

**การวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรค
ในโรงพยาบาลพัทยาบัทหมคุณ (บางละมุง)**
**An Analysis of Risk Factors for Anti-tuberculosis Drug-induced Liver Injury
at Pattaya Bhattamakhun (Banglamung) Hospital**

ณัฐภัทร์ ตั้งอภิเกียรติ, พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์

Nattapat Tangapikiet, M.D., Dip. Thai Board of Internal Medicine

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพัทยาบัทหมคุณ (บางละมุง) จังหวัดชลบุรี

Department of Internal Medicine, Pattaya Bhattamakhun (Banglamung) Hospital

Received: February 18, 2025 Revised: April 22, 2025 Accepted: May 15, 2025

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: วัณโรคเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์และอัตราการเสียชีวิตสูง การรักษาวัณโรคด้วยยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐานประกอบด้วยยาไอโซไนอะซิด ไรแฟมพิซิน ไพราซิโนไมด์ และอีแทมบูทอล พบว่ามีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ ภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรค ดังนั้นการค้นหปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะดังกล่าวจึงเป็นประโยชน์ต่อการวางแผนการรักษา และเฝ้าระวังการเกิดภาวะดังกล่าว

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาคาดการณ์ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรค

วิธีการศึกษา: งานวิจัยรูปแบบมีกลุ่มควบคุมแบบย้อนหลัง โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนย้อนหลังของผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็นวัณโรค และเข้ารับการรักษาติดตามที่คลินิกวัณโรคที่โรงพยาบาลพัทยาบัทหมคุณ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 โดยกลุ่มศึกษาคือผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรคหลังจากได้รับยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐาน และกลุ่มควบคุมคือผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่เกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรค โดยทำการแบ่งกลุ่มในอัตราส่วน 1:3 และเลือกกลุ่มควบคุมที่มีอายุและเพศใกล้เคียงกับกลุ่มศึกษา วิเคราะห์ผลการศึกษาทั้งการวิเคราะห์ข้อมูลตัวแปรเดียวและหลายตัวแปรโดยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก เพื่อระบุความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงในรูปแบบอัตราส่วนออดส์และช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95

ผลการศึกษา: จากกลุ่มผู้ที่เกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรคจำนวน 66 ราย และกลุ่มควบคุมจำนวน 198 ราย พบว่าเป็นเพศชายร้อยละ 60.6 ทั้งสองกลุ่ม และมีอายุเฉลี่ย 49.8 ปี ในกลุ่มศึกษา และ 49.5 ปี ในกลุ่มควบคุม พบระยะเวลาการเกิดภาวะตับอักเสบเฉลี่ย 19.7 วัน หลังเริ่มยาต้านวัณโรค จากการวิเคราะห์ข้อมูลตัวแปรเดียว พบว่าผู้ที่มีการติดเชื้อเอชไอวีมีความเสี่ยง 2.6 เท่า (95%CI 1.35-4.93, $p<0.05$) ผู้ที่ได้รับยาอีแทมบูทอลมากกว่า 20 มก./กก./วัน มีความเสี่ยงเป็น 2.5 เท่า (95%CI 1.07-5.72, $p<0.05$) และผู้ที่มีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำกว่า 3.5 มก./ดล. มีความเสี่ยง 1.9 เท่า (95%CI 1.09-3.37, $p<0.05$) จากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบหลายตัวแปร พบว่าผู้ที่มีการติดเชื้อเอชไอวีมีความเสี่ยงเป็น 2.5 เท่า (95%CI 1.19-5.14, $p<0.05$) และผู้ที่ได้รับยาอีแทมบูทอลเกิน 20 มก./กก./วัน มีความเสี่ยง 2.4 เท่า (95%CI 1.02-5.71, $p<0.05$)

สรุป: พบ 2 ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การติดเชื้อเอชไอวี และการได้รับยาอีแทมบูทอลเกินขนาดที่แนะนำ ดังนั้นควรวางแผนการรักษาและเฝ้าระวังการเกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรคเป็นพิเศษในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้

คำสำคัญ: วัณโรค, ยาต้านวัณโรค, ภาวะตับอักเสบจากยา, ปัจจัยเสี่ยง

ABSTRACT

BACKGROUND: Tuberculosis is a disease with a high incidence and mortality rate. The standard regimen for the treatment of tuberculosis includes Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamide, and Ethambutol, which are known to have significant adverse drug reactions, including antituberculosis drug-induced liver injury (ATDILI). Therefore, identifying the risk factors for ATDILI is crucial for treatment planning and monitoring.

OBJECTIVES: This study was conducted to investigate the estimated risk factors for drug-induced liver injury from the use of antituberculosis drugs (ATDILI).

