

ขนาดของยา Pyrazinamide และอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับ Pyrazinamide Dosing and Hepatototoxicity Incidence

อนงนุช อ้นพุ่ม, ภ.บ.*

อนงนุช อ้นพุ่ม. ขนาดของยา Pyrazinamide และอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับ. วารสารเภสัชกรรม
โรงพยาบาล 2553; 20 (3):221-31.

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา pyrazinamide ที่ขนาดต่างๆ เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2550-มิถุนายน พ.ศ. 2552 การวิเคราะห์ที่ใช้ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) พบว่า มีผู้ป่วยทั้งหมด 391 ราย อายุระหว่าง 16-103 ปี (ค่าเฉลี่ย 49.9 ± 17.3) เป็นเพศชาย 273 ราย (ร้อยละ 70) เพศหญิง 118 ราย (ร้อยละ 30) เป็นผู้ป่วยใหม่ 331 ราย (ร้อยละ 85) มีโรคร่วมที่เสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ ได้แก่ HIV/โรคตับแข็ง/โรคพิษสุราเรื้อรัง/โรคตับอักเสบ(บี/ซี/ไม่ระบุ) 89 ราย (ร้อยละ 23) เกิดพิษต่อตับ 20 ราย ในกลุ่มผู้ป่วยที่รับยา 15-25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จำนวน 84 ราย เกิดพิษต่อตับ 2 ราย (2 ต่อ 1,000 ราย-สัปดาห์) อัตราอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับที่ 2 สัปดาห์ เป็น 18 รายต่อ 1,000 ราย-สัปดาห์ ในกลุ่มผู้ป่วยที่รับยาสูงกว่า 25 แต่ไม่เกิน 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จำนวน 160 ราย เกิดพิษต่อตับ 5 ราย (4 รายต่อ 1,000 ราย-สัปดาห์) อัตราอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับที่ 1, 2, 3, และ 4 สัปดาห์ เป็น 5, 11, 6, และ 6 รายต่อ 1,000 ราย-สัปดาห์ ตามลำดับ ในกลุ่มผู้ป่วยที่รับยาสูงกว่า 30 แต่ไม่เกิน 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จำนวน 147 ราย เกิดพิษต่อตับ 13 ราย (12 ราย ต่อ 1,000 ราย-สัปดาห์) อัตราอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับที่ 1, 2, 3, 4, 5, และ 9 สัปดาห์ เป็น 7, 29, 23, 24, 10, และ 16 รายต่อ 1,000 ราย-สัปดาห์ ตามลำดับ ซึ่งความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับของกลุ่มที่รับยาขนาดสูงกว่า 30 แต่ไม่เกิน 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน มากกว่ากลุ่มที่รับยา 15-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted hazard ratio ด้วยเพศ อายุ และโรคร่วม=3.33, 95%CI=1.30-8.50, p-value=0.007) จึงควรใช้ยา pyrazinamide ไม่เกิน 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

คำสำคัญ: ยา pyrazinamide พิษต่อตับ อุบัติการณ์ ระยะปลอดเหตุการณ์

*กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพัทลุง จังหวัดพัทลุง

Onpum A. Pyrazinamide Dosing and Hepatotoxicity Incidence. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2010; 20(3):221-31.

