต่อตับมากกว่าผู้ป่วยนอก สาเหตุอาจเนื่องจากมีภาวะโรคร่วม อาการแสดงทางคลินิก ความรุนแรงของโรคที่มากกว่า รวมถึงควรมีการเก็บข้อมูลการรักษาวัณโรคในแผนกอื่นๆ นอกเหนือจากคลินิกอายุรกรรมและคลินิกวัณโรค ซึ่งส่วนใหญ่มักเป็นผู้ป่วยวัณโรคนอกปอดจะทำให้พบปัจจัยที่เป็นสาเหตุในการเกิดตับอักเสบที่ต่างกันได้ เช่น ยาที่ใช้ร่วมที่เกิดอันตรกริยา โรคร่วมที่แตกต่างกัน รวมถึงแนวทางการรักษาของแพทย์แต่ละแผนก เช่น การตรวจหาค่าการทำงานของตับก่อนการรักษา ระยะเวลาการนัดผู้ป่วยเพื่อติดตามหลังการเริ่มยาวัณโรคใหม่ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้อาจเป็นสาเหตุที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบจากยาวัณโรคได้

ในการศึกษาปัจจัยเสี่ยงควรเพิ่มรายละเอียดในการเก็บข้อมูลให้ครบถ้วนสมบูรณ์มากขึ้น เช่น ระยะเวลาหรือปริมาณที่มีการใช้ยาที่เกิดพิษต่อตับร่วมกับยาวัณโรค ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ซึ่งข้อมูลเหล่านี้จะสามารถเก็บได้ละเอียดมากขึ้น หากทำการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า และควรมีการศึกษาด้านพันธุศาสตร์ร่วมด้วย เนื่องจากพบการศึกษาที่รายงานเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของยีนและเชื้อชาติว่ามีผลต่อการเกิดพิษต่อตับได้ และผลจากงานวิจัยในครั้งนี้ทำให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย คือ ภาวะทุพโภชนาการ มีโรคร่วม และดื่มแอลกอฮอล์นั้น มีโอกาสที่จะเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคได้ ดังนั้นข้อมูลเหล่านี้สามารถนำไปคัดกรองผู้ป่วยที่จะเริ่มยาวัณโรค เพื่อให้สามารถติดตาม เช่น การนัด F/U ผู้ป่วยให้ถี่ขึ้น การให้ความรู้ในเรื่องอาการข้างเคียง และปัจจัยเสี่ยงอื่นๆที่ควรระวัง หรือรู้จักวิธีการจัดการหากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวขึ้น ทำให้ลดความรุนแรงและป้องกันการล้มเหลวในการรักษาวัณโรคได้



ตอนที่ 2 การศึกษาการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (A systematic review and network meta-analysis)

5.2.1 สรุปผลการศึกษา

การเกิดพิษต่อตับเป็นอาการข้างเคียงที่สำคัญที่พบได้บ่อยจากยาวัณโรคในสูตรมาตรฐาน โดยเฉพาะช่วงการรักษาเข้มข้น (Intensive phase) เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการล้มเหลวของการรักษา ข้อมูลจากการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายสรุปได้ว่า Turmeric combine (*Curcuma longa* and *Tinospora cordifolia* formulation) และ N-acetylcysteine (NAC) เมื่อให้ร่วมกับการใช้ยาวัณโรคในระยะเข้มข้นของการรักษา (Intensive phase) สามารถช่วยป้องกันการเกิดพิษต่อตับได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับการให้ยาหลอกหรือการรักษาด้วยยาวัณโรคเพียงอย่างเดียว และยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการป้องกันพิษต่อตับ คือ สารสกัดจากขมิ้นชันและบอระเพ็ด (*Curcuma longa* and *Tinospora cordifolia* formulation) นอกจากนี้จากผลการวิเคราะห์อภิมานยังพบว่า ยา N-acetylcysteine, Vitamin A plus D และ Livina มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของตับ คือ ทำให้ AST ALT ลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย Livina ประสิทธิภาพดีที่สุดในการลดค่าการทำงานของ ALP และ Tbil โดยยาหรือสิ่งแทรกแซงทุกชนิดที่นำมาวิเคราะห์ในการศึกษาค้างนี้มีความปลอดภัยและไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง

5.2.2 อภิปรายผลการวิจัย

การเกิดตับอักเสบจากการใช้ยาวัณโรคนั้น พบอุบัติการณ์การเกิดมากในผู้ป่วยที่เริ่มยาวัณโรคใหม่ในระยะเข้มข้นของการรักษา (Intensive phase) เนื่องจากในระยะนี้ผู้ป่วยต้องได้รับยาหลายตัว ประกอบไปด้วย Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol และ Pyrazinamide ซึ่งตามแนวทางการรักษาวัณโรคทั้งในไทยและต่างประเทศนั้น ยังไม่มียาที่แนะนำใช้เพื่อป้องกันการเกิดภาวะพิษต่อตับ จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมาพบว่า มีงานวิจัยหลายฉบับที่ทดลองนำยาแผนปัจจุบัน สมุนไพร หรือการแพทย์ทางเลือกมาใช้ในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรค เช่น Silymarin, Vitamin D, Vitamin A, Vitamin A plus D, Livina, N-acetylcysteine, Carnitine, Garlic, Turmeric compound และ Bicyclol โดยทั้งหมดเป็นการศึกษาที่เปรียบเทียบกับยาหลอก ในรูปแบบการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized Controlled Trial : RCT) ยกเว้นการศึกษาของ Jian'ganle ที่เปรียบเทียบกับ Glucuronolactone and Glutathione (53)

ผลลัพธ์ในการศึกษานี้ คือ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาที่ใช้ในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคทุกชนิดที่มีการศึกษาทางคลินิก โดยประเมินจากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบในแต่ละกลุ่ม และผลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา รวมถึงค่าการทำงานของเอนไซม์ตับ (Liver function test) โดยมีการแบ่งกลุ่มวิเคราะห์ผลแบ่งเป็น 2 ช่วง คือ ที่จุดสิ้นสุดของการศึกษา (End of

study) และวิเคราะห์ผลการทำงานของตับในสัปดาห์ที่ 4 ในการศึกษาที่มีการรายงานร่วมด้วย สอดคล้องกับผลการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมาคือ ระยะเวลาในการเกิดพิษต่อตับของการเริ่มใช้ยา วัณโรคที่รายงานมีค่าระหว่าง 3-146 วัน โดยพบว่ามีเกิดตับอักเสบมากในช่วงเดือนแรก และ เดือนที่ 2 สอดคล้องกับการศึกษาของ Lima Mde F และคณะ (2012) ที่พบว่าระยะเวลาในการเกิด พิษต่อจะเกิดหลังจากการเริ่มยาวัณโรค โดยมากกว่าร้อยละ 80 จะเกิดภายใน 29 วันแรกของการ รักษา การศึกษาของ Wond wossen A และคณะ(2016) พบว่าระยะเวลาจากการเริ่มให้ยาจนถึง การเกิดพิษต่อตับ คือ M. Ziersk และคณะ ในปี 1980 พบในช่วงแรกของการรักษา (Initial phase) เกิดขึ้นมากที่สุดในเดือนแรกของการรักษาและลดลงอย่างมากในเดือนที่ 2

ผลการวิเคราะห์หัตถ์ภูมิบาลและวิเคราะห์หัตถ์ภูมิบาลเครือขายในการศึกษานี้ให้ผลลัพธ์ไปในทิศทาง เดียวกันคือการใช้ Curcuma longa and Tinospora cordifolia formulation และ N-acetylcysteine เมื่อให้ร่วมกันกับยาวัณโรคในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่เริ่มรักษา จะสามารถลดการ เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการป้องกัน พิษต่อตับคือ Turmeric combine ซึ่งมีกลไกทั้งด้านการอักเสบ (Anti-inflammatory) โดยจะยับยั้ง การผลิต Tumor necrosis factor alpha และ ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant) ยับยั้ง Lipid peroxidation, Free radical scavenging แต่ข้อจำกัดของการศึกษาคือ ไม่พบการรายงาน ประสิทธิภาพของยาต่อการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของตับ (Liver function enzymes) แม้ว่าผลการวิเคราะห์หัตถ์ภูมิบาลเครือขายจะบ่งชี้ว่าการใช้ตำรับยาขมิ้นชันร่วมกับบอระเพ็ดเป็นยาที่มี โอกาสมีประสิทธิภาพที่ดีที่สุดในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรค แต่ในทางปฏิบัติการนำผล การศึกษาไปประยุกต์ใช้ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากการศึกษาทางคลินิกเพียง 1 ฉบับที่ นำมาวิเคราะห์ อีกทั้งยังเป็นยาสูตรผสมจึงไม่สามารถทราบได้แน่ชัดว่าผลที่เกิดขึ้นเกิดจากสมุนไพรใด ดังนั้นเพื่อให้ผลการศึกษามีความชัดเจนมากขึ้นจึงควรมีการศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมเกี่ยวกับ ตำรับ และสมุนไพรที่ใช้ในตำรับนี้ คือ ขมิ้นชันและบอระเพ็ดเพิ่มเติม

จากการศึกษาทั้งหมด 14 ฉบับ พบว่ามีการทำการศึกษาใน Silymarin มากที่สุดคือ 5 ฉบับ ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ประสิทธิภาพในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรคในรูปแบบการวิเคราะห์หัตถ์ภูมิบาล งานวิจัยจำนวน 4 ฉบับที่ให้ Silymarin เทียบกับ Placebo ผลคือ Silymarin ไม่พบมีนัยสำคัญทาง สถิติในการป้องกันภาวะพิษต่อตับจากยาวัณโรค อย่างไรก็ตาม Silymarin สามารถลดค่าการทำงานของ AST ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษารูปแบบการวิเคราะห์หัตถ์ภูมิบาลของ Tao Lina และคณะ ในปี 2018 (61) ที่ทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (Subgroup analysis) ตามระยะเวลาที่ ให้สิ่งทดลอง (Period of experimental) และการติดตามผลการรักษา (Follow-up period) ผล พบว่าการให้ Silymarin นั้นสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับได้ในสัปดาห์ที่ 4 ของการรักษา แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในการลดการเกิดพิษต่อตับในสัปดาห์ที่ 8 หรือสิ้นสุดระยะเข้มข้นของการ

รักษา ซึ่งจะเห็นได้ว่าการให้ Silymarin นั้นมีผลแค่ในระยะสั้นในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับ และเมื่อเปรียบเทียบกับระหว่างการใช้ Silymarin กับ VitaminC ร่วมกับยาวัณโรค กลับพบว่าการให้ Vitamin C มีประสิทธิภาพดีกว่า Silymarin โดยอาจเนื่องมาจาก VitaminC นั้นก็มีฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระเช่นเดียวกันกับ Silymarin(54) นอกจากนี้ยังพบความไม่สอดคล้องกันระหว่าง 2 การศึกษาใน VitaminD ที่มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (5.3% versus 13.3%, $P=0.001$) ซึ่งพบว่าเกณฑ์การประเมินการเกิดพิษต่อตับนั้นแตกต่างกันและยังพบว่ามีปัจจัยที่ทำให้ผลการศึกษากันในการศึกษาที่ประเทศจีน และอียิปต์ คือ รูปแบบการให้ยา ขนาดการให้ยา และเชื้อชาติของประชากร สถานที่ตั้งภูมิศาสตร์ของประเทศมีผลต่อปริมาณแสงแดดที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงรูปแบบยาได้ (62, 63)

ในงานวิจัยนี้พบการศึกษาจำนวน 9 ฉบับที่ศึกษาประสิทธิภาพของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคต่อการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของตับ (Liver function enzymes) ผลการวิเคราะห์ห่อหุ้มพบว่าการให้ และการให้ N-Acetylcysteine ที่มีประสิทธิภาพดีต่อการลดลงของค่า AST, ALT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ Livina สามารถลดระดับเอนไซม์ค่าการทำงานของตับ ได้ทั้งหมดคือ ALT, AST, ALP และ TBil เมื่อสิ้นสุดการศึกษา คือในสัปดาห์ที่ 8 แม้ว่าการศึกษา Livina สามารถลดค่าการทำงานของตับได้ทุกตัว แต่ด้วยข้อจำกัดที่ไม่มีการรายงานจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคไว้ในการศึกษา และมีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อย จึงมีผลต่อความเชื่อมั่นของการศึกษาได้ (45) และ Silymarin ที่มีการศึกษามากที่สุดกลับพบว่า ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติในการลดการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค แต่มีประสิทธิภาพดีต่อการลดลงของค่า AST เพียงอย่างเดียว

เมื่อวิเคราะห์ถึงกลไกของยาทั้งหมดที่นำมาใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับคือ ด้านการอักเสบ (Anti-inflammatory) โดยยับยั้งเอนไซม์และสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบหลายชนิด เช่น Cyclooxygenase-2, Leukotrienes, thromboxane, Prostaglandins, Nitric oxide, Collagenase, elastase, Hyaluronidase, Monocyte chemo attractant protein-1, Interferon-inducible protein, Tumor necrosis factor (64-66) และมีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ (Anti-oxidant) สามารถลดการเกิดพิษจากการผลิต Nitric oxide (NO) ของ macrophage และกระตุ้นให้เกิด proliferation of T-lymphocyte เสริมสร้างภูมิคุ้มกันได้ (67) ซึ่งคุณสมบัติเหล่านี้จะช่วยลดความเป็นพิษต่อตับต่อตับจากกระบวนการ Oxidative stress, เน้นย้ำทำให้เกิดการทำลาย Lipid peroxidation เกิดการขาด Choline ที่นำไปสู่การลดลงของการสังเคราะห์โปรตีนฟอสโฟลิปิด (Phospholipids protein synthesis) รวมถึงมีผลต่อการลดลงของ Glutathione ซึ่งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเซลล์ และช่วยรักษาความสมบูรณ์ของเซลล์ตับและควบคุมเพิ่มระดับเอนไซม์ตับ (68)

ด้านความปลอดภัยและอาการไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse event) อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เป็นอาการข้างเคียงที่ไม่รุนแรง สามารถบรรเทาอาการได้ หรือไม่ต้องทำการรักษาใด ๆ (Minor adverse events) โดยพบการเกิดอาการข้างเคียงเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหารมากที่สุด (gastrointestinal side effect) คือ คลื่นไส้ อาเจียน Nausea/vomiting ส่วนอาการอื่นๆที่พบได้บ่อย เช่น Abdominal pain Pruritus Exanthema Anorexia blurry vision Arthargia และ Peripheral neuropathy ซึ่งยาที่นำมาใช้ในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรคในทุกการศึกษานั้นมีความปลอดภัย เนื่องจากไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงจนทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยาวัณโรคหรืออาการข้างเคียงที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต และไม่พบความแตกต่างในการเกิดอาการข้างเคียงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (Placebo)

5.2.3 ข้อจำกัดของงานวิจัย

ผู้เข้าร่วมในแต่ละการศึกษานั้นมีลักษณะประชากรที่คัดออกการศึกษาที่เข้มงวดแตกต่างกัน ซึ่งปัจจัยรบกวนจากภายนอก เช่น การได้รับยาหรืออาหารเสริมที่มีพิษต่อตับร่วมด้วย รวมถึงเกณฑ์การประเมินการเกิดพิษต่อตับที่ส่วนมากอ้างอิงตามเกณฑ์การประเมินขององค์การอนามัยโลก (WHO) แต่ก็ยังมีบางการศึกษาที่ใช้เกณฑ์การวัดค่าการทำงานของตับแตกต่างกันออกไป ทำให้ส่งผลถึงการวัดผลลัพธ์ในแต่ละการศึกษาได้

ประเด็นในเรื่องยาหรือสมุนไพรบางชนิดในแต่ละการศึกษานั้น มี รูปแบบยา สารสกัดจากยา และขนาดการให้ยาต่อวันที่แตกต่างกัน เช่น Silymarin ในแต่ละงานวิจัยมีสารสกัดสำคัญหรือส่วนประกอบหลายชนิดที่ที่แตกต่างกัน ซึ่งส่งผลต่อผลลัพธ์ในการศึกษาได้ และยังพบการศึกษาที่เปรียบเทียบ Silymarin กับ Vitamin C ซึ่งยาที่ใช้ในการเปรียบเทียบนั้นมีฤทธิ์ด้านอนุมูลอิสระและป้องกันพิษต่อตับ (57) VitaminD ที่มีรูปแบบและขนาดยาต่างกัน และข้อจำกัดต่อมาคืองานวิจัยที่คัดเข้าในการศึกษานี้ทำในทวีปเอเชียทั้งหมด จึงทำให้ไม่สามารถอ้างอิงจากประชากรทั้งหมดได้ เนื่องจากลักษณะความแตกต่างของประชากร การดำรงชีวิต ระบบการรักษาและการดูแลสุขภาพ และแม้ว่าจำมีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษเป็นจำนวนมาก แต่เกือบครึ่งของประชากรทั้งหมดเป็นการศึกษาในยา Silymarin ส่วนยาอื่นๆมีจำนวนการศึกษาและผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อย ส่งผลต่อขนาดอิทธิพลและทำให้ไม่เพียงพอในการนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณได้

แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ทำการรวบรวมข้อมูลประสิทธิภาพของยาและสมุนไพรทั้งหมดที่ใช้ในป้องกันการเกิดพิษต่อตับในรูปแบบการวิเคราะห์ห่อภิมาณและอภิมาณเครือข่าย มีการเปรียบเทียบผลของยาแต่ละตัว และจัดลำดับยาที่มีประสิทธิภาพที่ดีที่สุดในการเลือกยาเพื่อนำมาใช้เพื่อป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคสูตรมาตรฐาน ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางหรือหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ชัดเจนถึงแนวทางการใช้ยาเพื่อป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค มีเพียง

งานวิจัยที่ผ่านมาของ Tao Lina และคณะ ในปี 2018 (61) ที่ได้ศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของยา Silymarin ต่อการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค ซึ่งเป็นการศึกษาเพียง Silymarin เพียงชนิดเดียว และการศึกษาของ Li Xu และคณะ 2017 (69) ที่ศึกษาประสิทธิภาพของยาที่ใช้ป้องกันการพิษต่อตับจากยาวัณโรค แต่เนื่องด้วยมีจำนวนการศึกษาที่เข้าร่วมเพียงแค่ 6 การศึกษาเท่านั้น ซึ่งปัจจุบันนี้มีการศึกษาในยาและสมุนไพรที่หลากหลาย ดังนั้นการศึกษานี้จะทำให้เห็นการเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาทั้งหมดจากทุกงานวิจัย เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์และสามารถเลือกนำไปประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคได้

5.2.4 ข้อเสนอแนะของงานวิจัย

ด้วยข้อจำกัดของการศึกษาในเรื่องประเด็น จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาอาจจะยังไม่ได้มีจำนวนมากนัก รวมถึงมีประชากรมีแค่ในทวีปเอเชีย เนื่องจากอาจจะมีปัจจัยทางพันธุกรรมที่อาจจะมีความสัมพันธ์ต่อผลการศึกษาได้ ทำให้ผลการการศึกษานี้อาจจะไม่สามารถเป็นตัวแทนประชากรทั้งหมดได้ ดังนั้นหากในอนาคตมีการศึกษาที่มีจำนวนประชากรผู้เข้าร่วมการศึกษามากและมีรูปแบบการศึกษาที่ดี รวมถึงมีการศึกษาจากหลายๆที่ จะทำให้เกิดความน่าเชื่อถือของผลการศึกษามากขึ้น



บรรณานุกรม

1. กรมควบคุมโรค, สำนักระบาดวิทยา. การเฝ้าระวังโรคเอดส์: กระทรวงสาธารณสุข; 2561 [cited 20 สิงหาคม 2561]. Available from: <http://www.boe.moph.go.th/report.php?cat=19>
2. องค์การแพทย์ไร้พรมแดน. ยาต้านไวรัสเอดส์:เอกสารประกอบการอบรมเชิงปฏิบัติการ. กรุงเทพฯ 2543. 4-10 p.
3. สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์, กรมควบคุมโรค, กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทยจำกัด: กรุงเทพฯ; 2560.
4. วิลาวรรณย์ ทองเรือง. ภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค: อุบัติการณ์ กลไก และการจัดการ. วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ. 2555;197-204(7):4.
5. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค. แนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2561 National Tuberculosis Control Programme Guideline, Thailand, 2018. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิคแอนด์ดีไซน์; 2561.
6. Tahaoglu K, Atac G, Sevim T, Tarun T, Yazicioglu O, Horzum G, et al. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2001;5(1):65-9.
7. Lima Mde F, Melo HR. Hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs among patients coinfecting with HIV and tuberculosis. Cadernos de saude publica. 2012;28(4):698-708.
8. Corrigan D, Paton J. Hepatic enzyme abnormalities in children on triple therapy for tuberculosis. Pediatric pulmonology. 1999;27(1):37-42.
9. Wondwossen A, Waqtola C, Gemed A. Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro Zone, South Ethiopia: A cohort study. International journal of mycobacteriology. 2016;5(1):14-20.