METHODS: This was a retrospective case-control study, which collected data from the medical records of patients diagnosed with tuberculosis who received follow-up treatment at the TB Clinic of Pattaya Bhattamakhun Hospital from January 1, 2021, to December 31, 2023. The study group consisted of tuberculosis patients who experienced ATDILI after receiving a standard antituberculosis regimen, while the control group included tuberculosis patients who did not experience ATDILI. Groups were matched at a ratio of 1:3, with control subjects selected using a similar age and gender to the study group. The study results were analyzed using both Univariable and Multivariable analysis through a logistic regression model to identify the association of risk factors, expressed in terms of odds ratios and 95% confidence intervals.

RESULTS: From a group of 66 individuals with ATDILI and a control group of 198 individuals, both groups had 60.6% male participants, with average ages of 49.8 and 49.5 years in the study and control groups, respectively. The average duration of ATDILI occurred 19.7 days after the initiation of anti-tuberculosis drugs. Univariable analysis revealed that those with HIV infection had a 2.6 times higher risk (95%CI 1.35-4.93, $p<0.05$). Individuals receiving Ethambutol at doses greater than 20 mg/kg/day had a 2.5 times higher risk (95%CI 1.07-5.72, $p<0.05$), and those with less than 3.5mg/dl of serum albumin had a 1.9 times higher risk (95%CI 1.09-3.37, $p<0.05$). According to Multivariable analysis, individuals with HIV infection had a 2.5 times higher risk (95%CI 1.19-5.14, $p<0.05$), and those receiving Ethambutol at doses greater than 20 mg/kg/day had a 2.4 times higher risk (95%CI 1.02-5.71, $p<0.05$).

CONCLUSIONS: Two statistically significant risk factors for the development of ATDILI were identified: HIV infection and receiving Ethambutol in excess of the recommended dosage. Therefore, it is essential to plan treatment and closely monitor the risk of ATDILI in patients with these risk factors.

KEYWORDS: tuberculosis, antituberculosis drug, drug-induced liver injury, risk factors

บทนำ

จากสถานการณ์ปัจจุบัน วัณโรค หรือ Tuberculosis ยังคงเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์และอัตราการเสียชีวิตสูงทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ จากรายงานขององค์การอนามัยโลกพบว่าในปี พ.ศ. 2565 มีผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ถึง 7.5 ล้านราย และมีผู้เสียชีวิตจากวัณโรคถึง 1.3 ล้านราย¹

จากรายงานของกองวัณโรค กรมควบคุมโรคพบว่าในปีงบประมาณ พ.ศ. 2566 มีผู้ป่วยขึ้นทะเบียนวัณโรครายใหม่มากถึง 78,955 ราย และมีผู้เสียชีวิตจากวัณโรคมากถึงร้อยละ 9.8² ดังนั้นการรักษาวัณโรคอย่างมีประสิทธิภาพจะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตและทุพพลภาพจากวัณโรคได้

ยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐานนั้นประกอบด้วยยา Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamide และ Ethambutol โดยจะมีการใช้ยาร่วมกันทั้ง 4 ตัว ในช่วง 2 เดือนแรกของการรักษาและใช้ Isoniazid ร่วมกับ Rifampicin ในเดือนที่ 4-6³ ซึ่งการใช้ยาทั้ง 4 ตัว ในช่วง 2 เดือนแรกของการรักษานั้น มีผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่สำคัญ คือ ภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรค (Antituberculosis drug-induced liver injury, ATDLI)¹ ซึ่งเป็นหนึ่งในอุปสรรคต่อการรักษาวัณโรคที่ทำให้การรักษาวัณโรคทำได้ยากขึ้น ใช้เวลานานขึ้นและมีโอกาสเกิดภาวะตับวายเฉียบพลันซึ่งเป็นภาวะที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 22.7 ได้⁴

จากการศึกษาที่ผ่านมาในประเทศไทย⁵⁻⁷ พบว่า ATDLI มีอุบัติการณ์ถึงร้อยละ 4.5-9.2 และเกิดภาวะ ATDLI เฉลี่ย 17-21 วัน หลังเริ่มยาต้านวัณโรค โดยมีความเสี่ยง ได้แก่ ความรุนแรงของวัณโรค การเป็นวัณโรคนอกปอด การได้รับยาต้านวัณโรคเกินขนาดที่แนะนำ ภาวะทุพโภชนาการ การมีโรคร่วม การดื่มแอลกอฮอล์ การมีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ ซึ่งในแต่ละการศึกษามีผลลัพธ์ที่หลากหลายแตกต่างกันในแต่ละปัจจัยเสี่ยง นอกจากนั้นการศึกษาที่ผ่านมาในประเทศพบว่าการอุบัติการณ์ของ ATDLI เท่ากับร้อยละ 6.9 และมีภาวะตับอักเสบเกิดขึ้นร้อยละ 53 และร้อยละ 87 ภายใน 2 สัปดาห์ และ 2 เดือน ตามลำดับ โดยพบปัจจัยเสี่ยงที่ใกล้