The aimed of this study was to compare the incidence rate of pyrazinamide (PZA) induced hepatotoxicity at difference doses. This retrospective cohort study was performed using survival analysis for cases registered during October 2007-June 2009. Among 391 patients with age ranged between 16-103 years (average 49.9 ± 17.3), 273 (70 percent) were male, 118 (30 percent) were female, 331 (85 percent) were new cases, 89 (23 percent) had co-morbidity associated with hepatotoxicity including HIV/cirrhosis/alcoholism/hepatitis (B/C/unspecified), and 20 developed PZA induced hepatotoxicity. Of 84 patients treated with PZA 15-25 milligram/ kilogram/day, 2 developed hepatotoxicity (2 per 1,000 person-week) with incidence rates of 18 per 1,000 person-week at 2nd week. Five of 160 patients treated with PZA higher than 25 but not exceed 30 milligram/kilogram/day developed hepatotoxicity (4 per 1,000 person-week) with incidence rates of 5, 11, 6, and 6 per 1,000 person-week at 1st, 2nd, 3rd, and 4th week; respectively. Thirteen of 147 patients treated with PZA higher than 30 but not exceed 40 milligram/kilogram/day developed hepatotoxicity (12 per 1,000 person-week) with incidence rates of 7, 29, 23, 24, 10, and 16 per 1,000 person-week at 1st, 2nd, 3rd, 4th, 5th, and 9th week; respectively. The risk of hepatotoxicity among those with PZA higher than 30 but not exceed 40 milligram/ kilogram/day was greater than those with PZA 15-30 milligram/kilogram/day with statistical significance (hazard ratio adjusted by age, sex, and co-morbidity=3.33, 95% CI 1.30-8.50, p-value=0.007). Accordingly, PZA prescription should not higher than 30 milligram/ kilogram/day.

Keywords: Pyrazinamide, hepatotoxicity, incidence, survival analysis.

บทนำ

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของประเทศต่างๆ ทั่วโลก ในรายงานปี พ.ศ. 2552 องค์การอนามัยโลกจัดให้ประเทศไทยอยู่อันดับที่ 18 ของกลุ่ม 22 ประเทศที่มีปัญหาวัณโรคมาก (high burden countries)¹ ปัญหาที่สำคัญอย่างหนึ่งของการรักษาวัณโรค คือ อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งอาการที่พบบ่อย คือ พิษต่อตับ ในประเทศไทยมีรายงานการเกิดพิษต่อตับ

ร้อยละ 4.52 โดยสาเหตุเกิดมาจากการใช้ยา pyrazinamide (PZA) มากที่สุด³

พิษต่อตับเป็นอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคชนิดรุนแรง (major adverse drug reaction)⁴ ซึ่งเมื่อเกิดขึ้นแล้วจะส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยทั้งในแง่ของความปลอดภัยต่อร่างกาย และในแง่ของการรักษา โดยทำให้การรักษามีความซับซ้อนมากขึ้น และระยะเวลาในการรักษานานขึ้น พิษต่อตับจากการใช้ยา PZA เกิดจากการตายของเซลล์ตับ (liver cell

necrosis) ทำให้ระดับเอนไซม์ transaminase สูงขึ้น บางรายมีระดับบิลลิรูบิน (bilirubin) สูงขึ้นร่วมด้วย อุตบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจาก PZA ขึ้นกับขนาดยา การใช้ยาในขนาดสูง (สูงกว่า 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) และใช้เป็นเวลานาน จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับ สำหรับอาการไข้ ปวดข้อ ผื่น และ eosinophilia พบได้ไม่มาก ทั้งหมดเป็นการสนับสนุนว่า เป็นกลไกการเกิดพิษโดยตรง (direct toxic) มากกว่าโดยระบบภูมิคุ้มกัน (immunologic)⁵⁻⁷ ทั้งนี้ มีงานวิจัยไม่มากนักที่ศึกษาอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา PZA ที่ขนาดต่างๆ โดยการศึกษาการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา PZA ที่ ผ่านมา พบว่า มีอุบัติการณ์ร้อยละ 4.8-15 เมื่อใช้ยาขนาด 40-50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน⁶⁻¹⁰ และ ร้อยละ 1-1.25 เมื่อใช้ยาขนาด 20-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน^{11,12}