10. Shakya R, Rao BS, Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors. The Annals of pharmacotherapy. 2004;38(6):1074-9.
11. Zierski M, Bek E. Side-effects of drug regimens used in short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. A controlled clinical study. Tubercle. 1980;61(1):41-9.
12. Singh J, Arora A, Garg PK, Thakur VS, Pande JN, Tandon RK. Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors. Postgraduate medical journal. 1995;71(836):359-62.
13. Sharma SK, Singla R, Sarda P, Mohan A, Makharia G, Jayaswal A, et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2010;50(6):833-9.
14. สาริณีย กฤตยานันต์, รุ่งเพ็ชร สกุลบำรุงศิลป์, ศุภกิจ วงศ์วิวัฒน์นุกิจ, วิศาล สุทธิพัฒนางกูร. ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยคนไทย. ไทยเภสัชสาร. 2545;26(3-4):121-8.
15. วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์, ดาวรุ่ง ศิลาจำรูญ, วงษ์ทิม ส, ฉันทาย สิทธิพันธ์. ผลข้างเคียงจากยารักษาวัณโรคโดยสูตรมาตรฐานระยะสั้น. วารสารวัณโรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต. 2547;5(1):29-33.
16. Controlled trial of 4 three-times-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. Second report: the results up to 24 months. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Tubercle. 1982;63(2):89-98.
17. ชัยศิลป์ คำด้วง. ผลการดำเนินงานควบคุมวัณโรคในโรงพยาบาลสตูล. วารสารวัณโรค ทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต. 2547;25(4):199-206.
18. ศ ภมม. อุบัติ การณ์ และ ปัจจัย เสี่ยง ของ การ เกิด พิษ ต่อ ตับ จาก การ ใช้ ยา ต้าน วัณ โรค: มหาวิทยาลัย สงขลา นครินทร์.

19. Chen R, Wang J, Tang S, Zhang Y, Lv X, Wu S, et al. Association of polymorphisms in drug transporter genes (SLCO1B1 and SLC10A1) and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in a Chinese cohort. *Tuberculosis* (Edinburgh, Scotland). 2015;95(1):68-74.
20. Wu S, Wang YJ, Tang X, Wang Y, Wu J, Ji G, et al. Genetic Polymorphisms of Glutathione S-Transferase P1 (GSTP1) and the Incidence of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. *PloS one*. 2016;11(6):e0157478.
21. Wu YM, Luo ZY, Zhang HM, Peng JF, Liu SY, Wang M. [The association between NAT2 polymorphism and anti-tuberculosis drug-induced hepatitis]. *Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi = Chinese journal of hepatology*. 2010;18(6):467-9.
22. Chen G, Wu SQ, Feng M, Wang Y, Wu JC, Ji GY, et al. Association of UGT2B7 polymorphisms with risk of induced liver injury by anti-tuberculosis drugs in Chinese Han. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2017;30(4):434-8.
23. 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. *European journal of clinical pharmacology*. 2013;69(5):1091-101.
24. อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาวัณโรค [Internet]. 2552. Available from: http://tdc.thailis.or.th/tdc/search_result.php
25. Navarro VJ, JR S. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Me*. 2006;354:731-9.
26. McNeill L, Allen M, Estrada C, P C. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest*. 2003;123:102-6.
27. Adhvaryu MR, Reddy N, Vakharia BC. Prevention of hepatotoxicity due to anti tuberculosis treatment: a novel integrative approach. *World journal of gastroenterology*. 2008;14(30):4753-62.

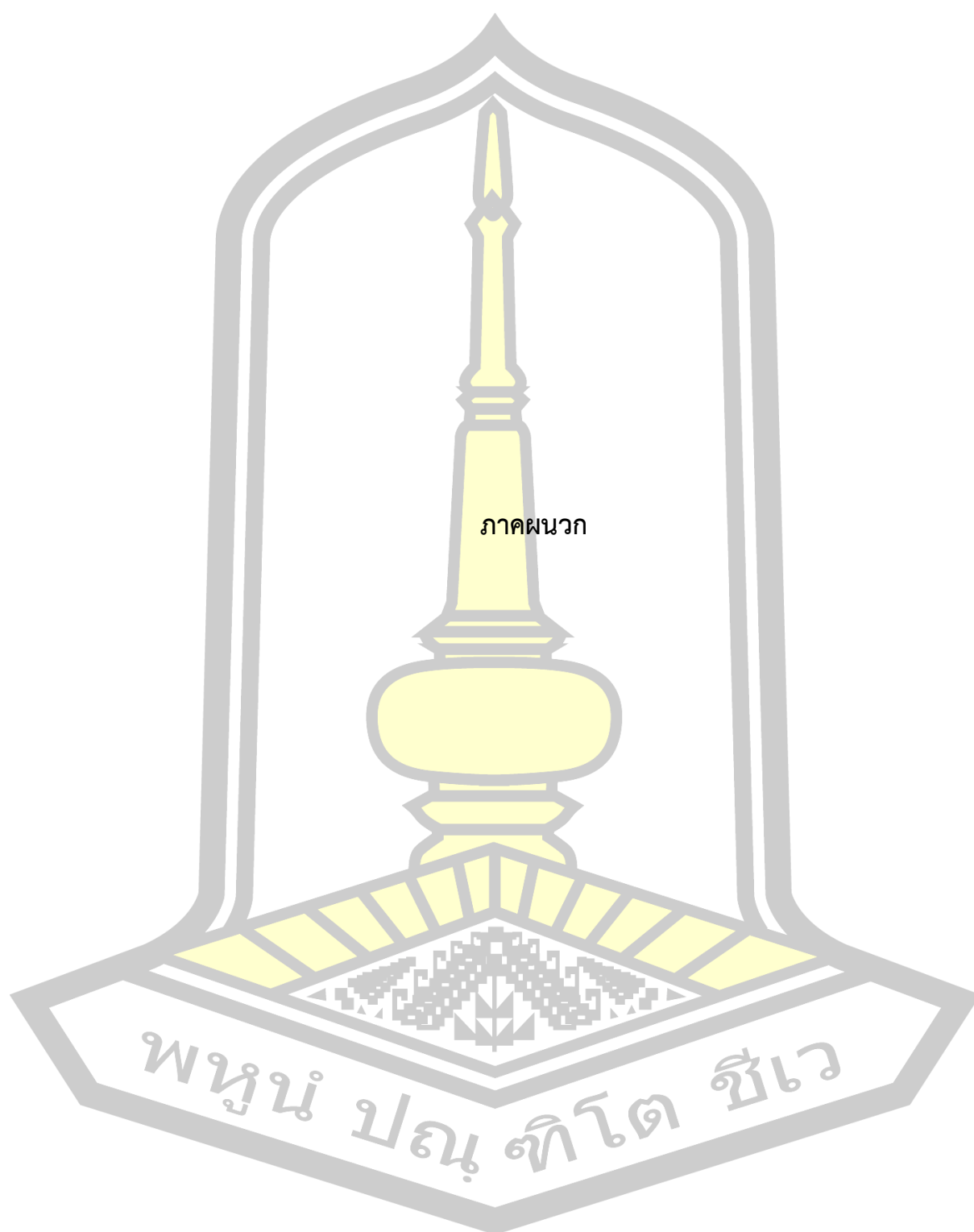
28. Filik L. Protective effect of N-acetyl cystein on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2011;23(2):193; author reply
29. Chu NH, Li L, Zhang X, Gu J, Du YD, Cai C, et al. Role of bicyclol in preventing drug-induced liver injury in tuberculosis patients with liver disease. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(4):475-80.
30. Gulati K, Ray A, Vijayan VK. Assessment of protective role of polyherbal preparation, Livina, against anti-tubercular drug induced liver dysfunction. *Indian journal of experimental biology*. 2010;48(3):318-22.
31. Hasanain AFA, Zayed AAH, Mahdy RE, Nafee AMA. Cholecalciferol for prophylaxis against antituberculosis therapy-induced liver disorders among naïve patients with pulmonary tuberculosis: A randomized, comparative study. *International journal of mycobacteriology*. 2017;6(2):149-55.
32. Hatamkhani S, Khalili H, Karimzadeh I, Dashti-Khavidaki S, Abdollahi A, Jafari S. Carnitine for prevention of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a randomized, clinical trial. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(5):997-1004.
33. Luangchosiri C, Thakkestian A, Chitphuk S, Stitchantrakul W, Petraksa S, Sobhonslidsuk A. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury. *BMC complementary and alternative medicine*. 2015;15:334.
34. Xian YS, Wang ZR, Gong XF, Huang BZ. Clinical study on Ganbi decoction in treating antituberculous agent-caused liver injury. *Chinese journal of integrative medicine*. 2006;12(2):107-11.
35. Zhang S, Pan H, Peng X, Lu H, Fan H, Zheng X, et al. Preventive use of a hepatoprotectant against anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A randomized controlled trial. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016;31(2):409-16.

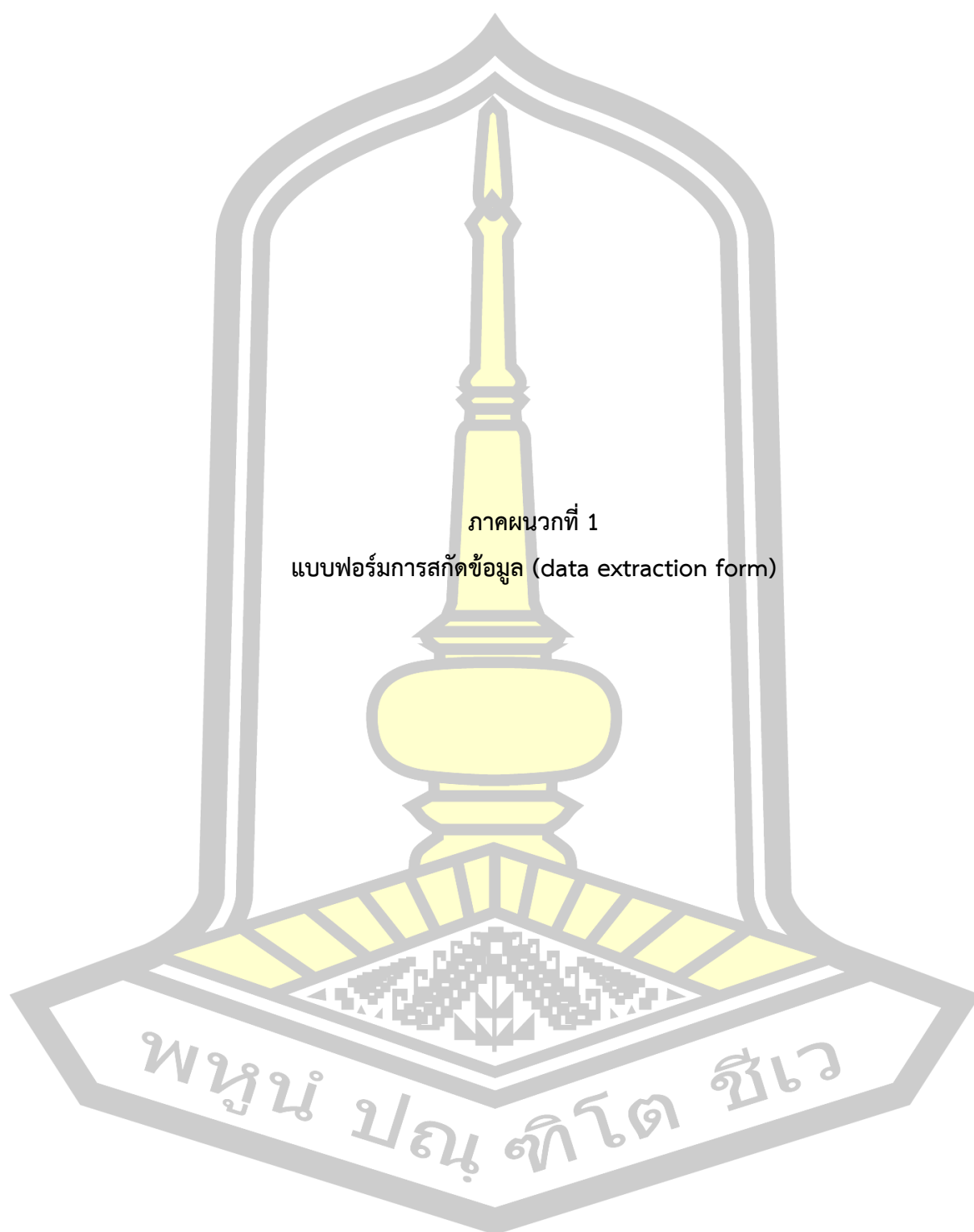
36. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011;14(4):417-28.
37. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011;14(4):429-37.
38. เส้าแก้ว ส. การสังเคราะห์หลักฐานเชิงประจักษ์ในงานวิจัยผลลัพธ์ทางเภสัชกรรม: Evidence synthesis in pharmaceutical outcomes research: Meta-Analysis in STATA. พิมพ์ครั้งที่ 1 ed. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2560. 185 p.
39. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Annals of internal medicine*. 2015;162(11):777-84.
40. สโนชา วงศ์ทางประเสริฐ ปด. การวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย:แนวคิดและการประยุกต์ใช้ส. *Rama Med J*. 2017;40:48-58.
41. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) SHORT VERSION (CRIBSHEET [Internet]. 2019 [cited Jan 14 2020]. Available from: <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>.
42. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. 2011 [cited April 27 2020]. Available from: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>.
43. Midi H, Sarkar SK, Rana S. Collinearity diagnostics of binary logistic regression model. *Journal of Interdisciplinary Mathematics*. 2010;13(3):253-67.
44. Menard S. *Applied logistic regression analysis*: Sage; 2002.