เคียงกันในบางปัจจัย เช่น การดื่มแอลกอฮอล์ การได้รับยาต้านวัณโรคเกินขนาดที่แนะนำ การติดเชื้อ HIV เป็นต้น

จากการศึกษาเรื่องการศึกษาลักษณะของผู้ป่วยวัณโรคที่เสียชีวิตระหว่างการรักษาในโรงพยาบาลบางละมุง ปีงบประมาณ 2559-2561 ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยวัณโรคจำนวน 127 ราย พบว่าภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคสูงถึง 41 ราย คิดเป็นร้อยละ 32.3⁸ จากการติดตามการรักษาผู้ป่วยวัณโรคในโรงพยาบาลพญาพิทมคุณ พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนมากที่เกิดภาวะตับอักเสบหลังจากได้รับยาต้านวัณโรค จึงทำให้การรักษาล่าช้า และต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลในรายที่มีอาการมาก รวมไปถึงเปลี่ยนแปลงสูตรยาเพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงต่อดับ และจากผลการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด ATDLI นั้นยังมีส่วนที่ยังเป็นข้อถกเถียงมีข้อสรุปที่ไม่ตรงกัน และข้อมูลงานวิจัยในประเทศไทย โดยเฉพาะในพื้นที่ภาคตะวันออกนั้นยังไม่มากพอ ดังนั้นการค้นหปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเกิด ATDLI จึงมีความสำคัญในการวางแผนการรักษาทั้งการเลือกสูตรยารักษา และการเฝ้าระวังภาวะดังกล่าวในผู้ป่วยรายที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรค

การศึกษาวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาคาดการณ์ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรค (ATDLI)

วิธีการศึกษา

เป็นการวิจัยแบบมีกลุ่มควบคุมแบบย้อนหลัง (Retrospective case control study) โดยการศึกษานี้ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์จังหวัดชลบุรี เลขที่ 088/2567 รับรองวันที่ 23 ธันวาคม พ.ศ. 2567

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปี ที่วินิจฉัยเป็นวัณโรคและเข้ารับการรักษาติดตามที่คลินิกวัณโรค (TB Clinic) ที่โรงพยาบาลพญาพิทมคุณ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษา (Inclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐาน ประกอบด้วยยา Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamide และ Ethambutol ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจการทำงานของตับ (Liver function test, LFT) ก่อนและหลังได้รับยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐาน หรือก่อนและหลังการเกิดภาวะ ATDILI อย่างน้อย 1 ครั้ง

ผู้ที่เกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรค (Antituberculosis drug-induced liver injury, ATDILI) หมายถึง มีภาวะที่มีระดับ Alanine aminotransferase (ALT) หรือ Aspartate aminotransferase (AST) มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพิคตบน (Upper normal limit) ร่วมกับผู้ป่วยมีอาการตาเหลือง ตัวเหลือง (jaundice) และ/หรือมีอาการของตับอักเสบ เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน หรืออ่อนเพลียโดยไม่มีสาเหตุอื่นอธิบาย มีภาวะที่มีระดับ ALT หรือ AST มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติพิคตบน หรือ Total bilirubin มากกว่า 3 mg/dl ในรายที่ไม่มีอาการของภาวะตับอักเสบโดยไม่มีสาเหตุอื่นอธิบาย¹⁰

เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria) ได้แก่ ผู้ที่เคยมีประวัติ Adverse drug reaction ต่อยาต้านวัณโรค ผู้ที่เปลี่ยนแปลงหรือหยุดยาต้านวัณโรคด้วยสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ภาวะ ATDILI ผู้ที่มีค่าการทำงานของตับผิดปกติเกินเกณฑ์วินิจฉัย ATDILI ตั้งแต่ก่อนเริ่มยาต้านวัณโรค ผู้ที่ขาดการรักษาระหว่างได้รับยาต้านวัณโรคต่อเนื่อง 6 เดือน หรือก่อนเกิดภาวะ ATDILI และผู้ป่วยที่กำลังอยู่ระหว่างการตั้งครรภ์ขณะอยู่ระหว่างรักษาวัณโรค

ทำการเลือกผู้ป่วยที่เกิดภาวะ ATDILI (Case group) จากกลุ่มประชากรและทำการสุ่มเลือกกลุ่มควบคุม (Control group) จากประชากรผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่เกิดภาวะ ATDILI หลังจากได้รับยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐานที่มีอายุต่างกันไม่เกิน 5 ปี และเพศเดียวกับ Case group แล้วจึงแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐานแล้วเกิดภาวะ ATDILI และกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ ATDILI เพื่อทำการศึกษาคาดการณ์ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรค (ATDILI)

คำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size) โดยการใช้

โปรแกรม STATA version 16.1 โดยกำหนดค่า Type I error (α)=0.05, Power=0.8 และใช้ข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้าเรื่อง Incidence, outcomes, and risk factors of antituberculosis drug-induced liver injury in Thailand: A retrospective cohort study⁵ โดยเลือกใช้ค่า Odds ratio ที่ต่ำที่สุดที่มีนัยสำคัญทางสถิติคือเท่ากับ 2.9 จากปัจจัยเสี่ยงโรคร่วม (Comorbidities) ทำการแบ่งกลุ่มเป็นกลุ่มศึกษา (Case group) กับกลุ่มควบคุม (Control group) ในอัตราส่วนเท่ากับ 1:3 โดยจำนวนกลุ่มศึกษาที่ทำการศึกษาเท่ากับ 66 ราย และจำนวน Control ที่ทำการศึกษาเท่ากับ 198 ราย โดยรวมทั้งสองกลุ่มจะใช้กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 264 ราย

การเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนย้อนหลังของผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็นวัณโรค และเข้ารับการรักษาติดตามที่คลินิกวัณโรค (TB Clinic) ที่โรงพยาบาลพญาไทหมคุณ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 โดยอาศัยข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและระบบคอมพิวเตอร์โรงพยาบาลพญาไทหมคุณ และนำข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่ม มาวิเคราะห์ผลการปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดภาวะ ATDILI

การวิเคราะห์ข้อมูล

ตัวแปรประเภทเชิงนับ (Categorical variable) นำเสนอในรูปความถี่และร้อยละ ตัวแปรต่อเนื่อง (Continuous variable) นำเสนอในรูปแบบของค่าเฉลี่ย (Mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard variation) หากข้อมูลมีรูปแบบการกระจายแบบปกติ แต่หากข้อมูลมีรูปแบบการกระจายแบบไม่ปกติ นำเสนอในรูปแบบของค่ามัธยฐาน (Median) ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (Interquartile range Q1-Q3) เปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรเชิงนับโดยใช้ Fisher exact test หรือ Chi-square test ตามความเหมาะสม เปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณหรือตัวแปรต่อเนื่อง โดยใช้ Independent t-test หรือ Mann-Whitney U test ตามความเหมาะสม และ Multivariable analysis โดยใช้ Logistic regression เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด ATDILI โดยปรับอิทธิพลจากปัจจัยต่างๆ ซึ่งจะนำเสนอในรูปแบบ Adjusted odds ratio โดยค่า $p < 0.05$ จะถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ และ

คำนวณสถิติโดยใช้โปรแกรม STATA version 16.1

ผลการศึกษา

จากงานวิจัยได้รวบรวมผู้ป่วยวัณโรคที่เข้ารับการรักษาติดตามที่คลินิกวัณโรค (TB Clinic) ที่โรงพยาบาลพญาภิรมย์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 เป็นจำนวนทั้งสิ้น 286 ราย โดยมีผู้ป่วยที่ถูกนำออกจากงานวิจัยจำนวน 22 ราย

แบ่งออกเป็นผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับ (LFT) ผิดปกติมากกว่าเกณฑ์วินิจฉัย ATDILI ตั้งแต่ก่อนเริ่มยาต้านวัณโรคจำนวน 10 ราย ผู้ป่วยขาดการรักษา 6 ราย และผู้ป่วยที่แพ้ยาต้านวัณโรค จำนวน 6 ราย

จากผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 264 ราย ที่ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมวิจัย แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มี ATDILI จำนวน 66 ราย และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มี ATDILI 198 ราย (Figure 1)