ปัจจุบันขนาดของยา PZA ที่แนะนำให้ใช้ ในการรักษา คือ 15-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน^{4,13-18} อย่างไรก็ตาม แนวทางการดำเนินงานควบคุมโรค แห่งชาติปี พ.ศ. 2548¹⁴ กำหนดให้ผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 30-39 กิโลกรัม ใช้ยาในขนาด 1000 มิลลิกรัม น้ำหนักตัว 40-49 กิโลกรัม ใช้ยาในขนาด 1500 มิลลิกรัม และน้ำหนักตัวตั้งแต่ 50 กิโลกรัมขึ้นไป ใช้ยาในขนาด 2000 มิลลิกรัม ซึ่งทำให้ผู้ป่วยที่มี น้ำหนักตัว 30-33 และ 40-66 กิโลกรัม จะได้รับยา ในขนาดสูงกว่าขนาดที่แนะนำ (สูงกว่า 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) ต่อมาในปี พ.ศ. 2551 สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข¹⁹ ได้มีการปรับลดขนาดของยา PZA ลง โดยกำหนดให้ใช้ยาขนาด 1000 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัว 30-39 กิโลกรัม 1250 มิลลิกรัม สำหรับน้ำหนักตัว 40-49 กิโลกรัม และ 1500 มิลลิกรัม สำหรับน้ำหนักตัว ตั้งแต่ 50 กิโลกรัมขึ้นไป อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่มี

น้ำหนัก 30-33 และ 40-41 กิโลกรัม ยังคงได้รับยา ในขนาดสูงกว่าขนาดที่แนะนำอยู่เช่นเดิม

สำหรับโรงพยาบาลพัทลุง ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 เป็นต้นมา มีแนวทางการใช้ยา PZA ดังนี้ ผู้ป่วย ที่มีน้ำหนัก 30-39 กิโลกรัม ใช้ยาในขนาด 1000 มิลลิกรัม น้ำหนัก 40-69 กิโลกรัม ใช้ยาในขนาด 1500 มิลลิกรัม และน้ำหนักตั้งแต่ 70 กิโลกรัมขึ้นไป ใช้ยาในขนาด 2000 มิลลิกรัม ซึ่งพบว่า ผู้ป่วยที่มี น้ำหนักตัว 30-33 และ 40-49 กิโลกรัม ได้รับยา ในขนาดสูงกว่าขนาดที่แนะนำเช่นกัน จากการติดตาม อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรค แบบเข้ม (intensive ADR monitoring) ณ คลินิก วัณโรค โรงพยาบาลพัทลุง ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2550-มิถุนายน พ.ศ. 2552 พบว่า มีผู้ป่วยทั้งหมด จำนวน 391 ราย เกิดพิษต่อตับ 32 ราย (ร้อยละ 8.2) โดยมีสาเหตุจากยา PZA มากที่สุด 20 ราย (ร้อยละ 5.1) รองลงมา คือ PZA หรือ rifampicin (RMP) [เนื่องจากไม่มีการทดลองให้ยาซ้ำ (rechallenge) จึง ไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดว่าเกิดจากยาชนิดใด] 9 ราย (ร้อยละ 2.3) และจาก RMP 3 ราย (ร้อยละ 0.8) ด้วยเล็งเห็นถึงปัญหาทั้งการเกิดพิษต่อตับ และการ ใช้ยาในขนาดสูงกว่าขนาดที่แนะนำ ตามที่กล่าวมา ข้างต้น จึงได้ทำการศึกษาการเกิดพิษต่อตับ จากการ ใช้ยา PZA ที่ขนาดต่าง ๆ ขึ้น

วัตถุประสงค์

เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับ จากการใช้ยา pyrazinamide ที่ขนาดต่างๆ

วิธีวิจัย

รูปแบบการวิจัย เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า โดยรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง (retrospective cohort study) กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาได้แก่ ผู้ป่วย

วัณโรคทุกรายซึ่งขึ้นทะเบียนรักษา ณ คลินิกวัณโรค โรงพยาบาลพัทลุง ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2552 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2552