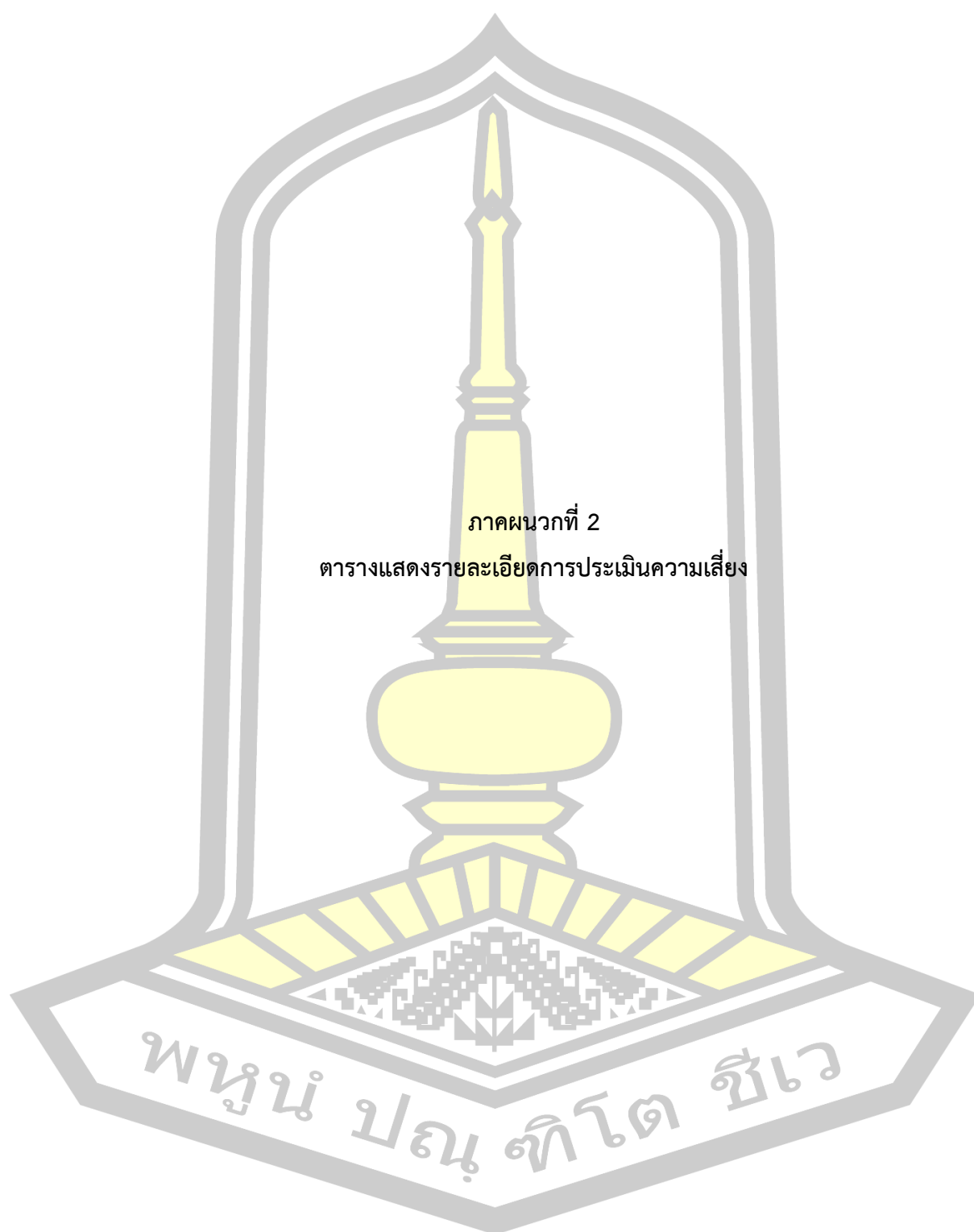
45. Gulati K, Ray A, Vijayan VK. Assessment of protective role of polyherbal preparation, Livina, against anti-tubercular drug induced liver dysfunction. *Indian journal of experimental biology*. 2010;48(3):318-22.
46. Baniasadi S, Eftekhari P, Tabarsi P, Fahimi F, Raoufy MR, Masjedi MR, et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010;22(10):1235-8.
47. Heo E, Kim DK, Oh SH, Lee J-K, Park J-H, Chung HS. Effect of prophylactic use of silymarin on anti-tuberculosis drugs induced hepatotoxicity. *Tuberculosis and respiratory diseases*. 2017;80(3):265-9.
48. Tabarsi P, Fahimi F, Heidarzadeh N, Haghgoo R, Kazempour M, Masjedi M, et al. The effect of Garcin® in preventing antiTB-induced hepatitis in newly diagnosed tuberculosis patients. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*. 2014;13(Suppl):169.
49. Adhvaryu MR, Reddy N, Vakharia BC. Prevention of hepatotoxicity due to anti tuberculosis treatment: a novel integrative approach. *World journal of gastroenterology*. 2008;14(30):4753-62.
50. Hatamkhani S, Khalili H, Karimzadeh I, Dashti-Khavidaki S, Abdollahi A, Jafari S. Carnitine for prevention of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a randomized, clinical trial. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(5):997-1004.
51. Chu NH, Li L, Zhang X, Gu J, Du YD, Cai C, et al. Role of bicyclol in preventing drug-induced liver injury in tuberculosis patients with liver disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(4):475-80.
52. Xiong K, Wang J, Zhang B, Xu L, Hu Y, Ma A. Vitamins A and D fail to protect against tuberculosis-drug-induced liver injury: A post hoc analysis of a previous randomized controlled trial. *Nutrition*. 2021;86:111155.

53. Quan Z, Fang-ying Z, Meng W, Xin-ping Z. Efficacy of Jian'ganle () versus Huguang Pian (), glucuronolactone and reduced glutathione in prevention of antituberculosis drug-induced liver injury. *Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medical Sciences)*. 2014;34(3):450-5.
54. Luangchosiri C, Thakkinstian A, Chitphuk S, Stitchantrakul W, Petraksa S, Sobhonslidsuk A. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury. *BMC complementary and alternative medicine*. 2015;15:334.
55. Marjani M, Baghaei P, Dizaji MK, Bayani PG, Fahimi F, Tabarsi P, et al. Evaluation of hepatoprotective effect of silymarin among under treatment tuberculosis patients: A randomized clinical trial. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*. 2016;15(1):247.
56. Gu J, Tang S-J, Tan S-Y, Wu Q, Zhang X, Liu C-X, et al. An open-label, randomized and multi-center clinical trial to evaluate the efficacy of Silibinin in preventing drug-induced liver injury. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(3):4320.
57. Zhang S, Pan H, Peng X, Lu H, Fan H, Zheng X, et al. Preventive use of a hepatoprotectant against anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a randomized controlled trial. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016;31(2):409-16.
59. Babalik A, Arda H, Bakirci N, Agca S, Oruc K, Kiziltas S, et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. *Tuberk Toraks*. 2012;60(2):136-44.
60. Millard PS, Wilcosky TC, Reade-Christopher SJ, Weber DJ. Isoniazid-related fatal hepatitis. *Western Journal of Medicine*. 1996;164(6):486.
61. Tao L, Qu X, Zhang Y, Song Y, Zhang S-x. Prophylactic therapy of silymarin (milk thistle) on antituberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019;2019.

62. Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, Hanifa Y, Islam K, Claxton AP, et al. High-dose vitamin D3 during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011;377(9761):242-50.
63. Ganmaa D, Munkhzul B, Fawzi W, Spiegelman D, Willett WC, Bayasgalan P, et al. High-dose vitamin D3 during tuberculosis treatment in Mongolia. A randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;196(5):628-37.
64. Gupta A, Kumar R, Ganguly R, Singh AK, Rana HK, Pandey AK. Antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective activities of *Terminalia bellirica* and its bioactive component ellagic acid against diclofenac induced oxidative stress and hepatotoxicity. *Toxicology reports*. 2021;8:44-52.
65. Song X, Liu Z, Zhang J, Yang Q, Ren Z, Zhang C, et al. Anti-inflammatory and hepatoprotective effects of exopolysaccharides isolated from *Pleurotus geesteranus* on alcohol-induced liver injury. *Scientific reports*. 2018;8(1):1-13.
66. Wu Y-M, Luo Z-y, Zhang H-m, Peng J-f, Liu S-y, Wang M. The association between NAT2 polymorphism and anti-tuberculosis drug-induced hepatitis. *Chinese Journal of Hepatology*. 2010;18(6):467-9.
67. Tripathi P, Tripathi P, Kashyap L, Singh V. The role of nitric oxide in inflammatory reactions. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2007;51(3):443-52.
68. Li S, Tan H-Y, Wang N, Zhang Z-J, Lao L, Wong C-W, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(11):26087-124.
69. Xu L, Zhang F, Xu C, Liu K-g, Wu W, Tian Y-x. Is the Prophylactic Use of Hepatoprotectants Necessary in Anti-Tuberculosis Treatment? *Chemotherapy*. 2017;62(5):269-78.







ตารางแสดงรายละเอียดการประเมินความเสี่ยง

Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) Version of 22 August 2019

Domain 1: อคติที่เพิ่มขึ้นจากกระบวนการสุ่ม (Risk of bias arising from the randomization process)	
คำถาม (Signalling questions)	ผลการประเมิน (Response options)
1.1 ลำดับการจัดสรรเป็นแบบสุ่มหรือไม่?	Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
1.2 มีการปกปิดในการจัดเข้ากลุ่ม จนกระทั่งผู้เข้าร่วมได้เข้ามาในการศึกษาและได้รับสิ่งทดลองแล้ว	Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
1.3 มีลักษณะพื้นฐานของกลุ่มแตกต่างกันจนเกิดปัญหาในการบวนการสุ่มหรือไม่ ?	Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
สรุปผล Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
Domain 2: อคติเนื่องจากความเบี่ยงเบนของการให้สิ่งทดลอง (Risk of bias due to deviations from the intended interventions) (effect of assignment to intervention)	
2.1 ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับทราบถึงสิ่งทดลองที่ได้รับในระหว่างการศึกษา	Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
2.2 ผู้ดูแลและผู้ที่เกี่ยวข้องกับการทดลองมีการรับรู้ถึงสิ่งทดลองที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับระหว่างการศึกษา	Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
2.3 หากตอบ Y/PY/NI ในข้อ 2.1 หรือ 2.2 มีความเบี่ยงเบนจากการให้สิ่งทดลองนอกเหนือจากวิธีปฏิบัติปกติหรือไม่	Not assessment/ Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
2.4 ถ้าตอบ Y/PY ในข้อ 2.3 มีความเบี่ยงเบนจากสิ่งทดลองที่มีแนวโน้มที่จะส่งผลกระทบท่อผลลัพธ์การศึกษาหรือไม่?	Not assessment/ Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information

2.5 ความเสี่ยงเหล่านี้เกิดมีผลต่อความสมดุลระหว่างกลุ่มหรือไม่?	Not assessment/ Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
2.6 ถ้าตอบ Y/PY/NI ในข้อ 2.5 มีการวิเคราะห์ที่เหมาะสมใช้เพื่อประเมินผลกระทบของการมอบหมายต่อการให้สิ่งทดลองหรือไม่?	Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
2.7 ถ้าตอบ N/ PN/NI ในข้อ 2.6: มีความเป็นไปได้ที่จะมีผลกระทบต่อผลลัพธ์ทำให้เกิดความล้มเหลวในการวิเคราะห์ผู้เข้าร่วมในกลุ่มที่พวกเขาถูกสุ่มหรือไม่?	Not assessment/ Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
สรุปผล Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
Domain 2: อคติเนื่องจากการเบี่ยงเบนของการให้สิ่งทดลอง (Risk of bias due to deviations from the intended interventions) (effect of adhering to intervention)	
2.1 ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับทราบถึงสิ่งทดลองที่ได้รับในระหว่างการศึกษา	Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
2.2 ผู้ดูแลและผู้ที่เกี่ยวข้องกับการทดลองมีการรับรู้ถึงสิ่งทดลองที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับระหว่างการการศึกษา	Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
2.3 (หากเหมาะสม)ตอบ Y/PY/NI ในข้อ 2.1 หรือ 2.2 การให้สิ่งทดลองที่ไม่เป็นไปตามแนวทางส่งผลต่อความสมดุลของแต่ละกลุ่มการศึกษาหรือไม่?	Not assessment/ Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
2.4 (หากเหมาะสม) มีความล้มเหลวในการดำเนินการให้สิ่งทดลองที่อาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์หรือไม่?	Not assessment/ Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
2.5 [หากเหมาะสม:] มีการไม่ปฏิบัติตามกฎเกณฑ์การให้สิ่งทดลองที่ได้รับมอบหมายซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ของผู้เข้าร่วมหรือไม่?	Not assessment/ Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
2.6. หากตอบ N/PN/NI ในข้อ 2.3, หรือ Y/PY/NI ในข้อ 2.4 หรือ 2.5: มีการวิเคราะห์ที่เหมาะสมเพื่อใช้ประเมินผลความร่วมมือในการให้สิ่งทดลองหรือไม่?	Not assessment/ Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
สรุปผล Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns

Domain 3 อคติจากข้อมูลผลลัพธ์ที่ขาดหายไป (Bias due to missing outcome data)	
3.1 มีการเข้าถึงข้อมูลผลลัพธ์ได้โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด หรือเกือบทุกคน	Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
3.2 ถ้าตอบ PN/N/NI ในข้อ 3.1 มีสัดส่วนของข้อมูลผลลัพธ์ที่หายไปและเหตุผลของข้อมูลที่หายไปคล้ายคลึงและเท่ากันในแต่ละกลุ่มทดลองหรือไม่	Not assessment/ Yes/ Probably Yes / Probable No/ No
3.3 ถ้าตอบ PN/N/NI ในข้อ 3.1 มีหลักฐานที่บ่งชี้ว่าผลลัพธ์การศึกษาจะแข็งแกร่งพอในการแสดงข้อมูลผลลัพธ์ที่ขาดหายไป	Not assessment/ Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
3.4 ถ้าตอบ Y/PY/NI ในข้อ 3.3: เป็นไปได้ว่าข้อมูลผลลัพธ์ที่หายไปนั้นมีผลต่อการรักษา ?	Not assessment/ Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
สรุปผล Risk-of-bias judgment	
4. อคติในการวัดผลลัพธ์ (Bias in measurement of the outcome)	
4.1 วิธีการวัดผลลัพธ์ไม่เหมาะสมหรือไม่?	Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
4.2 การวัดหรือการยืนยันผลลัพธ์อาจแตกต่างกันระหว่างกลุ่มการศึกษาหรือไม่?	Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
4.3 ถ้าตอบ N/PN/NI ในข้อ 4.1 และ 4.2: ผู้ประเมินผลลัพธ์ทราบถึงการให้สิ่งทดลองในผู้เข้าร่วมการศึกษาหรือไม่?	Not assessment/ Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
4.4 ถ้าตอบ Y/PY/NI ในข้อ 4.3 : การประเมินผลลัพธ์ได้รับอิทธิพลจากการให้ความรู้เกี่ยวกับสิ่งทดลองที่ได้รับหรือไม่ ?	Not assessment/ Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
4.5 ถ้าตอบ Y/PY/NI ในข้อ 4.4: เป็นไปได้หรือไม่ที่การประเมินผลลัพธ์จะได้รับอิทธิพลจากการได้ความรู้เกี่ยวกับสิ่งทดลองที่ได้รับ ?	Not assessment/ Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
สรุปผล Risk-of-bias judgment	
Low / High / Some concerns	

5. ทัศนคติในการเลือกรายงานผลการศึกษา (Bias in selection of the reported result)	
5.1 ข้อมูลผลลัพธ์นี้ถูกวิเคราะห์ตามแผนการวิเคราะห์ที่ระบุไว้ล่วงหน้าซึ่งได้รับการสรุปวางแผนก่อนที่จะมีการเปิดเผยข้อมูลผลลัพธ์หรือไม่?	Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
5.2 การวัดผลลัพธ์หลายอย่าง (เช่น มาตรวัด, คำจำกัดความ, ระยะเวลา) ที่อยู่ใน domain นั้นหรือไม่	Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
5.2 มีการวิเคราะห์ข้อมูลผลลัพธ์นั้นหลายครั้งหรือไม่	Yes/ Probably Yes / Probable No/ No/ No information
สรุปผล Risk-of-bias judgment	Low / High / Some concerns

ตารางสรุปผลการประเมิน Risk of Bias

สรุปภาพรวม Risk of Bias	เกณฑ์การตัดสิน
Low risk of bias	การศึกษานี้มี Low risk of bias ในทุกโดเมน
Some concerns	การศึกษานี้มี some concerns อย่างน้อย 1 โดเมน
High risk of bias	การศึกษานี้มี high risk of bias อย่างน้อย 1 โดเมน หรือ การศึกษานี้มี some concerns มากกว่า 1 โดเมน



ตารางแสดงการรายงานผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หอคิมาณเครือข่ายตามแนวทางของ PRISMA 2009

หัวข้อเรื่อง	ลำดับ	รายละเอียด
TITLE		
Title	1	มีวิธีที่ระบุรายงานว่าเป็นการทบทวนอย่างเป็นระบบ,การวิเคราะห์หอคิมาณหรือทั้งสองอย่าง
ABSTRACT		
Structured summary	2	มีการจัดทำบทคัดย่อเพื่อส่วนสรุปของการศึกษาที่ประกอบไปด้วย ที่มาของการศึกษา, วัตถุประสงค์ แหล่งข้อมูล, เกณฑ์คุณสมบัติการศึกษาร่วมและการให้สิ่งทดลอง, วิธีการประเมินและสิ่งเคราะห์ การศึกษา, ผลการศึกษา, ข้อจำกัด, บทสรุปและความหมายของการค้นพบที่สำคัญ, จำนวนการศึกษาที่เข้าร่วม
INTRODUCTION		
Rationale	3	อธิบายเหตุผลในการทบทวนวรรณกรรมในรูปแบบการทบทวนอย่างเป็นระบบหรือการวิเคราะห์หอคิมาณ
Objectives	4	ระบุถึงคำถามงานวิจัยอย่างชัดเจน โดยใช้หลัก(PICOS) ว่าจะศึกษาในประชากรกลุ่มใด สิ่งทดลองที่ให้คืออะไร เปรียบเทียบกับอะไร ผลลัพธ์ที่ต้องการคืออะไร และมีรูปแบบการทดลองแบบใด
METHODS		
Protocol and registration	5	มีแบบแผนการวิจัยหรือไม่ และสามารถเข้าถึงได้อย่างไร จากแหล่งใด หรือได้ลงทะเบียนไว้ที่ได้พร้อมข้อมูล การลงทะเบียนและหมายเลขการลงทะเบียน
Eligibility criteria	6	ระบุลักษณะการศึกษา (เช่น PICOS, ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วย) และรายงานลักษณะงานวิจัย (เช่น ปีที่พิจารณา ภาษาการตีพิมพ์ สถานการณ์ตีพิมพ์)
Information sources	7	อธิบายแหล่งข้อมูลทั้งหมด (เช่น ฐานข้อมูลพร้อมวันที่ค้นหา, การติดต่อผู้เชี่ยวชาญการศึกษาเพื่อระบุการศึกษาเพิ่มเติม) ในการค้นหาและวันที่ค้นหาล่าสุด