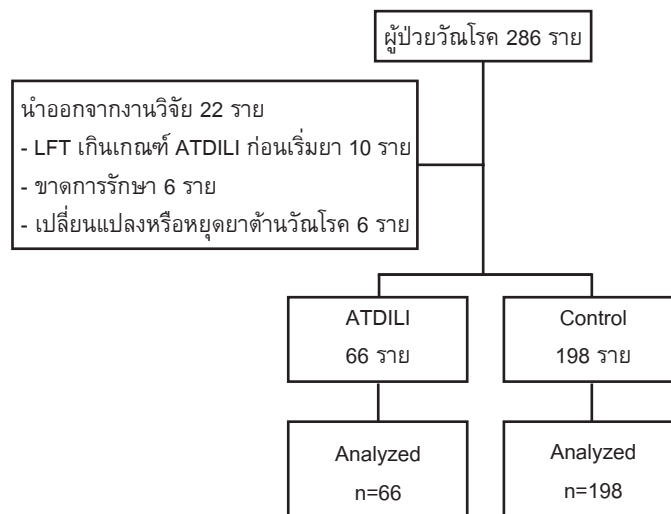


Figure 1 Study flow diagram

จากการจับคู่ตัวอย่าง ATDILI และ Control ในอัตราส่วน 1:3 โดยสุ่มเลือกประชากรในกลุ่ม Control ที่มีเพศเดียวกันและอายุห่างกันไม่เกิน 5 ปี กับตัวอย่างผู้ป่วยที่มี ATDILI พบว่าทั้งสองกลุ่มมีประชากรเพศชายคิดเป็นร้อยละ 60.6 เท่ากันทั้งสองกลุ่ม และมีอายุเฉลี่ยที่ 49.8 และ 49.5 ปี ตามลำดับ ระยะเวลาการเกิดภาวะ ATDILI ในกลุ่มศึกษาเฉลี่ย 19.7 วัน หลังเริ่มยาด้านวัณโรค

จากผลการศึกษาพบว่า กลุ่ม ATDILI มีผู้ที่ติดเชื้อ HIV คิดเป็นร้อยละ 31.8 ซึ่งต่างกับกลุ่ม Control ที่มีผู้ติดเชื้อ HIV คิดเป็นร้อยละ 15.3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่คำนึงถึงระดับ CD4 ในเลือด แต่ในส่วนของดัชนีมวลกายและโรคไม่ติดต่อเรื้อรังอื่นๆ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กลุ่ม ATDILI ได้รับยา Ethambutol เฉลี่ย 16.9 mg/kg/day และกลุ่ม Control ได้รับยา Ethambutol เฉลี่ย 17 mg/kg/day โดยพบว่าผู้ที่ได้รับยามากกว่า 20 mg/kg/day คิดเป็นร้อยละ 16.9 ซึ่งต่างกับกลุ่ม Control ที่

พบเพียงร้อยละ 8.1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.03$) แต่ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสำหรับยา Isoniazid, Rifampicin และ Pyrazinamide

จากการวิเคราะห์ผลการการทำงานของตับ (Liver function test) ก่อนเริ่มยาหรือก่อนการเกิดภาวะ ATDILI พบว่ากลุ่ม ATDILI มีผู้ที่มี Albumin ในเลือดต่ำกว่า 3.5 mg/dl ร้อยละ 57.6 ซึ่งมากกว่ากลุ่ม Control ที่พบเพียงร้อยละ 41.4 ซึ่งต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.02$)

ค่ามัธยฐานของระดับของ Total bilirubin, Direct bilirubin, Alanine aminotransferase (ALT), Aspartate aminotransferase (AST) เท่ากับ 0.5 mg/dl, 0.5 mg/dl, 25 U/L, 38.5 U/L ตามลำดับ ซึ่งต่างกับกลุ่ม Control ที่มีค่ามัธยฐานของระดับของ Total bilirubin, Direct bilirubin, ALT, AST เท่ากับ 0.4 mg/dl, 0.2 mg/dl, 100 U/L, 28 U/L ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งจะนำไปปรับอิทธิพลโดยการวิเคราะห์ Multivariable analysis ต่อไป (Table 1)