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา คือ มีอายุ ตั้งแต่ 15 ปี ขึ้นไป และได้รับการรักษาวัณโรค โดยใช้สูตรยาที่มี PZA, RMP, และ isoniazid (INH)

เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา คือ ไม่มีข้อมูลการรักษา มีภาวะไตวาย และได้รับ PZA ตามครีเอตินินเคลียร์แรนซ์ (creatinine clearance) หรือเกิดพิษต่อดับจากยาด้านวัณโรค แต่ไม่ทราบชนิดของยาที่เป็นสาเหตุ (ไม่ได้ทดลองให้ยา RMP และ PZA ซ้ำ)

เกณฑ์การวินิจฉัยการเกิดพิษต่อดับจากยา PZA คือ ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเกิดพิษต่อดับ มีการเพิ่มขึ้นของ AST หรือ ALT มากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าของค่าปกติสูงสุด และมีอาการของพิษต่อดับ ซึ่งได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย ไม่มีแรง และมีดีซ่าน (ตัวเหลือง ตาเหลือง) ร่วมด้วย หรือมีการเพิ่มขึ้นของ AST หรือ ALT มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติสูงสุด² และได้รับการทดลองให้ยาซ้ำ พบว่า เกิดพิษต่อดับจากการให้ยา PZA หรือทดลองให้ยาซ้ำ พบว่า สามารถให้ยา INH และ RMP ได้โดยไม่เกิดพิษต่อดับจากยาดังกล่าว

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ได้แก่ ค้นหารายชื่อผู้ป่วยวัณโรคซึ่งขึ้นทะเบียนรักษาระหว่างเดือน ตุลาคม พ.ศ. 2550-มิถุนายน พ.ศ. 2552 จากทะเบียนผู้ป่วยวัณโรค รวบรวมและตรวจสอบข้อมูลตัวแปรต่างๆ ได้แก่ อายุ, เพศ, ชนิดของวัณโรค, ผลเสมหะเมื่อเริ่มรักษา, ประเภทของการขึ้นทะเบียน, น้ำหนักเมื่อเริ่มรักษาและระหว่างการรักษา, สูตรยาที่ได้รับ, ขนาดยา PZA ที่ได้รับตลอดการรักษา, จำนวนวัน

ขาดยา, ผลการรักษาจากบัตรบันทึกการรักษาวัณโรค [tuberculosis (TB) treatment card], สมุดทะเบียนผู้ป่วยวัณโรค (TB register book), โปรแกรม Smart TB, โปรแกรมบริหารโรงพยาบาล HomC, โปรแกรม ICD-10 (international classification of disease and related health problems tenth revision), และแฟ้มประวัติผู้ป่วย

บันทึกข้อมูลลงในโปรแกรมคอมพิวเตอร์ วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป และสรุปผลการวิจัย

การจัดการข้อมูล สำหรับการวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) ให้การเกิดพิษต่อดับเป็นความล้มเหลว (failure) และเหตุการณ์อื่นๆ (ตาย ขาดยาเกิน 2 เดือน หยุดยาเนื่องจากสาเหตุอื่น และสิ้นสุดการติดตามในการศึกษา) เป็นเซนเซอร์ (censor) ระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ คือ ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มได้ PZA จนเกิดล้มเหลว หรือเซนเซอร์ กรณีผู้ป่วยได้รับ PZA ไม่ต่อเนื่อง ใช้การตัดข้อมูลเป็นอีกบันทึก (record) หนึ่ง เมื่อมีการขาดยามากกว่า 3 วัน [5 ครึ่งชีวิต (half life) ของ PZA]

การเลือกตัวแปรเข้า model เลือกตัวแปรที่มีผลการศึกษาว่า เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อดับ และตัวแปรที่มีค่า p-value ในการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว น้อยกว่า 0.2 การทดสอบตัวแปรใน model ใช้ likelihood ratio test การทดสอบความเหมาะสมของ model ได้แก่ ทดสอบ proportional hazard assumption ใช้ graphical assessment และ goodness-of-fit test (Schoenfeld residuals)