Search	8	นำเสนอรายละเอียดวิธีการที่ใช้สืบค้นจากฐานข้อมูลอย่างน้อยหนึ่งฐาน รวมทั้งกำหนดข้อจำกัดในการสืบค้น
Study selection	9	ระบุกระบวนการในการคัดเลือกการศึกษา (เช่น เกณฑ์คัดเลือกงานวิจัยเข้าและออกการศึกษา)
Data collection process	10	อธิบายวิธีการสกัดข้อมูลจากรายงาน (เช่น แบบฟอร์มเก็บข้อมูลก่อนการศึกษาจริง, การเก็บข้อมูลทำโดยผู้วิจัยเป็นอิสระต่อกัน) และกระบวนการใด ๆ และยืนยันข้อมูลจากผู้ตรวจสอบ
Data items	11	มีการกำหนดและให้รายละเอียดของตัวแปรที่เก็บ (เช่น PICOS, แหล่งเงินทุน) และสมมติฐานและการทำให้เข้าใจง่าย
Risk of bias in individual studies	12	อธิบายวิธีประเมินความเสี่ยงจากอคติในแต่ละการศึกษา (รวมถึงประเด็นว่าจะทำการประเมินทั้งรายงาน หรือผลลัพธ์) และวิธีการที่จะใช้ข้อมูลนี้ในการสังเคราะห์ข้อมูลอย่างไร
Summary measures	13	ระบุวิธีในการวัดผลของข้อมูล (เช่น risk ratio, difference in means)
Synthesis of results	14	อธิบายวิธีการจัดการข้อมูลและการรวมผลลัพธ์ของการศึกษา มีการแสดงค่าการทดสอบความแตกต่างของข้อมูล (เช่น I^2) สำหรับการศึกษาวิเคราะห์อภิมานแต่ละการศึกษา
Risk of bias across studies	15	ระบุวิธีประเมินความเสี่ยงที่เกิดอคติในการรวมข้อมูล เช่น อคติจากการตีพิมพ์ อคติจากการเลือกรายงานผล)
Additional analyses	16	อธิบายวิธีที่ใช้ในการวิเคราะห์เพิ่มเติม เช่น การวิเคราะห์ความไว หรือการวิเคราะห์กลุ่มย่อย
RESULTS		
Study selection	17	ระบุจำนวนงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษา รวมทั้งให้เหตุผลในการคัดงานวิจัยออกไป โดยแสดงในรูปแบบ flow diagram
Study characteristics	18	นำเสนอข้อมูลที่ได้จากการสกัดข้อมูลในแต่ละการศึกษา (เช่น ขนาดของการศึกษา, PICOS, ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วย) พร้อมระบุการอ้างอิง
Risk of bias within studies	19	อธิบายผลการประเมินความเสี่ยงจากอคติในแต่ละการศึกษา

Results of individual studies	20	อธิบายผลลัพธ์ในแต่ละการศึกษา ทั้งผลดีหรืออันตรายที่จะเกิด โดยนำเสนอสรุปผลลัพธ์จากการได้รับสิ่งทดลอง ค่าความเชื่อมั่นในรูปแบบของ forest plot
Synthesis of results	21	นำเสนอผลการศึกษาของแต่ละ meta-analysis ประกอบด้วย ช่วงของค่าความเชื่อมั่น และความเข้ากันได้ของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ร่วมกัน
Risk of bias across studies	22	แสดงผลการประเมินความเสี่ยงของการมีอคติในการศึกษา
Additional analysis	23	แสดงผลลัพธ์ของการวิเคราะห์ที่เพิ่มเติม หากมี (เช่น sensitivity หรือ subgroup analyses, meta-regression analyses)
DISCUSSION		
Summary of evidence	24	สรุปผลการทบทวนวรรณกรรมในประเด็นหลัก ประกอบไปด้วย รวมทั้งจุดแข็งของงานวิจัย, รวมถึงในมุมมองกับผู้ที่ใช้ผลงานการทบทวนวรรณกรรม (เช่น แพทย์ผู้ให้การดูแลรักษา ผู้ป่วย ผู้กำหนดนโยบาย)
Limitations	25	อภิปรายถึงข้อจำกัดในการศึกษาและระดับผลลัพธ์ ความเสี่ยงที่จะเกิดอคติ เช่น มีการวิจัยที่ไม่สมบูรณ์หรือการมีอคติในรายงาน)
Conclusions	26	สรุปผลการศึกษา รวมทั้งให้ความหมายของผลสรุปและแนวทางที่ควรทำการศึกษาริ้วยต่อไปในอนาคต
FUNDING		
Funding	27	อธิบายแหล่งเงินทุนที่สนับสนุนการดำเนินการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และการสนับสนุนแบบอื่น เช่น การช่วยจัดหาข้อมูล



**แบบเก็บข้อมูลศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยของการเกิดตับอักเสบในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่
ในโรงพยาบาลมหาสารคาม**

ส่วนที่ 1 แบบเก็บข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมงานวิจัย

ข้อมูลพื้นฐาน	ข้อมูลผู้ป่วย
1. ID Code	
2. เพศ	☐ 1. ชาย ☐ 2. หญิง
3. อายุ	 ปี
4. สิทธิการรักษา	☐ บัตรประกันสุขภาพ (UC) ☐ ประกันสังคม ☐ สิทธิข้าราชการจ่ายตรง ☐ อื่นๆ
5. ส่วนสูง (Cm)	
6. น้ำหนัก (Kg)	
7. Body Mass Index (BMI) (kg/m2)	
8. แผนกที่เริ่มรักษา	☐ ผู้ป่วยใน ☐ ผู้ป่วยนอก
9. ชนิดของวัณโรคที่เป็น	☐ วัณโรคปอด (Pulmonary tuberculosis) ☐ วัณโรคนอกปอด (Extrapulmonary tuberculosis) ☐ เยื่อหุ้มปอด ☐ ต่อม้ำเหลือง ☐ ทางเดินปัสสาวะ ☐ กระดูกและข้อ ☐ ช่องท้อง ☐ เยื่อหุ้มสมอง ☐ ผิวหนัง ☐ อื่นๆ.....

ส่วนที่ 2

แบบเก็บข้อมูลปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการรักษา และการจัดการก่อนเริ่มยาต้านวัณโรค

ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง	ข้อมูลผู้ป่วย
10. โรคประจำตัว	☐ ไม่มี ☐ ไม่มีบันทึก ☐ มี 1 2 3
11. ยาที่ใช้ประจำหรือยาโรคประจำตัว ที่ใช้ร่วมขณะรักษาด้วยยาวัณโรค	☐ ไม่มี ☐ ไม่มีบันทึก ☐ มี 1 2 3
12. ยาที่ใช้ร่วมมี drug interaction กับยาวัณโรคหรือไม่ อย่างไร	☐ ไม่มี ☐ ไม่มีบันทึก ☐ มี คือยา ระดับ significant level..... ผลอันตรกริยาต่อยาวัณโรค ☐ เพิ่มฤทธิ์ของยาวัณโรค ☐ ลดฤทธิ์ของยาวัณโรค
13. มีการใช้ยาที่มีพิษต่อดับ ร่วมกับยา วัณโรคหรือไม่ อย่างไร	☐ ไม่มี ☐ ไม่มีบันทึก ☐ มี ชื่อยา.....
14. มีการใช้ยา สมุนไพรและ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ขณะใช้ยา วัณโรคหรือไม่	☐ ไม่มี ☐ ไม่มีบันทึก ☐ มี
15. ภาวะทำงานของตับบกพร่อง	☐ ปกติ ☐ ไม่ปกติ AST..... IU/L (0-32) ALT..... IU/L(0-41) ALP..... IU/L (35-129) Total protein..... IU/L (6.6-8.7) DB..... mg/dL(0-0.6) TB..... mg/dL (0-1.2) Albumin..... g/dL (3.5-5.2) ☐ ไม่มีผลการตรวจ

ส่วนที่ 3

แบบเก็บข้อมูลแนวทางในการจัดการ และรักษาหลังเกิดตับอักเสบจากยาไวรัสโรค

เหตุการณ์	ข้อมูลผู้ป่วย																																																																																																																								
25. วันที่เริ่มรับประทานยาต้านไวรัสโรค																																																																																																																									
26. วันที่แพทย์วินิจฉัยว่าเกิดตับอักเสบจากยาไวรัสโรค (ระยะเวลาเกิดภาวะตับอักเสบ หลังจากได้รับยาไวรัสโรค)	 วัน																																																																																																																								
27. ค่าการทำงานของตับ ที่ทำให้แพทย์มีการ เปลี่ยนแปลงการรักษา หยุดยา หรือ Rechallenge ยา	☐ ปกติ ☐ ไม่ปกติ AST..... IU/L (0-32) ALT..... IU/L(0-41) ALP..... IU/L (35-129) Total protein..... IU/L (6.6-8.7) DB..... mg/dL(0-0.6) TB..... mg/dL (0-1.2) Albumin..... g/dL (3.5-5.2) ☐ ไม่มีผลการตรวจ																																																																																																																								
28. การติดตามค่าการทำงานของตับในขณะรับประทานยาไวรัสโรค	<table border="1"> <thead> <tr> <th>วันที่</th><th></th><th></th><th></th><th></th><th></th><th></th><th></th><th></th><th></th><th></th><th></th><th></th><th></th><th></th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>AST</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>ALT</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>ALP</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>DB</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>TB</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>TP</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Alb</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	วันที่															AST															ALT															ALP															DB															TB															TP															Alb														
วันที่																																																																																																																									
AST																																																																																																																									
ALT																																																																																																																									
ALP																																																																																																																									
DB																																																																																																																									
TB																																																																																																																									
TP																																																																																																																									
Alb																																																																																																																									
29. อาการผิดปกติที่แสดงถึงภาวะตับอักเสบหลังเริ่มยา ไวรัสโรค	☐ ไม่มีอาการ ☐ มีอาการแสดง ☐ คลื่นไส้ ☐ อ่อนเพลีย ☐ อื่นๆ ☐ อาเจียน ☐ อ่อนเพลีย ☐ เบื่ออาหาร ☐ ตา/ตัวเหลือง ☐ ไม่ได้ระบุไว้																																																																																																																								

30. ลักษณะของการเกิดภาวะตับอักเสบ	☐ hepatocellular ☐ cholestasis jaundice ☐ mixed pattern
31. แนวทางการจัดการรักษาหลังเกิดภาวะตับอักเสบ	☐ หยุดยาวัณโรค IRZE ทั้งหมด ☐ หยุดยาบางตัว ☐ INH ☐ RIF ☐ PZA ☐ Etham ☐ ให้ยาสูตรเดิมต่อ ☐ ใช้ยาสูตรใหม่ ระบุ..... ☐ อื่นๆ ระบุ.....
32. เริ่ม Rechallenge เมื่อ AST/ALT ลดลงจน < 2 เท่าของค่าปกติ และ total bilirubin ลดลงจาก <1.5 mg/dL	☐ ใช่ ☐ ไม่ใช่
33. การเรียงลำดับการ Rechallenge ยา	☐ INH > R > PZA ☐ INH > PZA > R ☐ R > PZA > INH ☐ ให้พร้อมกันทั้งหมด ☐ R > INH > PZA ☐ PZA > INH > R ☐ PZA > R > INH
34. ระยะเวลาที่ LFT กลับเข้าสู่ภาวะปกติกรณีหยุดยา IRZ	 วัน
35. ระยะเวลาที่ LFT กลับเข้าสู่ภาวะปกติกรณีไม่ได้หยุดยา IRZ	 วัน
36. สูตรยาวัณโรคที่ใช้หลังจากมีการ Rechallenge เสร็จสิ้นแล้ว	
37. ผลการรักษาวัณโรคหลังผู้ป่วยเกิดภาวะตับอักเสบ	☐ Cured ☐ Treatment complete ☐ Treatment Failure ☐ Transfer out ☐ Loss follow up ☐ Death



ตารางแสดงลักษณะของสิ่งทดลองและระยะเวลาในการติดตามผลการศึกษา แบ่งตามการ
ประเมินผลค่าการทำงานของตับ

ตารางที่ 1.1 Alanine aminotransferase (ALT)

ลำดับ	ผู้แต่ง	ปี		หน่วย	สิ่งทดลอง	สิ่งควบคุม	ระยะเวลาให้สิ่งทดลอง (สัปดาห์)	ระยะเวลาดิตตาม (สัปดาห์)
1	Luangchosiri et al	2015	ALT	IU/L	silymarin	placebo	8	4
2	Hasanain et al.	2017	ALT	IU/L	VitaminD	placebo	24	8
3	Zhang et al.	2016	ALT	U/L	silymarin	vitamin C	8	8
4	Gulati et al.	2010	ALT	IU/L	Livina	placebo	24	0
			ALT	IU/L	Livina	placebo		4
			ALT	IU/L	Livina	placebo		8
5	Baniasadi et al.	2010	ALT	U/L	NAC	placebo	2	1
			ALT	U/L	NAC	placebo		2
7	Gu et al	2015	ALT	U/L	silymarin	placebo	8	2
			ALT	U/L	silymarin	placebo		4
			ALT	U/L	silymarin	placebo		8
8	Zhang Q et al.	2014	ALT	IU/L	Hugan Pian	Jian'ganle	24	8
					Glucuronolactone	Jian'ganle		
					Glutathione	Jian'ganle		
9	Xiong K et al.	2021	ALT	IU/L	VitaminA	placebo	8	1,2,3,4,8,12,24
					VitaminD	placebo		
					VitaminAplusD	placebo		
10	Heo et al.	2017	ALT	IU/L	Silymarin	placebo	8	2
			ALT	IU/L	Silymarin	placebo		4
			ALT	IU/L	Silymarin	placebo		8

พูน ปณ ทิโต ชีเว

ตารางที่ 1.2 Aspartate aminotransferase(AST)

ID	Author	Year		Unit	Intervention	Control	Period of experimentation (week)	Time to follow up week)
1	Luangchosiri et al	2015	AST	IU/L	silymarin	placebo	8	4
2	Hasanain et al	2017	AST	IU/L	VitaminD	placebo	24	8
3	Zhang et al.	2016	AST	U/L	silymarin	vitamin C	8	8
4	Gulati et al.	2010	AST	IU/L	Livina	placebo	24	0
			AST	IU/L	Livina	placebo		4
			AST	IU/L	Livina	placebo		8
5	Banasadi et al.	2010	AST	U/L	NAC	placebo	2	1
			AST	U/L	NAC	placebo		2
7	Gu et al.	2015	AST	U/L	silymarin	placebo	8	2
			AST	U/L	silymarin	placebo		4
			AST	U/L	silymarin	placebo		8
8	Heo et al.	2017	AST	IU/L	Silymarin	placebo	8	2
			AST	IU/L	Silymarin	placebo		4
			AST	IU/L	Silymarin	placebo		8
8	Zhang Q et al.	2014	AST	IU/L	Hugan Pian	Jian'ganle	24	8
			AST	IU/L	Glucuronolactone	Jian'ganle		
			AST	IU/L	Glutathione	Jian'ganle		
9	Xiong K et al.	2021	AST	IU/L	VitaminA	placebo	8	1,2,3 wk, 1,2,3,6 month
			AST	IU/L	VitaminD	placebo		
			AST	IU/L	VitaminAplusD	placebo		

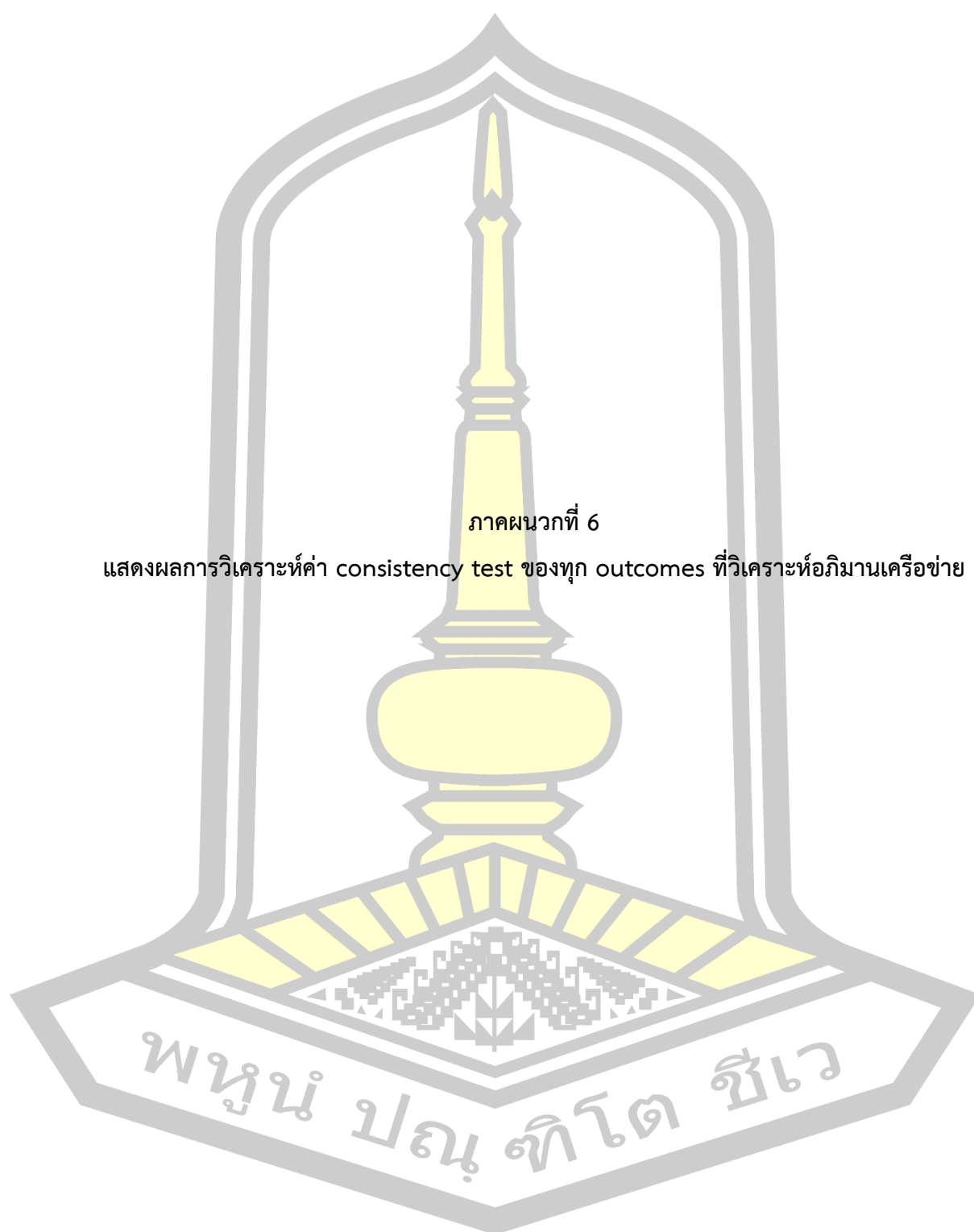


ตารางที่ 1.3 Alkaline phosphatase (ALP)

ID	Author	Year		Unit	Intervention	Control	Period of experimentation (week)	Time to follow up week)
1	Luangchosiri et al	2015	ALP	IU/L	silymarin	placebo	8	4
3	Zhang et al	2016	ALP	U/L	silymarin	vitamin C	8	8
4	Gulati et al	2010	ALP	U/L	Livina	placebo	24	0
			ALP	U/L	Livina	placebo		4
			ALP	U/L	Livina	placebo		8
5	Gu et al.	2015	ALP	U/L	silymarin	placebo	8	2
			ALP	U/L	silymarin	placebo		4
			ALP	U/L	silymarin	placebo		8
6	Heo et al.	2017	ALP	IU/L	silymarin	placebo	8	2
			ALP	IU/L	silymarin	placebo		4
			ALP	IU/L	silymarin	placebo		8
7	Xiong K et al.	2021	AST	IU/L	VitaminA	placebo	8	1,2,3 wk, 1,2,3,6 month
			AST	IU/L	VitaminD	placebo		
			AST	IU/L	VitaminAplusD	placebo		

ตารางที่ 1.4 Total bilirubin (TBIL).