Table 1 Demographic and initial laboratory data of study and control groups

Characteristics	Antituberculosis drug-induced liver injury (n=66)	Control (n=198)	p-value
Male, n (%)	40 (60.6)	120 (60.6)	1.00
Age (year), mean±SD	49.8±15.6	49.5±15.3	0.89
Onset of ATDILI (day), mean±SD	19.7±13.5		
Body mass index (kg/m²), mean±SD	19.4±3.7	19.9±3.5	0.34
Underweight (BMI<18.5 kg/m ²), n (%)	28 (42.4)	59 (30.3)	0.08
Obesity (BMI≥25 kg/m ²), n (%)	4 (6.1)	13 (6.7)	1.00
Co-morbidities, n (%)			
Hypertension	8 (12.1)	39 (19.7)	0.14
Diabetes	10 (15.5)	33 (16.7)	0.57
Dyslipidemia	5 (7.6)	14 (7.1)	1.00
Coronary arterial disease	0	2 (1.0)	1.00
Chronic obstructive pulmonary disease	0	6 (3.0)	0.15
HIV infection	21 (31.8)	30 (15.3)	0.003
CD4 count (cell/mm ³) (median, IQR) (n=21, 30)	141 (56, 304)	117.5 (21, 308)	0.60
Tuberculosis profile, n (%)			
Previous tuberculosis	6 (9.1)	20 (10.1)	0.90
Extra-pulmonary tuberculosis	15 (22.7)	35 (17.7)	0.36
Isoniazid dose (mg/kg/day), mean±SD	5.6±1.5	5.7±1.2	0.65
Isoniazid overdose (>6 mg/kg/day)	22 (33.9)	69 (35.0)	0.86
Rifampicin dose (mg/kg/day), mean±SD	10.0±2.8	10.2±1.8	0.62
Rifampicin overdose (>12 mg/kg/day)	9 (13.9)	21 (10.6)	0.40
Pyrazinamide dose (mg/kg/day), mean±SD	24.6±7.1	24.8±4.6	0.82
Pyrazinamide overdose (>30 mg/kg/day)	7 (10.8)	14 (7.1)	0.28
Ethambutol dose (mg/kg/day), mean±SD	16.9±4.56	17.0±3.0	0.72
Ethambutol overdose (>20 mg/kg/day)	11 (16.9)	16 (8.1)	0.03
Initial liver function test (median, IQR)			
Albumin (mg/dl), mean±SD	3.3±0.7	3.6±0.6	0.003
Hypoalbuminemia (<3.5 mg/dl), n (%)	38 (57.6)	82 (41.4)	0.02
Total bilirubin (mg/dl)	0.5 (0.4, 0.7)	0.40 (0.3, 0.6)	0.005
Direct bilirubin (mg/dl)	0.3 (0.2, 0.5)	0.2 (0.1, 0.3)	0.004
Alkaline phosphatase (U/L)	105 (78, 169)	100 (77, 136)	0.22
Alanine aminotransferase (U/L)	25 (16, 38)	19 (12, 34)	0.049
Aspartate aminotransferase (U/L)	38.5 (25, 65)	28 (20, 41)	0.001

เมื่อนำความสัมพันธ์ที่ได้มาวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ ATDILI โดยใช้ Univariable analysis พบว่ามี 3 ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดภาวะ ATDILI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การติดเชื้อ HIV การได้รับยา Ethambutol เกิน 20 mg/kg/day และระดับ Albumin ในเลือดต่ำกว่า 3.5 mg/dl โดยผู้ที่มีการติดเชื้อ HIV มีความเสี่ยงเป็น 2.6 เท่า (95%CI 1.35-4.93, $p<0.05$) ผู้ที่ได้รับยา Ethambutol เกิน 20 mg/kg/day มีความเสี่ยงเป็น 2.5 เท่า (95%CI 1.07-5.72, $p<0.05$) และผู้ที่มีระดับ Albumin ในเลือดน้อยกว่า 3.5 mg/dl มีความเสี่ยง 1.9 เท่า (95%CI 1.09-3.37, $p<0.05$)

แต่เมื่อทำการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวโดยใช้การวิเคราะห์แบบ Multivariable analysis โดยปรับอิทธิพลของเพศ อายุ ระดับ Total bilirubin, ALT และระดับ AST พบว่ามีเพียง 2 ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดภาวะ ATDILI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การติดเชื้อ HIV และการได้รับยา Ethambutol เกิน 20 mg/kg/day โดยผู้ที่มีการติดเชื้อ HIV มีความเสี่ยงเป็น 2.5 เท่า (95%CI 1.19-5.14, $p<0.05$) และผู้ที่ได้รับยา Ethambutol เกิน 20 mg/kg/day มีความเสี่ยงเป็น 2.4 เท่า (95%CI 1.02-5.71, $p<0.05$) (Table 2)

Table 2 Univariable and Multivariable analysis of risk factors for Antituberculosis drug-induced liver injury (ATDILI)

	Unadjusted			Adjusted		
	OR	95% CI	p-value	*OR	95% CI	p-value
HIV infection	2.58	1.35-4.93	0.004	2.48	1.19-5.14	0.01
Ethambutol overdose (>20 mg/kg/day)	2.48	1.07-5.72	0.03	2.41	1.02-5.71	0.046
Hypoalbuminemia (<3.5 mg/dl)	1.91	1.09-3.37	0.02	1.38	0.72-2.64	0.34

*Adjusted odds ratio by Age, sex (male), Total bilirubin, ALT and AST by logistic regression model