สถิติเชิงพรรณนาที่ใช้ ได้แก่ ร้อยละ พิสัย ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน มัชฌิมฐาน การทดสอบความแตกต่างของลักษณะของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มต่างๆ ใช้ chi-square test สำหรับตัวแปรกลุ่ม และ t-test หรือ analysis of variance สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง

การทดสอบความแตกต่างของการเกิดพิษต่อตับระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา PZA ขนาดต่างๆ ใช้ multi-variate Cox regression โดยใช้หน่วยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรณรงค์วัณโรค ณ โรงพยาบาลพัทลุง ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2550-มิถุนายน พ.ศ. 2552 มีจำนวนทั้งหมด 444 ราย เป็นผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์การศึกษาหรือถูกคัดออกจากการศึกษา รวม 53 ราย (ตาราง 1) เหลือผู้ป่วย 391 ราย

ในการวิเคราะห์ แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตามขนาดยา PZA ที่ได้รับต่อน้ำหนักตัวต่อวัน คือ 1) 15-25, 2) >25-30, และ 3) >30-40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน พบว่า ลักษณะที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อายุและการมีโรคร่วม ($p\text{-value}$ 0.019 และ 0.028 ตามลำดับ) (ตาราง 2) การจัดการแยกกันทันทีเมื่อมีการขาดยามากกว่า 3 วัน ทำให้มีหน่วยของการวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์รวม 469 หน่วย ระยะเวลาที่เสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับรวม 23,552 วัน เกิดพิษต่อตับรวม 20 ครั้ง ในผู้ป่วย 20 ราย (ตาราง 3) อัตรารู้อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา PZA เท่ากับ 6 ราย ต่อ 1,000 ราย-

สัปดาห์ โดยคิดเป็น 2, 4, และ 12 รายต่อ 1,000 ราย-สัปดาห์ เมื่อใช้ยาในขนาด 15-25, >25-30, และ >30-40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ตามลำดับ ซึ่งการเกิดพิษต่อตับพบมากที่สุดในสัปดาห์ที่ 2 ของการใช้ยา คิดเป็น 18 ราย ต่อ 1,000 ราย-สัปดาห์ และพบว่า อัตรารู้อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา PZA ในขนาด >30-40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน สูงกว่าการใช้ยาขนาด 15-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในทุกช่วงสัปดาห์ (ตาราง 4, รูป 1)

ในการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว พบว่า ตัวแปรที่มีความสำคัญต่อ model ความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับ มีเพียงตัวแปรเดียวที่มีนัยสำคัญทางสถิติคือ ขนาดยาที่ได้รับ ($p\text{-value}=0.010$) (ตาราง 5) การวิเคราะห์ตัวแปรหลายตัวซึ่งแก้ไขการ violate proportional hazard assumption ของตัวแปรชนิดของการขึ้นทะเบียนด้วย stratified analysis พบว่า ความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ได้รับยา PZA ขนาดสูงกว่า 30 แต่ไม่เกิน 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็น 4.26 เท่า ของกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 15-25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และกลุ่มที่ได้รับยาขนาด >25-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน มีความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับเป็น 1.44 เท่า ของกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 15-25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

ตาราง 1 ผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์การศึกษาหรือถูกคัดออกจากการศึกษา

ลักษณะ	จำนวน (ราย)
อายุน้อยกว่า 15 ปี	6
เริ่มรักษาด้วยสูตรยาที่ไม่มี PZA	21
มารับการรักษาในระยะต่อเนื่อง (continuation phase) ใช้ยา CAT 4	10
ไม่สามารถหาข้อมูลการรักษาได้	1
มีภาวะไตบกพร่อง และได้รับยา PZA ตามระดับครีเอตินินเคลียร์แรนซ์	2
เกิดพิษต่อตับจากยาด้านวัณโรคแต่ไม่ทราบชนิดของยาที่เป็นสาเหตุ (ไม่ได้ทดลองให้ยา RMP และ PZA ซ้ำ)	4
	9
รวม	53