ID	Author	Year		Unit	Intervention	Control	Period of experimentation (week)	Time to follow up week)
1	Baniasadi et al.	2010	TBIL	mg/dl	NAC	placebo	2	1
		2010	TBIL	mg/dl	NAC	placebo		2
		2015	TBIL	mg/dl	Silymarin	placebo	8	2
2	Gu et al.	2015	TBIL	mg/dl	Silymarin	placebo		4
		2015	TBIL	mg/dl	Silymarin	placebo		8
3	Heo et al.	2017	TBIL	mg/dl	Silymarin	placebo	8	2
		2017	TBIL	mg/dl	Silymarin	placebo		4
		2017	TBIL	mg/dl	Silymarin	placebo		8
4	Luangchosiri et al.	2015	TBIL	mg/dl	Silymarin	placebo	8	4
5	Gulati et al.	2010	TBIL	mg/dl	Livina	placebo	24	4
		2010	TBIL	mg/dl	Livina	placebo		8
6	Hasanain et al.	2017	TBIL	mg/dl	VitaminD	placebo	24	8
7	Zhang et al.	2016	TBIL	mg/dl	Silymarin	placebo	8	8
8	Zhang Q et al.	2014	TBIL	mg/dl	Hugan Pian	Jian'ganle	24	8
			TBIL	mg/dl	Glucuronolactone	Jian'ganle		
			TBIL	mg/dl	Glutathione	Jian'ganle		



แสดงผลการวิเคราะห์ค่า consistency test ของทุก outcomes ที่วิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย

Network outcome	Chi-square	P-value for test of global inconsistency
Primary outcome ประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิดที่ใช้ในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวันโรค	0.16	0.7122
Secondary outcome - ประสิทธิภาพของยาที่ใช้ในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวันโรคต่อการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของตับ - Alanine aminotransferase(ALT) - End of study - Week 4 - Aspartate aminotransferase(AST) - End of study - Week 4 - Alkaline phosphatase (ALP) - End of study - Week 4 - Total bilirubin (TBIL) - End of study - Week 4	0.00 0.01 0.01 0.38 0.05 0.15 2.61 2.61	0.9725 0.9227 0.9366 0.5337 0.8188 0.6997 0.1061 0.1061

พหุ ประสิทธิภาพ



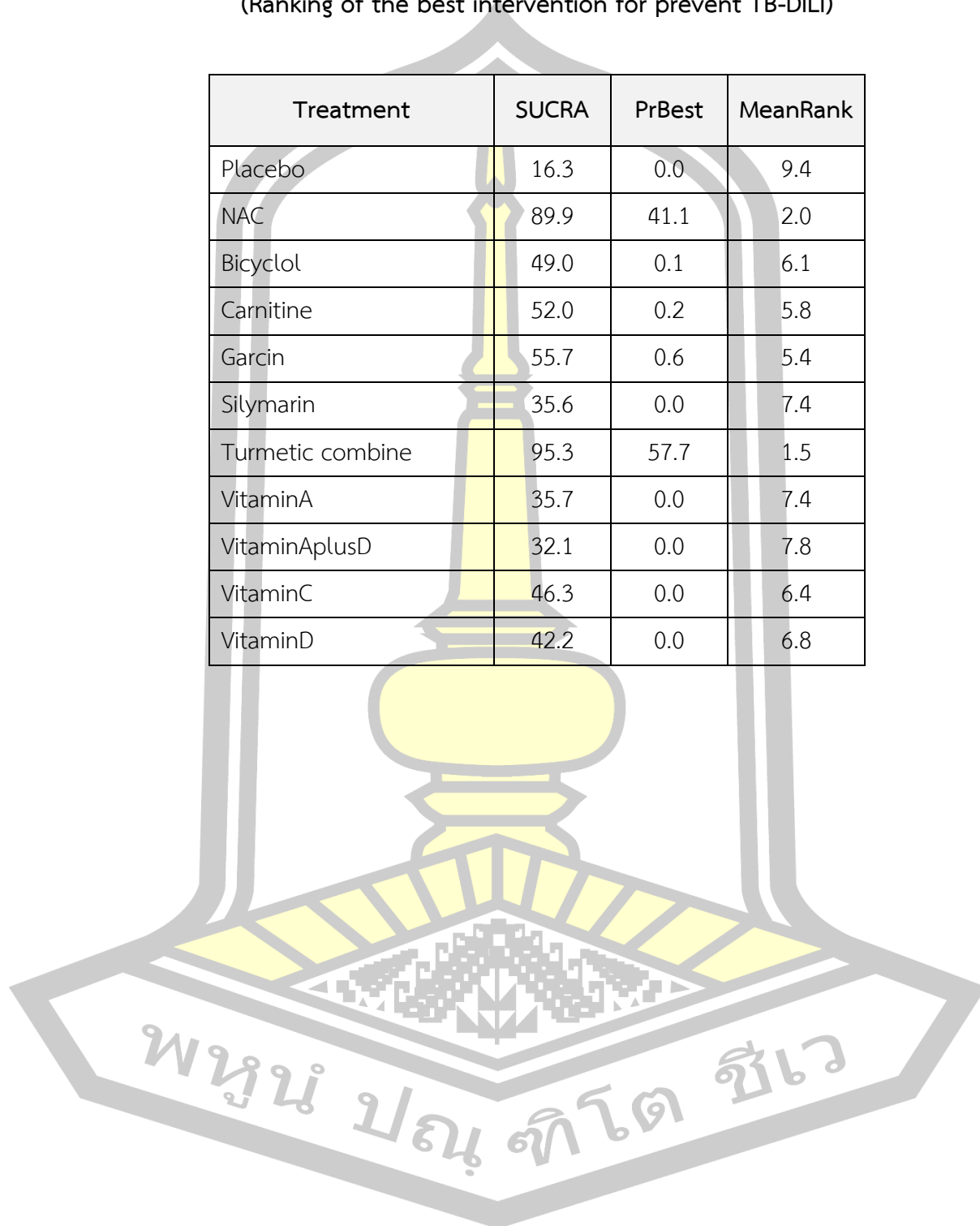
แสดงผลผลการวิเคราะห์ห่อถักมานครืออ่ายประสิทธิภพของยาแต่ละตัวในการป้องกันพิษต่อตับจากยารักษาโรคสูตรมาตรฐานในผู้ป่วยรายใหม่

NAC	Bicyclol	Carnitine	Garcin	Silymarin	Turmeric	VitaminA	VitaminAplusD	VitaminC	VitaminD	Aplacebo
0.15 (0.01,1.53)	1.08 (0.26,4.43)	1.12 (0.21,5.96)	0.65 (0.15,2.72)	11.55 (2.37,56.39)	0.09 (0.01,0.50)	0.93 (0.22,3.90)	1.33 (0.30,5.89)	0.92 (0.24,3.44)	0.68 (0.32,1.43)	
0.16 (0.01,1.76)		0.72 (0.21,2.53)	7.45 (1.08,51.51)	0.99 (0.30,3.31)	0.08 (0.01,0.46)	1.23 (0.28,5.48)	1.22 (0.34,4.30)	1.13 (0.32,4.00)	0.62 (0.21,1.84)	
0.18 (0.01,2.19)	0.78 (0.25,2.42)	8.36 (1.38,50.52)	0.64 (0.12,3.28)	0.92 (0.27,3.06)	0.11 (0.02,0.65)	1.22 (0.51,2.93)	0.76 (0.27,2.11)	0.92 (0.24,3.44)	0.68 (0.32,1.43)	
0.12 (0.01,1.09)		0.72 (0.21,2.53)	7.45 (1.08,51.51)	0.99 (0.30,3.31)	0.08 (0.01,0.46)	1.23 (0.28,5.48)	1.22 (0.34,4.30)	1.13 (0.32,4.00)	0.62 (0.21,1.84)	
1.34 (0.10,17.82)	9.03 (1.62,50.22)	8.36 (1.38,50.52)	7.45 (1.08,51.51)	11.55 (2.37,56.39)	0.09 (0.01,0.50)	0.93 (0.22,3.90)	1.33 (0.30,5.89)	0.92 (0.24,3.44)	0.68 (0.32,1.43)	
0.11 (0.01,1.23)	0.77 (0.20,3.06)	0.72 (0.16,3.14)	0.64 (0.12,3.28)	0.99 (0.30,3.31)	0.09 (0.01,0.50)	0.93 (0.22,3.90)	1.33 (0.30,5.89)	0.92 (0.24,3.44)	0.68 (0.32,1.43)	
0.11 (0.01,1.14)	0.72 (0.18,2.82)	0.66 (0.15,2.90)	0.59 (0.12,3.03)	0.92 (0.27,3.06)	0.08 (0.01,0.46)	0.93 (0.22,3.90)	1.33 (0.30,5.89)	0.92 (0.24,3.44)	0.68 (0.32,1.43)	
0.14 (0.01,1.57)	0.95 (0.23,3.98)	0.88 (0.19,4.06)	0.79 (0.15,4.23)	1.22 (0.51,2.93)	0.11 (0.02,0.65)	1.23 (0.28,5.48)	1.33 (0.30,5.89)	0.92 (0.24,3.44)	0.68 (0.32,1.43)	
0.13 (0.01,1.26)	0.87 (0.26,2.87)	0.81 (0.22,2.98)	0.72 (0.16,3.18)	1.11 (0.41,3.00)	0.10 (0.02,0.49)	1.13 (0.32,4.00)	1.22 (0.34,4.30)	0.92 (0.24,3.44)	0.68 (0.32,1.43)	
0.09 (0.01,0.75)	0.59 (0.23,1.48)	0.55 (0.19,1.59)	0.49 (0.13,1.75)	0.75 (0.39,1.44)	0.07 (0.02,0.28)	0.76 (0.27,2.11)	0.82 (0.30,2.27)	0.62 (0.21,1.84)	0.68 (0.32,1.43)	



ผลการจัดลำดับการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรคของสิ่งทดลอง
(Ranking of the best intervention for prevent TB-DILI)

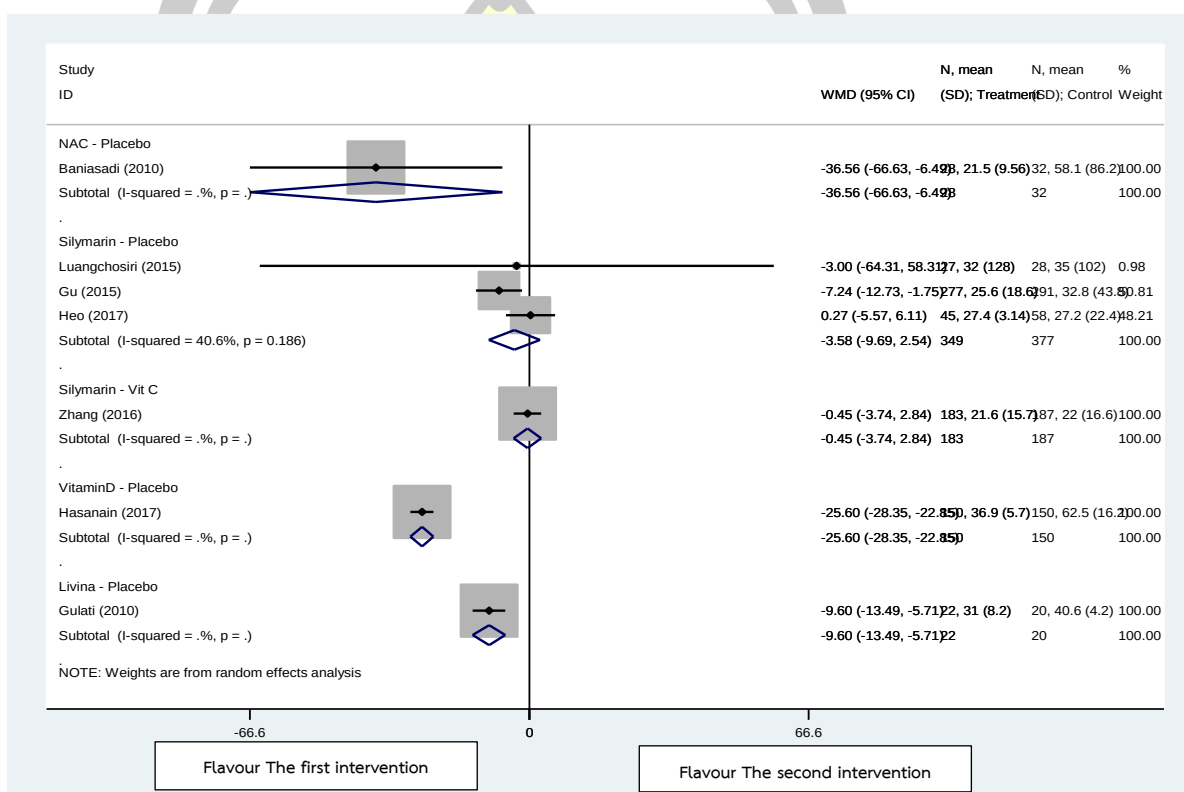
Treatment	SUCRA	PrBest	MeanRank
Placebo	16.3	0.0	9.4
NAC	89.9	41.1	2.0
Bicyclol	49.0	0.1	6.1
Carnitine	52.0	0.2	5.8
Garcin	55.7	0.6	5.4
Silymarin	35.6	0.0	7.4
Turmetic combine	95.3	57.7	1.5
VitaminA	35.7	0.0	7.4
VitaminAplusD	32.1	0.0	7.8
VitaminC	46.3	0.0	6.4
VitaminD	42.2	0.0	6.8





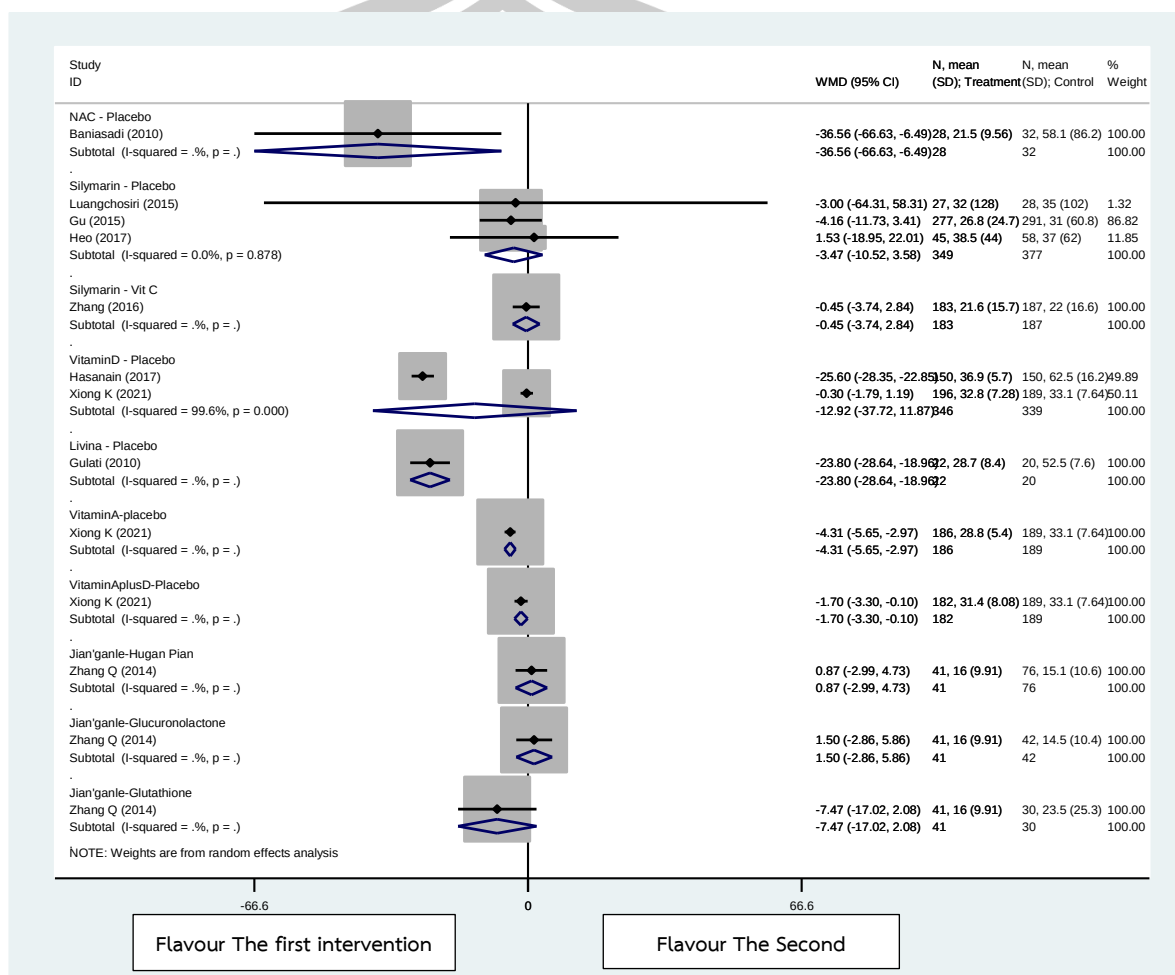
ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวิธโรคแต่ละชนิด
ต่อการเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของตับ

ภาพที่ 9.1 ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวิธโรคแต่ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า Alanine aminotransferase(ALT) ที่สัปดาห์ที่4