อภิปรายผล

จากการศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดภาวะ ATDILI ในผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการรักษาที่คลินิกวัณโรค โรงพยาบาลพญาไทพบคุณ พบว่ามี 3 ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิด ATDILI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การติดเชื้อ HIV การได้รับยา Ethambutol เกิน 20 mg/kg/day และระดับ Albumin ในเลือดต่ำกว่า 3.5 mg/dl แต่เมื่อทำการศึกษาเปรียบเทียบโดยใช้การปรับอิทธิพลของระดับ Total bilirubin, ALT และ ระดับ AST จะพบว่ามีเพียงการติดเชื้อ HIV และ การได้รับยา Ethambutol เกิน 20 mg/kg/day เท่านั้นที่มีผลต่อการเกิดภาวะ ATDILI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเปรียบเทียบปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น การมีวัณโรคนอกปอด โรคไม่ติดต่อเรื้อรัง นั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สาเหตุที่ทำให้การติดเชื้อ HIV เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ ATDILI อธิบายได้จากการได้รับยาที่ผลข้างเคียงทำให้เกิดภาวะตับอักเสบหลายชนิดร่วมกัน เช่น การได้รับยาต้านไวรัส HIV (Antiretroviral therapy) ซึ่งยาต้านหลายตัวทั้งในกลุ่ม Nucleoside reverse

transcriptase inhibitors (NRTIs), Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) และ protease inhibitor (PI) ล้วนมีผลทำให้เกิดภาวะตับอักเสบได้ และยาตัวอื่นๆ ที่ผู้ติดเชื้อ HIV มักได้รับร่วมกับยาต้านไวรัส เช่น Co-trimoxazole ที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* ก็สามารถทำให้เกิดภาวะตับอักเสบได้¹¹

สำหรับยา Ethambutol นั้น ถึงแม้ว่าจะพบว่าเกิดภาวะตับอักเสบได้ไม่รุนแรงเท่ายาต้านวัณโรคตัวอื่นในสูตรยาต้านวัณโรคมาตรฐาน แต่ก็พบว่าจะทำให้ระดับ ALT ในเลือดเพิ่มขึ้นได้เล็กน้อย¹² ดังนั้นการให้ยา Ethambutol ที่มากเกินไปจนเกินขนาดที่ควรได้รับก็สามารถเป็นปัจจัยเสี่ยงปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะ ATDILI ได้

เมื่อทำการเปรียบเทียบผลการศึกษาวิจัยนี้กับการศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้ได้ทำการศึกษาในประเทศไทยและต่างประเทศ พบว่าให้ผลการศึกษาที่ใกล้เคียงกันสำหรับระยะเวลาในการเกิดภาวะ ATDILI ที่มักเกิดในช่วงระยะเวลา 3 สัปดาห์แรกหลังเริ่มยาต้านวัณโรค^{5,7-8} แต่แตกต่างกันในบางปัจจัยเสี่ยง เช่น จากการศึกษาดังกล่าว Incidence,

outcomes, and risk factors of antituberculosis drug-induced liver injury in Thailand พบปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะ ATDILI คือ ภาวะทุพโภชนาการ (การมี BMI น้อยกว่า 18.5 kg/m² หรือระดับ Albumin ในเลือดน้อยกว่า 3.5 mg/dl) (adjusted OR=6.71) ซึ่งสอดคล้องกันสำหรับการมี Albumin ในเลือดต่ำในการวิเคราะห์แบบ Univariable analysis และการมีโรคร่วมหรือโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (adjusted OR=2.42)⁵ ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาวิจัยนี้ เนื่องจากได้รวม Comorbidity ทั้งหมดนอกเหนือจาก NCD เข้ามาในการศึกษาข้างต้น

จากการศึกษา Drug-induced liver injury from anti-tuberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK⁸ ให้การศึกษาที่สอดคล้องที่พบว่า การติดเชื้อ HIV เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ ATDILI (adjusted OR=4.40) แต่ได้ผลการศึกษาดังกล่าวสำหรับปัจจัยเสี่ยง Baseline ALP (adjusted OR=7.33 per 10-fold increase in ALP) การได้รับยา Isoniazid และ Pyrazinamide เกินขนาดที่แนะนำ (adjusted OR=1.77), (adjusted OR=1.04)

ประโยชน์และการนำไปใช้ ผลงานวิจัยนี้จัดทำขึ้นในโรงพยาบาลที่ตั้งอยู่ในบริเวณที่มีความชุกของผู้ป่วย HIV เป็นจำนวนมาก เมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยนี้กับงานวิจัยก่อนหน้า^{5-6,8} พบว่า งานวิจัยชิ้นนี้มีจำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ร่วมกับวัณโรคถึงร้อยละ 19.3 ซึ่งมากกว่างานวิจัยก่อนหน้าที่มีเพียงร้อยละ 11.8, 4.5 และร้อยละ 3.7 ตามลำดับ จึงทำให้การศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ HIV ในผู้ป่วยวัณโรคต่อการเกิดภาวะ ATDILI มีความแม่นยำและเชื่อถือได้จากจำนวนและสัดส่วนผู้ติดเชื้อ HIV ที่มากกว่า แต่มีข้อจำกัดเนื่องด้วยมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่มีอายุน้อยหรือไม่มีโรคร่วม ไม่มีการติดตามค่าการทำงานของตับหลังการได้รับยาวัณโรคซึ่งไม่ได้นำเข้ามาในการศึกษาวิจัยนี้ จึงอาจทำให้กลุ่มตัวอย่างที่ได้เป็นผู้ป่วยที่มีโรคร่วมหรือปัจจัยเสี่ยงมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคโดยทั่วไป ซึ่งการศึกษาในอนาคตอาจมีการติดตามค่าการทำงานของตับในผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำและนำมาวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงในงานวิจัยหน้าร่วมด้วย