ตาราง 2 ลักษณะกลุ่มตัวอย่าง

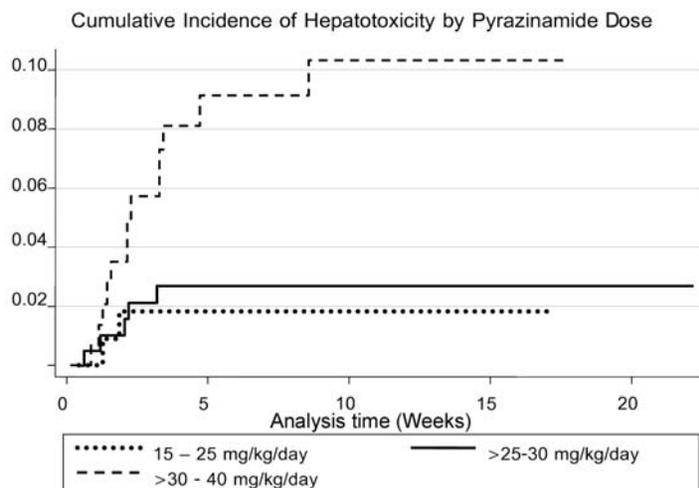
ลักษณะ	จำนวนราย ผู้ป่วยทั้งหมด (ร้อยละ) n=391	ขนาดยา (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)			p-Value
		15-25 n=84	>25-30 n=160	>30-40 n=147	
เพศ					0.161
ชาย	273 (69.8)	64 (76.2)	114 (71.2)	95 (64.6)	
หญิง	118 (30.2)	20 (23.8)	46 (28.8)	52 (35.4)	
อายุ					
เฉลี่ย	16-103	19-87	16-103	19-91	
ค่าเฉลี่ย	49.9±17.3	48.9±14.0	49.4±17.7	51.0±18.5	0.019
ค่ามัธยฐาน	48	48	48	48	
อายุ 15-35 ปี	90 (23.0)	14 (16.7)	44 (27.5)	32 (21.8)	0.125
อายุ >35-60 ปี	188 (48.1)	50 (59.5)	70 (43.8)	68 (46.3)	
อายุ >60 ปี	113 (28.9)	20 (23.8)	46 (28.8)	47 (32.0)	
ชนิดของวัณโรค					0.745
ปอด	304 (77.8)	67 (79.8)	123 (76.9)	114 (77.5)	
นอกปอด	76 (19.4)	16 (19.0)	33 (20.6)	27 (18.4)	
ปอด+นอกปอด	11 (2.8)	1 (1.2)	4 (2.5)	6 (4.1)	
การขึ้นทะเบียน					0.269
รายใหม่	331 (84.6)	70 (83.3)	141 (88.1)	120 (81.6)	
รายเก่า ¹	60 (15.4)	14 (16.7)	19 (11.9)	27 (18.4)	
ผลเสมหะเริ่มรักษา					0.809
บวก	229 (58.6)	51 (60.7)	91 (56.9)	87 (59.2)	
ลบ	99 (25.3)	19 (22.6)	40 (25.0)	40 (27.2)	
HIV					0.108
บวก	83 (21.2)	16 (19.0)	27 (16.9)	40 (27.2)	
ลบ	305 (78.0)	67 (79.8)	133 (83.1)	105 (71.4)	
ไม่มีข้อมูล	3 (0.8)	1 (1.2)	0 (0)	2 (1.4)	
Hepatitis B					0.774
บวก	3 (0.8)	0 (0)	1 (0.6)	2 (1.4)	
ลบ	34 (8.7)	6 (7.1)	14 (8.8)	14 (9.5)	
ไม่มีข้อมูล	354 (90.5)	78 (92.9)	145 (90.6)	131 (89.1)	
Hepatitis C					0.583
บวก	15 (3.8)	2 (2.4)	6 (3.8)	7 (4.8)	
ลบ	26 (6.7)	4 (4.8)	9 (5.6)	13 (8.8)	
ไม่มีข้อมูล	350 (89.5)	78 (92.9)	145 (90.6)	127 (86.4)	
Unspecified Hepatitis					0.435
บวก	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	
ลบ/ไม่มีข้อมูล	390 (99.7)	84 (100)	160 (100)	146 (99.3)	
โรคพิษสุราเรื้อรัง (Alcoholism)					0.543
เป็น	5 (1.3)	1 (1.2)	1 (0.6)	3 (2.0)	
ไม่เป็น/ไม่มีข้อมูล	386 (98.7)	83 (98.8)	159 (99.4)	144 (98.0)	
โรคตับแข็ง (Cirrhosis)					-
ไม่มีข้อมูล	391(100)	84 (100)	160 (100)	147 (100)	
การเกิดพิษต่อตับ					0.033
เกิดพิษต่อตับ	20 (5.1)	2 (2.4)	5 (3.1)	13 (8.8)	
ไม่เกิดพิษต่อตับ	371 (94.9)	82 (97.6)	155 (96.9)	134 (91.2)๗	