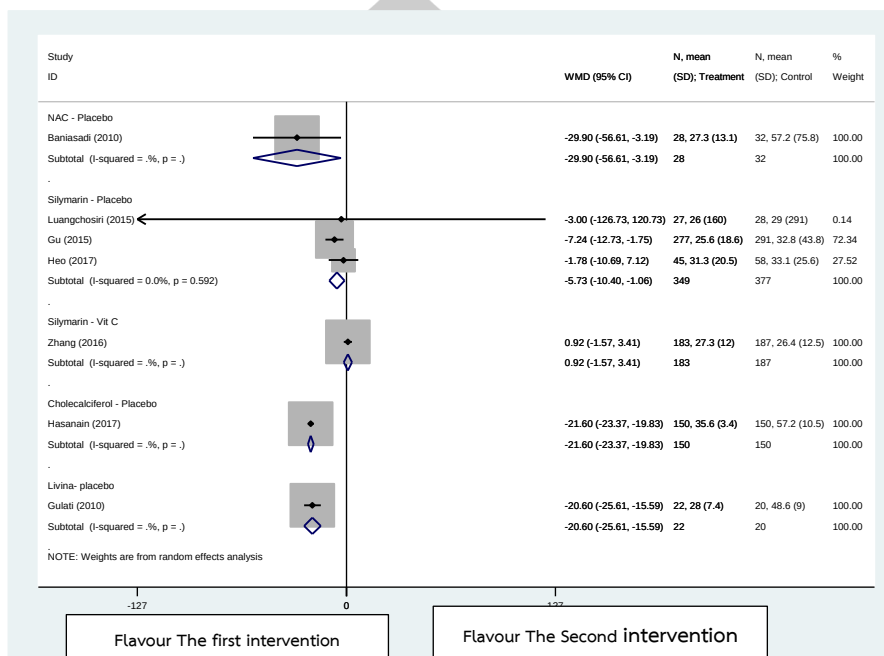


พญ. ปณ. ทิโต ชีเว

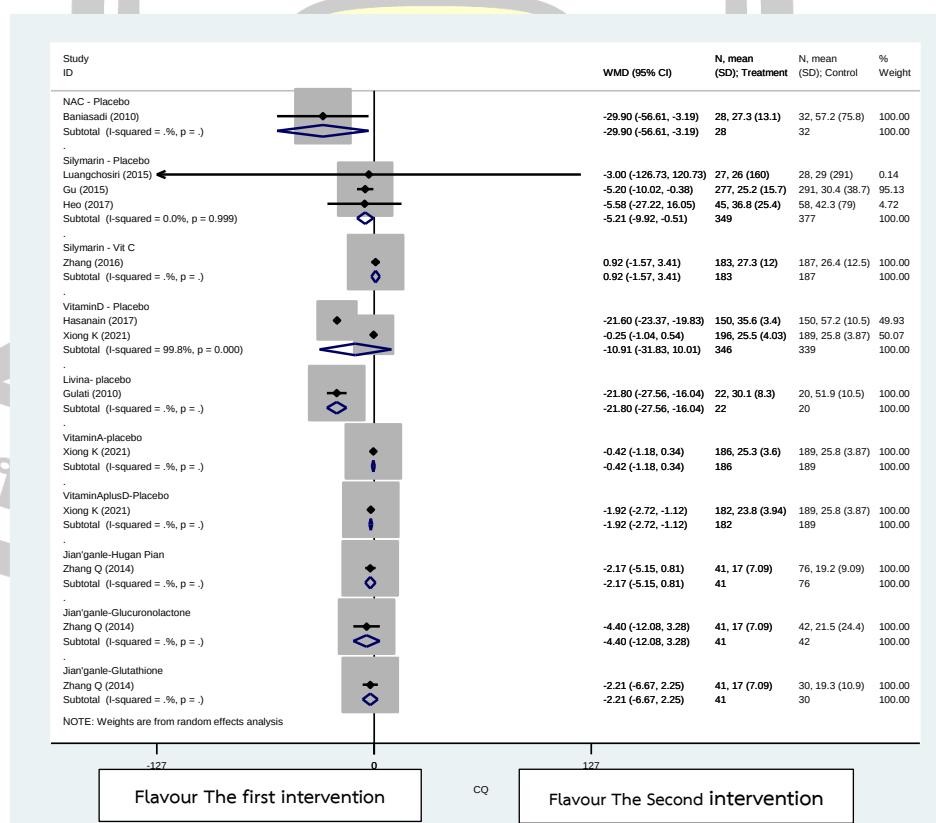
ภาพที่ 9.2 ผลการวิเคราะห์ห่อภิรมยานครือข่ายของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวิธโรคแต่ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า Alanine aminotransferase(ALT) ที่จุดสิ้นสุดของการศึกษา (End of study)



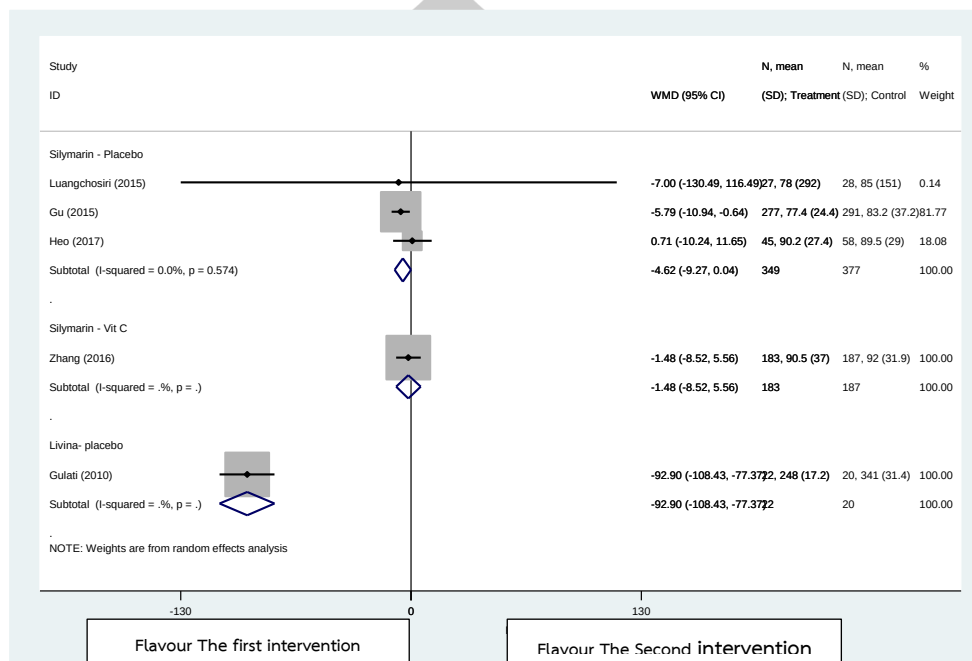
ภาพที่ 9.3 ผลการวิเคราะห์ห่อถักของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาไวรัสโรคแต่ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า Aspartate aminotransferase(AST) ในสัปดาห์ที่ 4



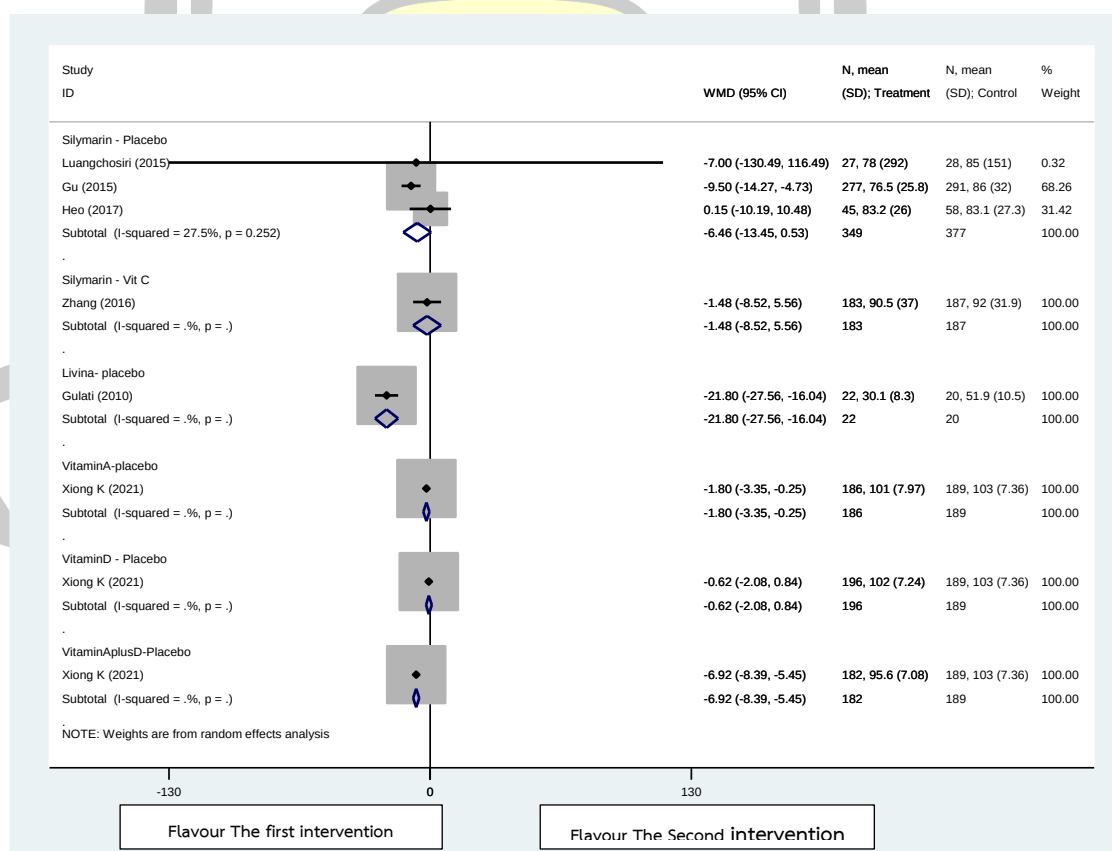
ภาพที่ 9.4 ผลการวิเคราะห์ห่อถักของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาไวรัสโรคแต่ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงค่าAspartate aminotransferase(AST) จุดสิ้นสุดของการศึกษา (End of study)



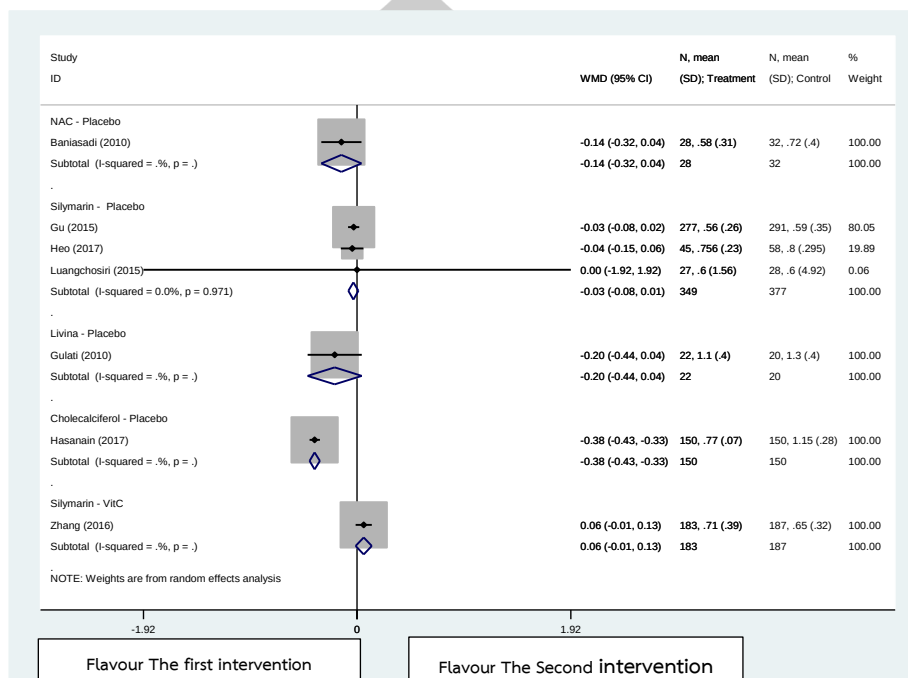
ภาพที่ 9.5 ผลการวิเคราะห์ห่อภิรมยานของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านโรคแต่ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า Alkaline phosphatase (ALP) ที่สัปดาห์ที่ 4



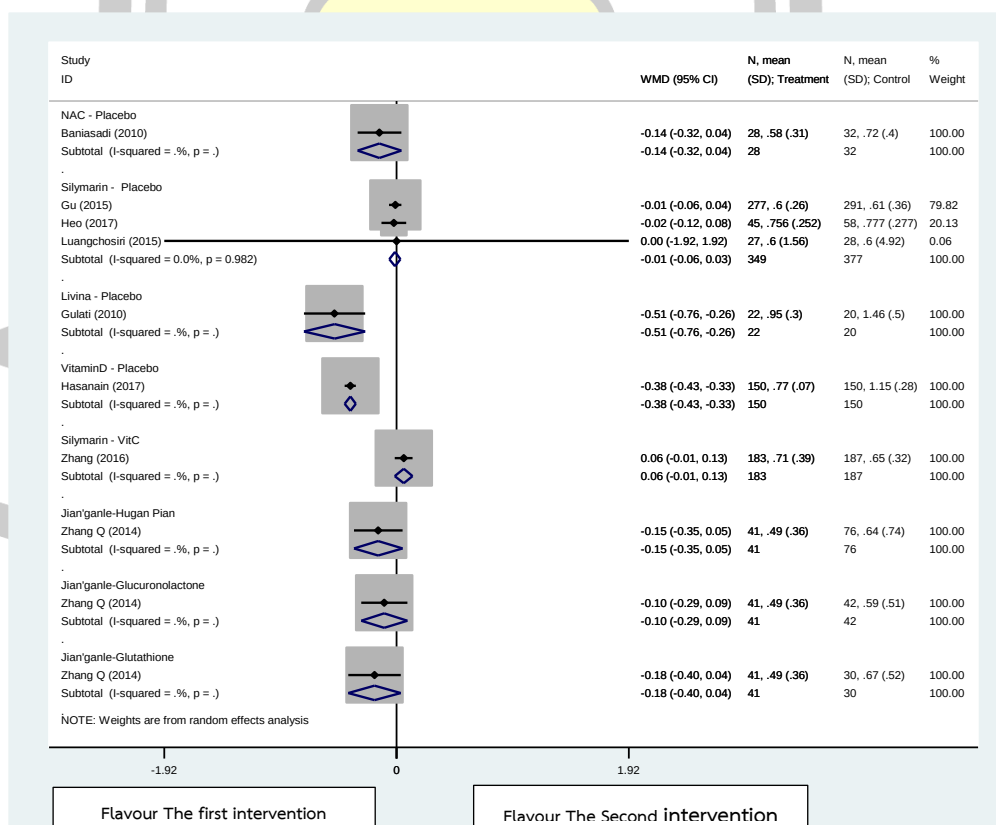
ภาพที่ 9.6 ผลการวิเคราะห์ห่อภิรมยานของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านโรคแต่ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า Alkaline phosphatase (ALP) ที่จุดสิ้นสุดของการศึกษา (End of study)



ภาพที่ 9.7 ผลการวิเคราะห์ห่อถักของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาไวรัสโรคแต่ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า Total bilirubin (TBIL) สัปดาห์ที่ 4



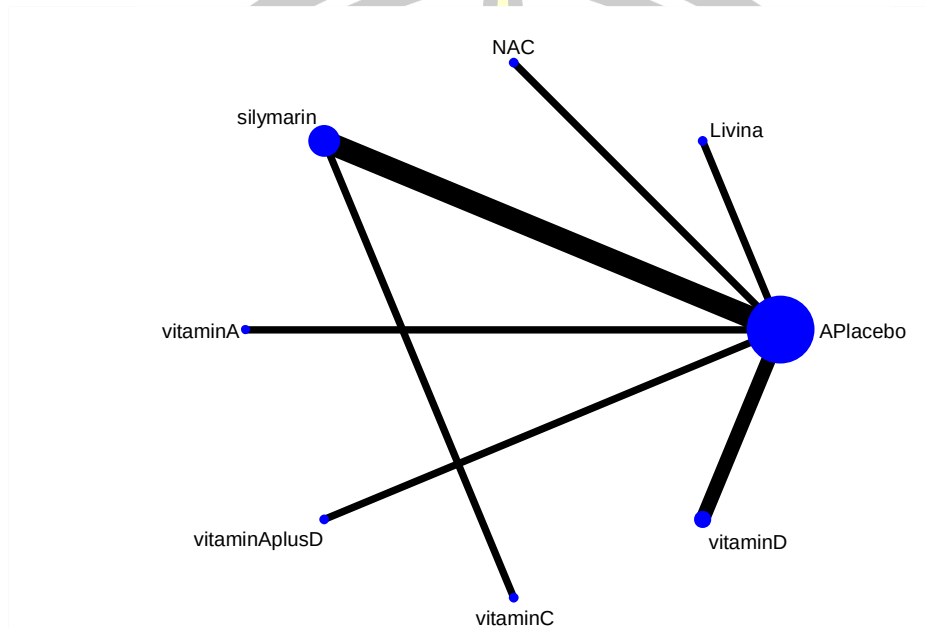
ภาพที่ 9.8 ผลการวิเคราะห์ห่อถักของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาไวรัสโรคแต่ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า Total bilirubin (TBIL) ที่จุดสิ้นสุดของการศึกษา (End of study)



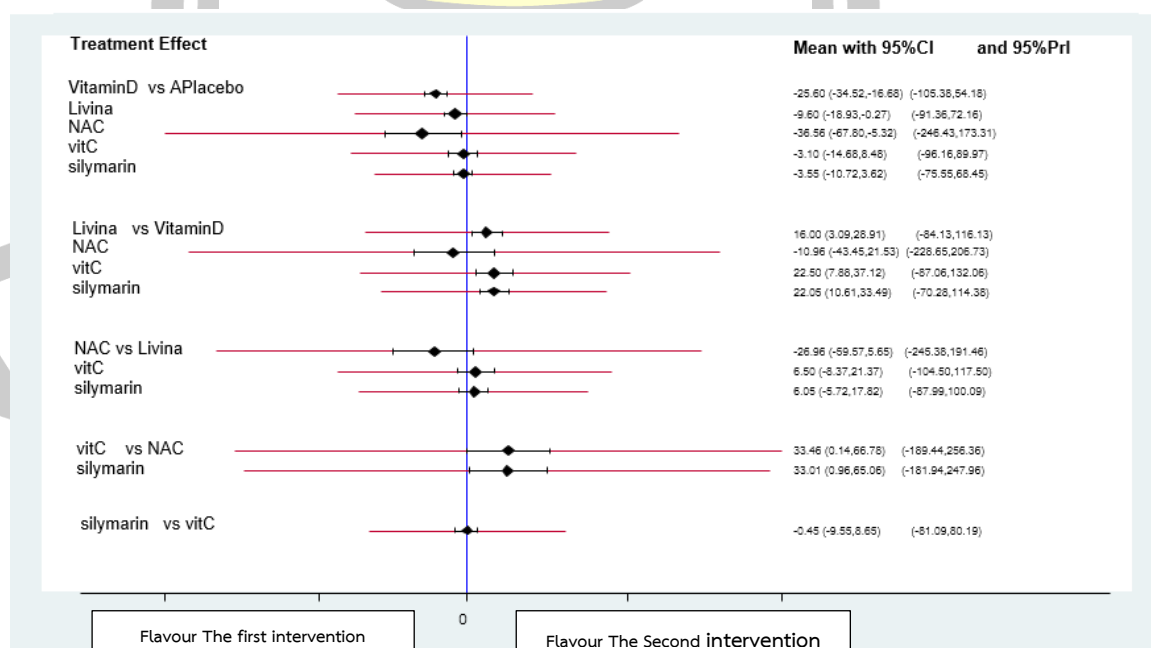


ผลการวิเคราะห์ห่อภิณยานเครือข่ายของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาไวรัสแต่ละชนิดต่อ
การเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของตับ

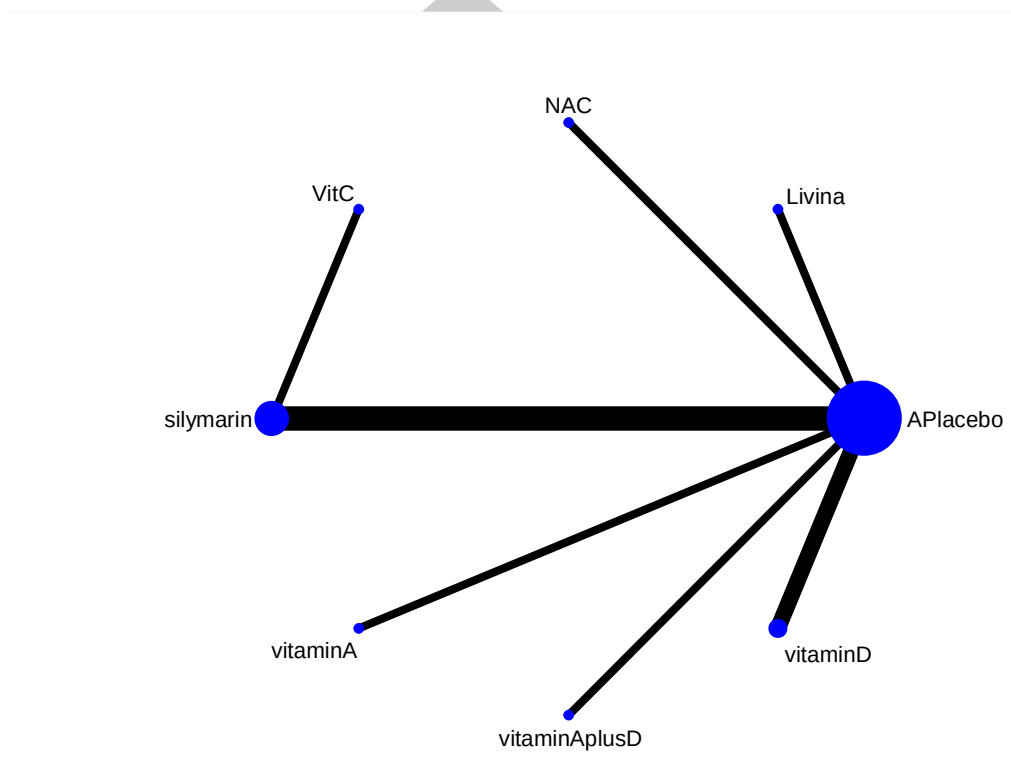
ภาพที่ 10.1 แผนภาพเครือข่ายการแสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิณยานของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับ
จากยาไวรัสแต่ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า Alanine aminotransferase(ALT)



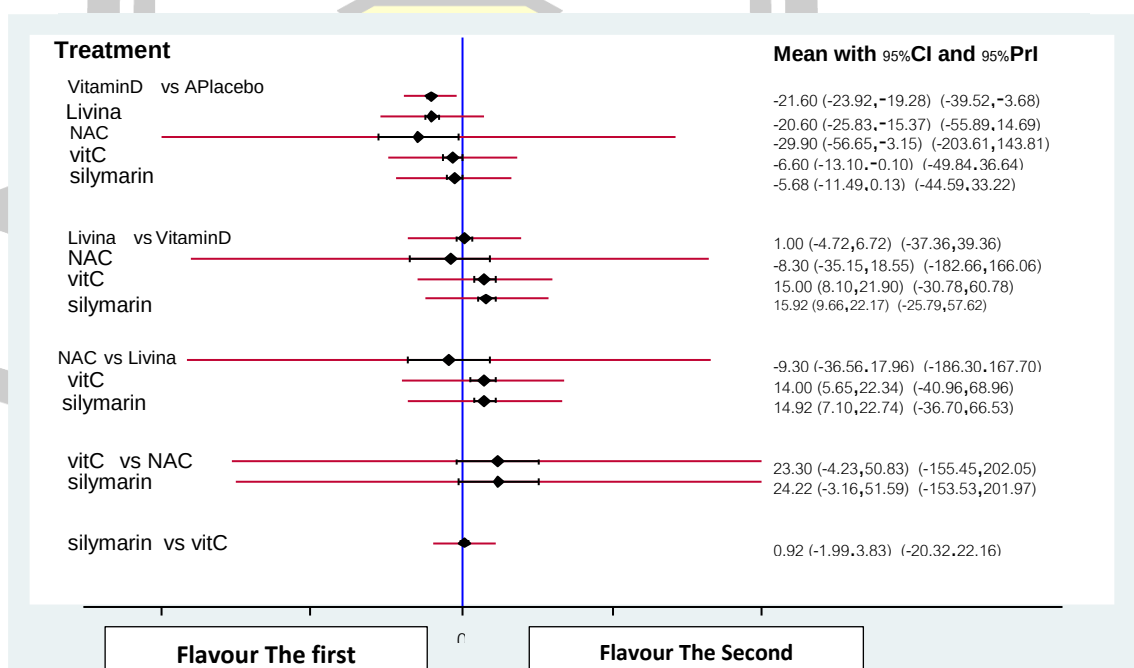
ภาพที่ 10.2 ผลการวิเคราะห์ห่อภิณยานเครือข่ายของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาไวรัสแต่ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า Alanine aminotransferase(ALT) ที่สัปดาห์ที่4



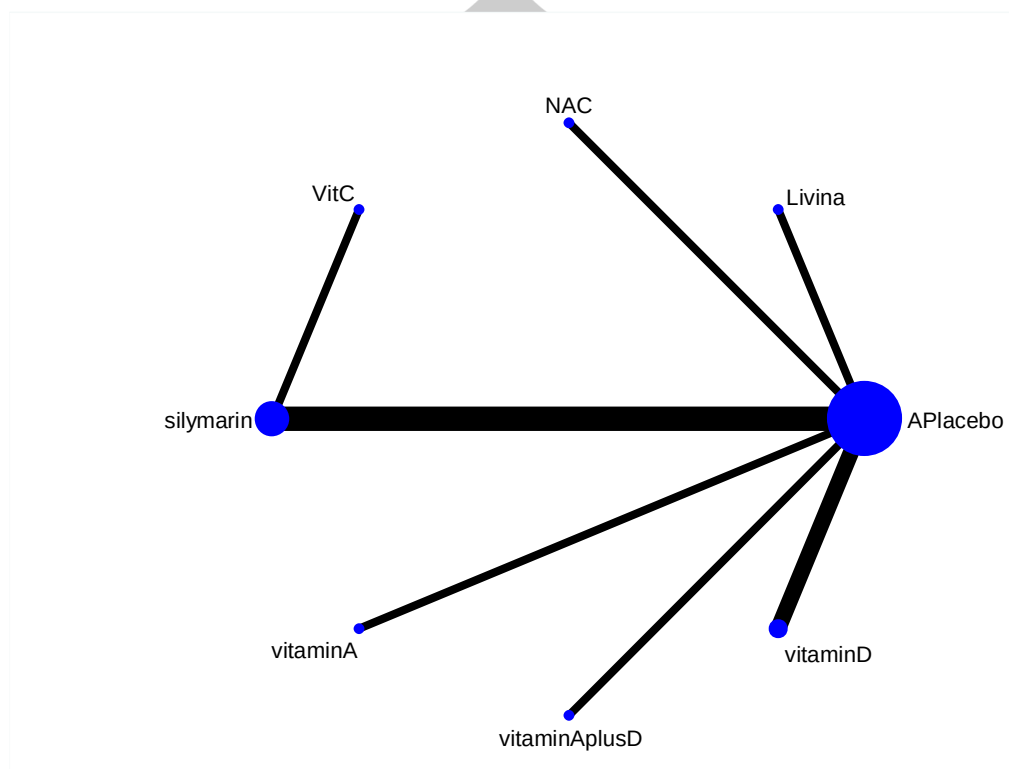
ภาพที่ 10.4 แผนภาพเครือข่ายการแสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิณของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาไวรัสโรคแต่ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า Aspartate aminotransferase(AST)



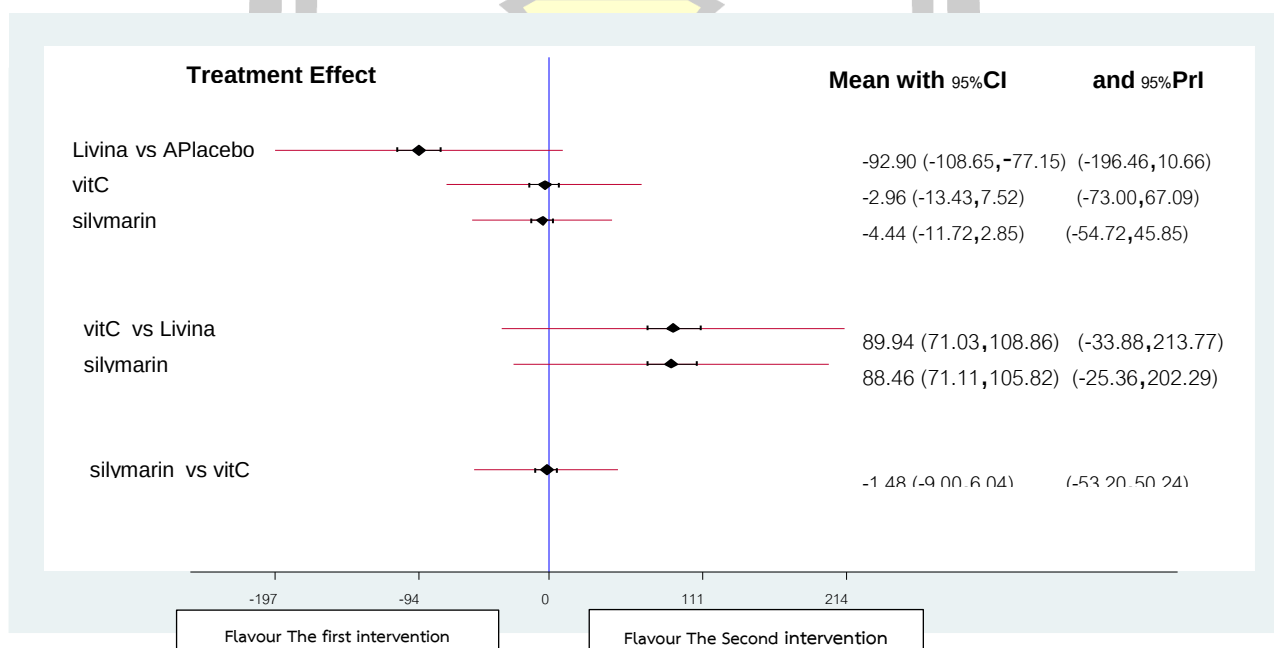
ภาพที่ 10.5 ผลการวิเคราะห์ห่อภิณเครือข่ายของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาไวรัสโรคแต่ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า Aspartate aminotransferase(AST) ที่สัปดาห์ที่4



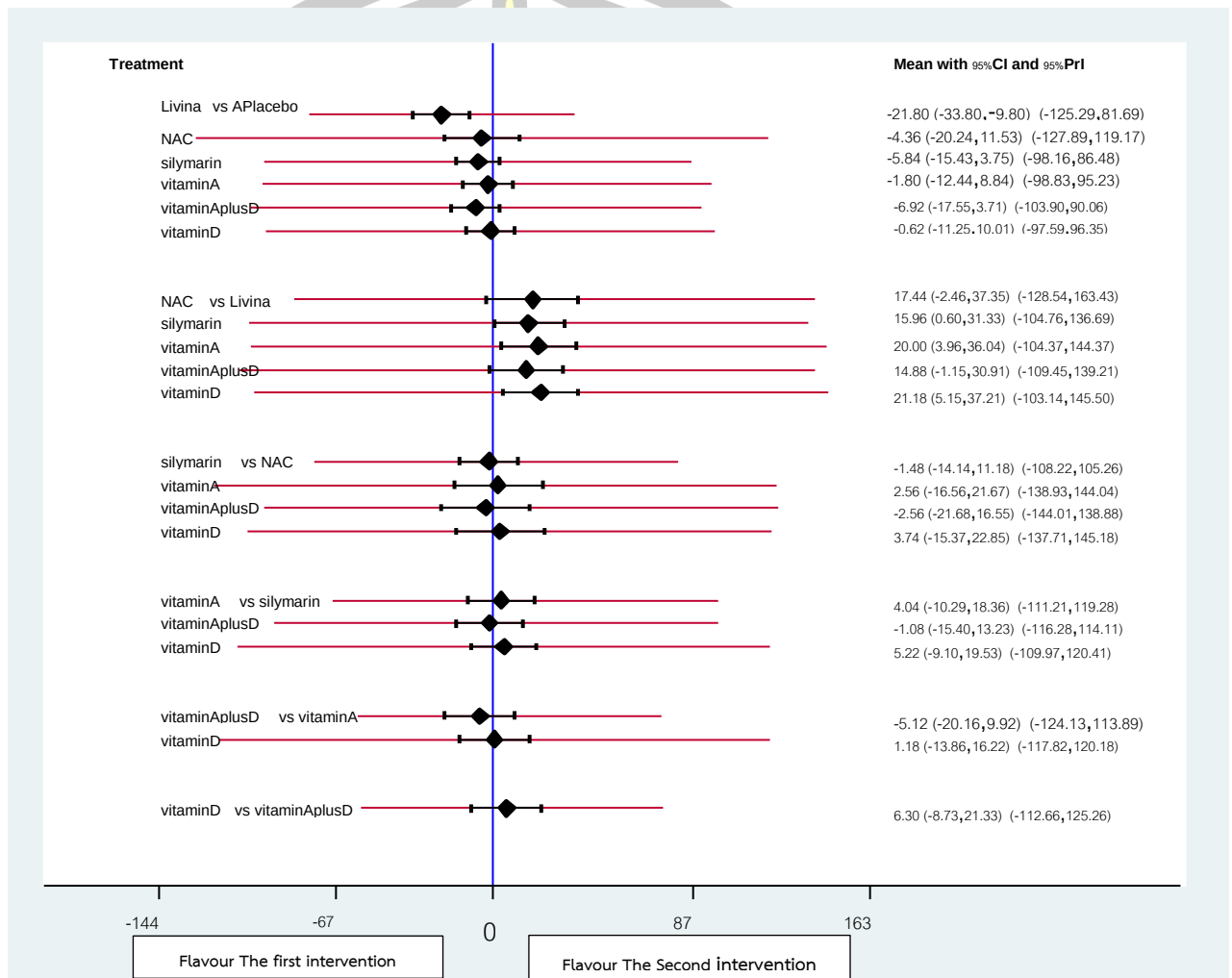
ภาพที่ 10.7 แผนภาพเครือข่ายการแสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิณของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคแต่ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า Alkaline phosphatase (ALP)



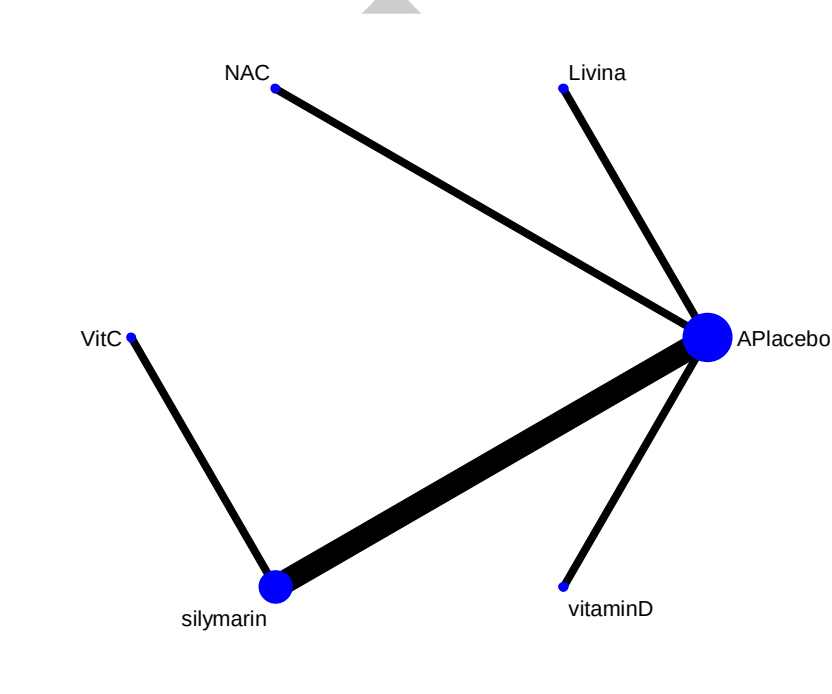
ภาพที่ 10.8 ผลการวิเคราะห์ห่อภิณเครือข่ายของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคแต่ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า Alkaline phosphatase (ALP) ที่สัปดาห์ที่ 4