จากผลการศึกษาพบว่า 2 ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดภาวะ ATDILI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งจาก

การวิเคราะห์ Univariable และ Multivariable analysis ได้แก่ การติดเชื้อ HIV และการได้รับยา Ethambutol มากกว่าขนาดที่แนะนำ มักเกิดภาวะ ATDILI ในช่วง 3 สัปดาห์หลังเริ่มยาต้านวัณโรค ดังนั้นควรวางแผนการรักษา เฝ้าระวังการเกิดภาวะ ATDILI เป็นพิเศษในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อ HIV เช่น การนัดติดตาม ชักประวัติอาการของภาวะ ATDILI เช่น อาเจียน จุกแน่นท้อง ตัวเหลือง เบื่ออาหาร เป็นต้น และติดตามค่าการทำงานของตับอย่างใกล้ชิด เช่น ทุก 1 สัปดาห์หลังการเริ่มยาต้านวัณโรค ในช่วง 3 สัปดาห์แรกหลังเริ่มยาต้านวัณโรค และควรปรับขนาดของยา Ethambutol ให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมไม่เกิน 20 mg/kg/day ซึ่งมักเกิดจากความผิดพลาดในการคำนวณขนาดยา ดังนั้นจึงควรจัดทำระบบคำนวณขนาดยาให้ถูกต้องและแจ้งเตือนหากมีการจ่ายยาเกินขนาดที่เหมาะสมเพื่อลดความผิดพลาดดังกล่าว

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023 [Internet]. 2023 [cited 2025 Jan 28]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>
2. Division of Tuberculosis. Tuberculosis situation and operations in Thailand [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 28]. Available from: [https://www.tbthailand.org/download/form/รายงานสถานการณ์และการเฝ้าระวังวัณโรคในปี\(1\).pdf](https://www.tbthailand.org/download/form/รายงานสถานการณ์และการเฝ้าระวังวัณโรคในปี(1).pdf)
3. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis module 4: treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022.
4. Devarbhavi H, Singh R, Patil M, Sheth K, Adarsh CK, Balaraju G. Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti-tuberculosis drug-induced liver injury. J Gastroenterol Hepatol 2013;28:161-7.
5. Akkhaadsee P, Jantharaksa S, Sawangjit R, Phumart P. Incidence, outcomes, and risk factors of antituberculosis drugs induced liver injury in Thailand: a retrospective cohort study. Pharmacy Practice [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 28];22:2965. Available from: <https://www.pharmacypractice.org/index.php/pp/article/view/2965/1187>

6. Pedchoo W, Tragulpiankit P, Mahasirimongkol S, Amorn-puttisathaporn N. Evaluation of the risk factors of anti-tuberculosis drugs induced liver injury from multiple hospitals in Thailand. Proceedings of The National and International Graduate Research Conference 2017; 2017 Mar 10; Khon Kaen, Thailand. Khon Kaen: Khon Kaen University;2017. p.353-64.
7. Krittiyanunt S, Sakulbamrungsil R, Wongwiwatthananut S, Suthiputthanagoon W. Risk factors of antituberculosis drugs-induced hepatotoxicity in Thai patients. The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences 2002;26: 121-8.
8. Abbara A, Chitty S, Roe JK, Ghani R, Collin SM, Ritchie A, et al. Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK. BMC Infect Dis [Internet]. 2017 [cited 2025 Jan 28];17(1):231. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5366108/pdf/12879_2017_Article_2330.pdf
9. Sumetvathaniya P. Characteristics of dying tuberculosis patients during treatment at Banglamung hospital 2016-2018. J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center 2019;36:202-9.
10. Division of Tuberculosis. National tuberculosis control programme guideline, Thailand 2021. Bangkok: Division of Tuberculosis; 2021.
11. Boyles T, Berhanu RH, Gogela N, Gunter H, Lovelock T, Mphothulo N, et al. Management of drug-induced liver injury in people with HIV treated for tuberculosis: 2024 update. South Afr J HIV Med [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 28];25(1):1558. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11019071/pdf/HIVMED-25-1558.pdf>
12. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. 2012 [cited 2025 Jan 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>