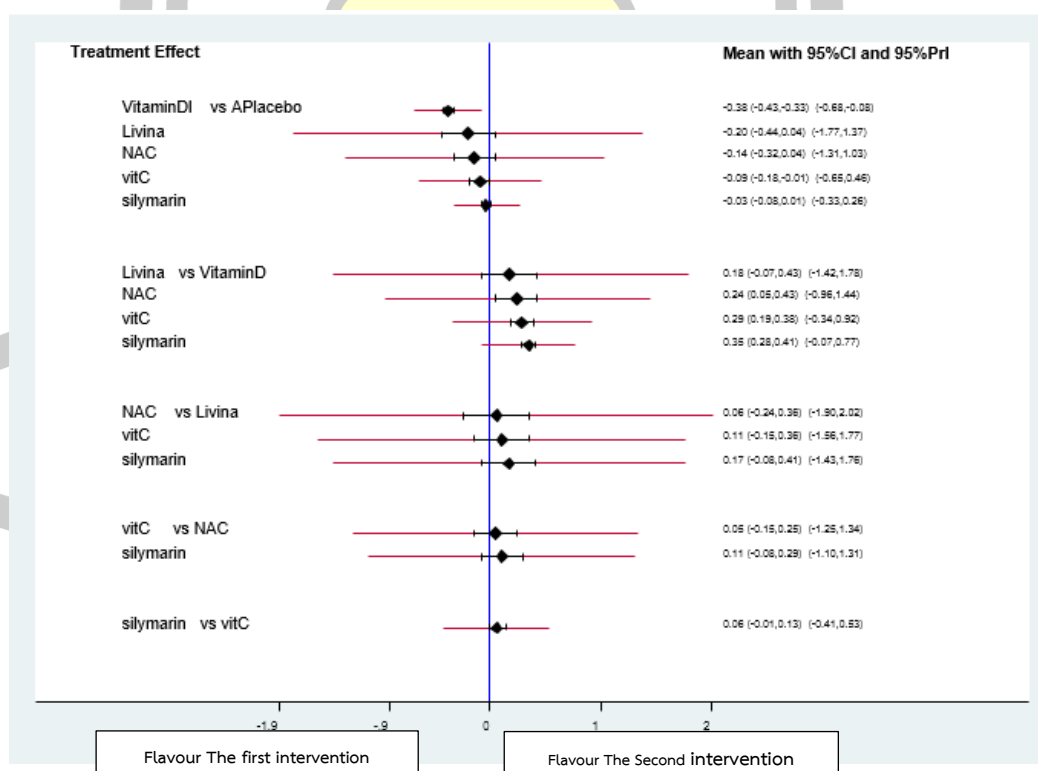
ภาพที่ 10.9 ผลการวิเคราะห์ห่อภิณยานเครือข่ายของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคแต่ ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า Alkaline phosphatase (ALP) ที่จุดสิ้นสุดของการศึกษา (End of study)



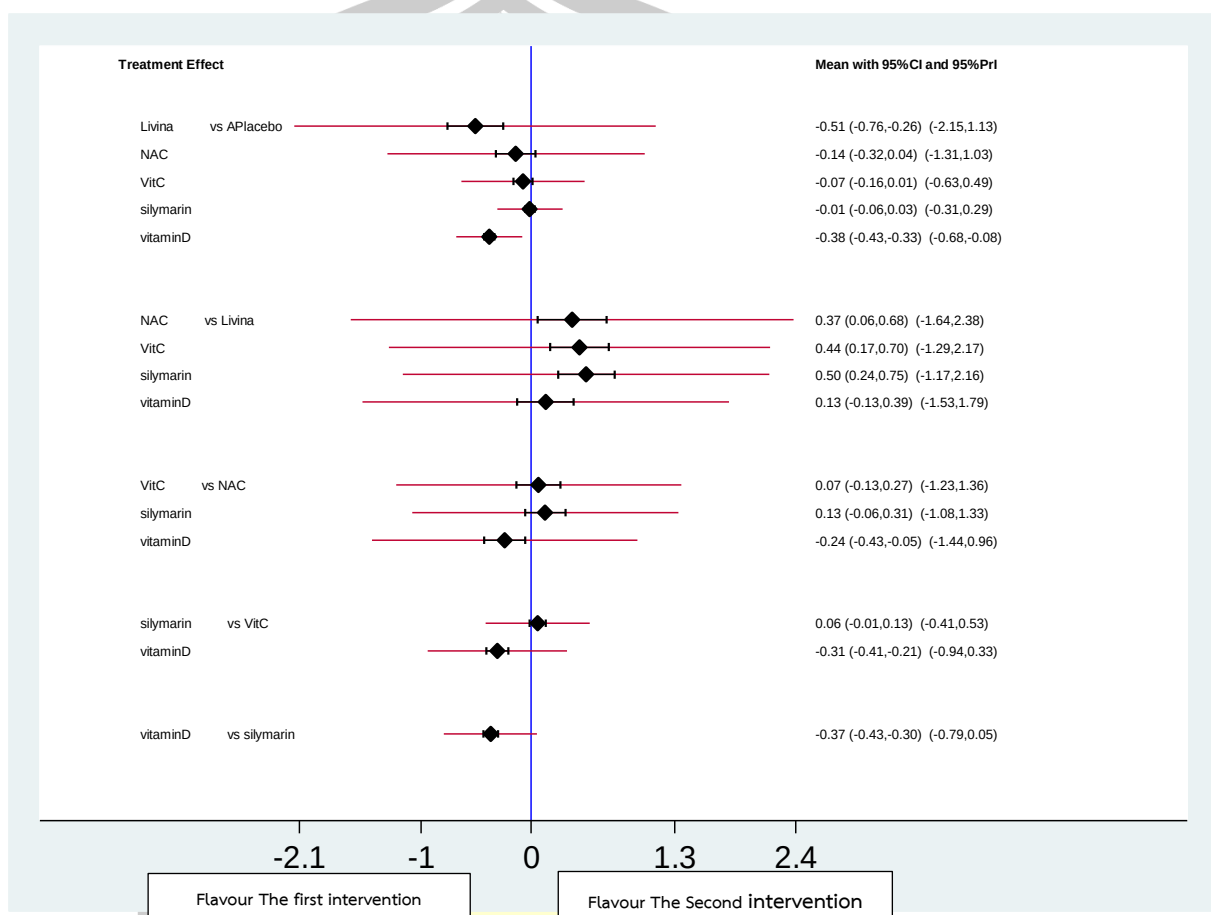
ภาพที่ 10.10 แผนภาพเครือข่ายการแสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิณของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาไวรัสโรคแต่ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า Total bilirubin (Tbil)

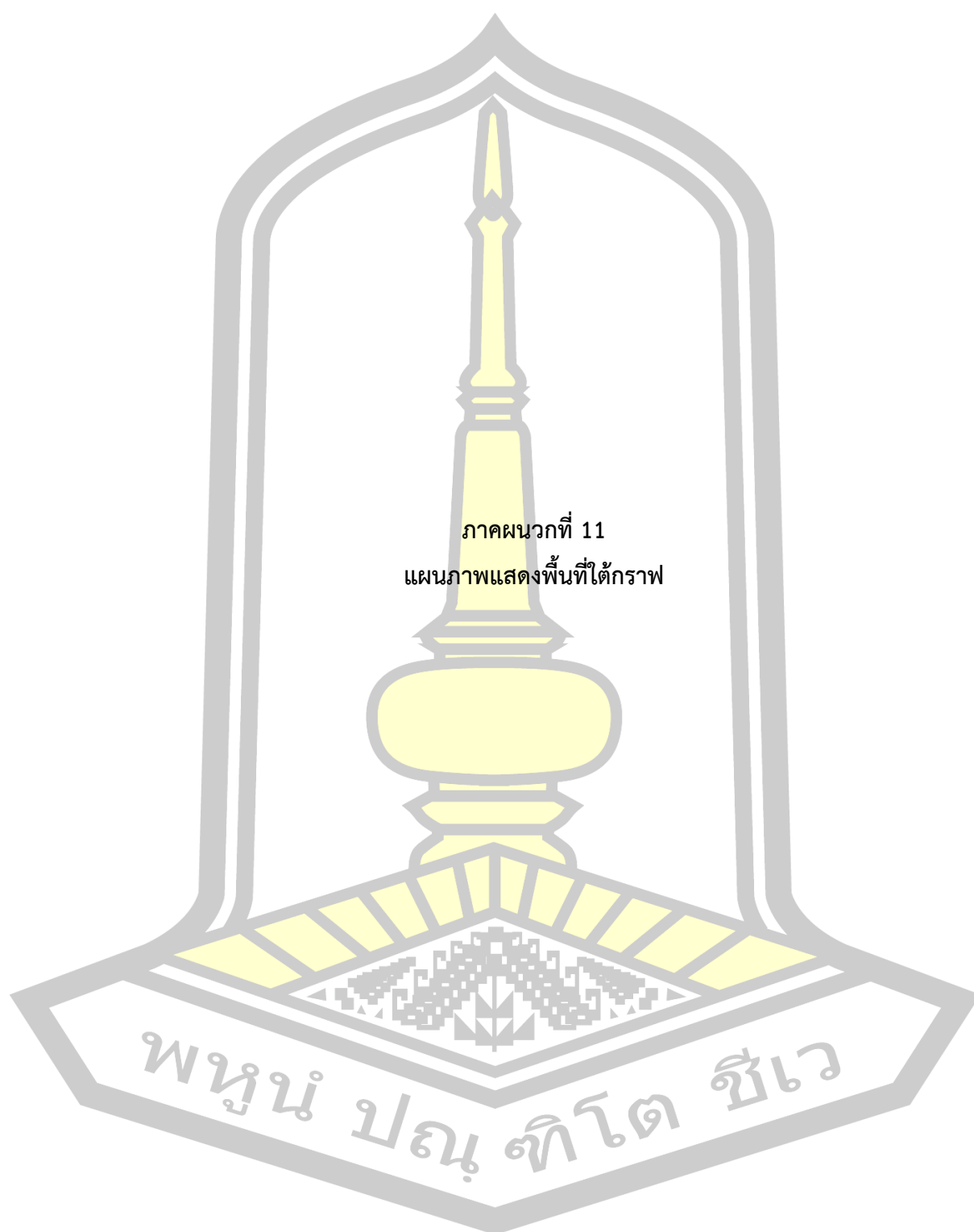


ภาพที่ 10.11 ผลการวิเคราะห์ห่อภิณเครือข่ายของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาไวรัสโรคแต่ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า Total bilirubin (Tbil) ที่สัปดาห์ที่4

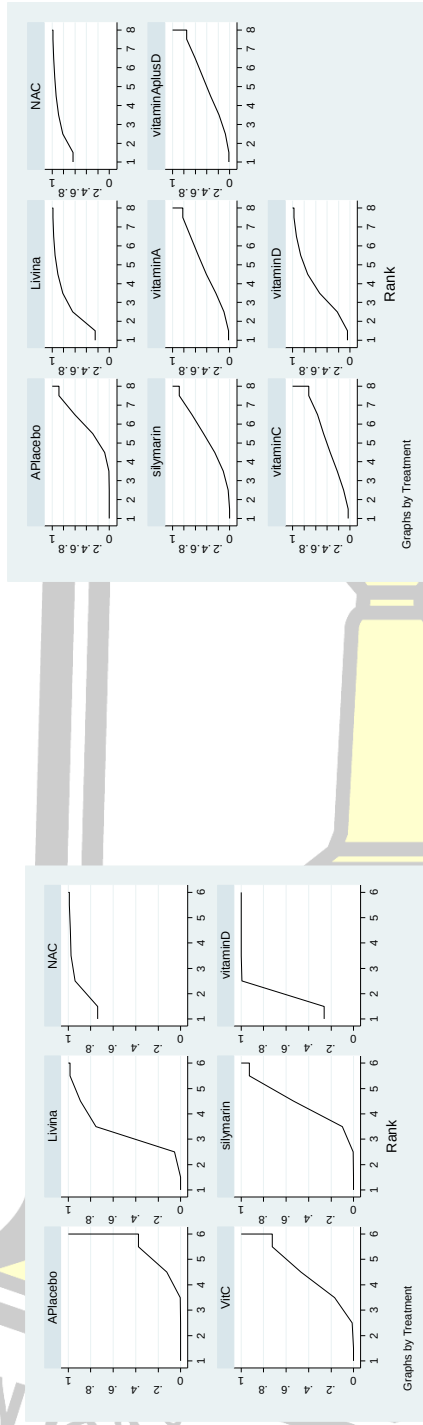


ภาพที่ 10.12 ผลการวิเคราะห์ห่อภิณยานเครือข่ายของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวิธโรคแต่
ละชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า Total bilirubin (TBil) ที่จุดสิ้นสุดของการศึกษา (End of study)



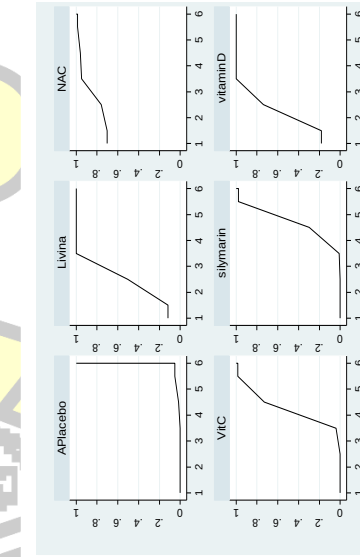


แผนภาพแสดงพื้นที่ใต้กราฟ Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA) ประสิทธิภาพของยาแต่ละตัวต่อการเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของตับ

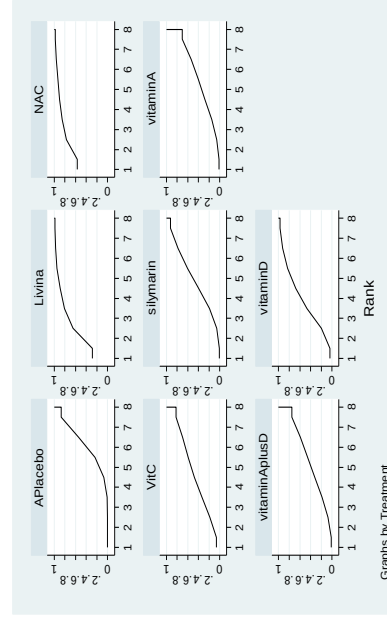


(a) Alanine aminotransferase(ALT) at week 4

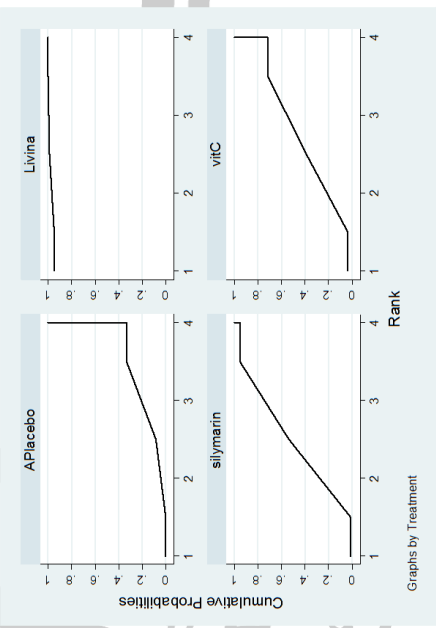
(b) Alanine aminotransferase(ALT) at the End of study



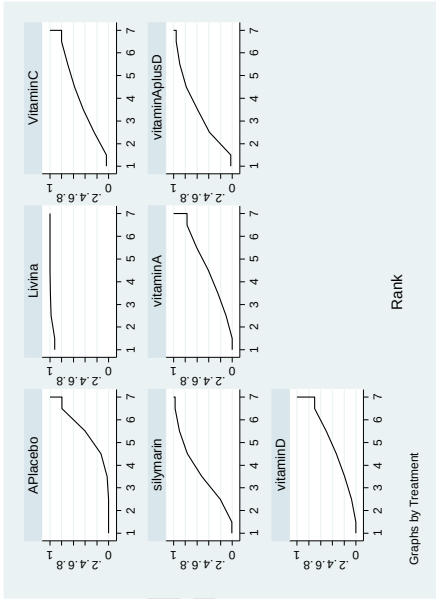
(c) Aspartate aminotransferase(AST) at week 4



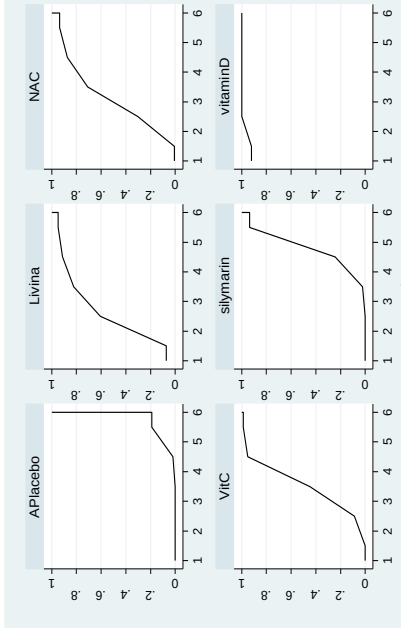
(d) Aspartate aminotransferase(AST) at the End of study



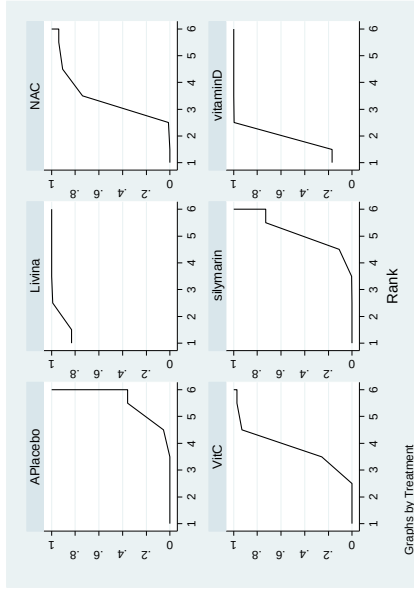
(e) Alkaline phosphatase (ALP) at week 4



(f) Alkaline phosphatase (ALP) at the End of study



(g) Total bilirubin (TBI) at week 4



(h) Total bilirubin (TBI) at the End of study

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ	นางสาวภัทราพร อรรคชาติสี
วันเกิด	วันที่ 19 ตุลาคม พ.ศ. 2532
สถานที่เกิด	อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	บ้านเลขที่ 55/1 หมู่ที่ 17 บ้านเขว ตำบลเขว อำเภอเมือง จังหวัดมหาสารคาม รหัสไปรษณีย์ 44000
ตำแหน่งหน้าที่การงาน	เภสัชกรชำนาญการ
สถานที่ทำงานปัจจุบัน	แผนกผู้ป่วยใน โรงพยาบาลมหาสารคาม เลขที่ 168 ถนนผดุงวิทย์ ตำบลตลาด อำเภอเมือง จังหวัดมหาสารคาม รหัสไปรษณีย์ 44000
ประวัติการศึกษา	พ.ศ. 2557 ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต (ภ.บ.) สาขาวิชาบริหารเภสัชกรรม มหาวิทยาลัยมหาสารคาม พ.ศ. 2565 ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต (ภ.ม.) สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

พูน ปณ จิโต ชีเว