ตาราง 3 ลักษณะหน่วยของการวิเคราะห์ (unit of analysis) ระยะปลอดเหตุการณ์

ลักษณะ	หน่วยของการวิเคราะห์ ทั้งหมด n=469	ขนาดยา (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)		
		15-25 n=116	>25-30 n=199	>30-40 n=154
ขนาดยา PZA ที่ได้รับ				
พิสัย	15.38-39.02	15.38-25	25.38-30	30.30-39.02
ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	28.51±4.32	23.30±1.43	27.64±1.44	33.57±2.34
ค่ามัธยฐาน	27.91	23.48	27.40	33.33
ระยะเวลาที่เสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ (วัน)	23,552	5,792	10,044	7,716
การเกิดพิษต่อตับ (ราย)	20	2	5	13

ตาราง 4 อัตราอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับ ณ สัปดาห์ต่างๆ จำแนกตามขนาดยา pyrazinamide ที่ได้รับ

สัปดาห์ที่	อัตราอุบัติการณ์ (รายต่อ 1,000 ราย-สัปดาห์)			ทั้งหมด
	15 - 25	>25 - 30	>30 - 40	
1	0	5.1	6.6	4.3
2	18.4	10.8	28.6	18.4
3	0	5.7	23.10	9.8
4	0	5.8	24.2	10.1
5	0	0	9.7	3.0
6	0	0	0	0
7	0	0	0	0
8	0	0	0	0
9	0	0	, 15.8	5.5
รวม	2.4	3.5	11.8	5.9



รูป 1 อัตราอุบัติการณ์สะสมของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา pyrazinamide ที่ขนาดต่างๆ

ตาราง 5 Univariate survival analysis

Variables	IR (95% CI)	HR (95% CI)	p-Value ⁿ
เพศ			0.067
หญิง	10.3 (5.5-19.1)	2.30 (0.96-5.52)	
ชาย	4.2 (2.2-7.8)	1	
อายุ (ปี)			
>60	7.6 (3.6-16.0)	1.37 (0.41-4.68)	
>35 - 60	5.3 (2.8-10.3)	1.07 (0.33 - 3.48)	
15-35	5.3 (2.0-14.0)	1	
ชนิดของวัณโรค			0.810
วัณโรคปอด+นอกปอด	11.8 (1.7-83.7)	1.76 (0.23-13.24)	
วัณโรคนอกปอด	5.4 (1.7-16.7)	0.80 (0.23-2.75)	
วัณโรคปอด	5.9 (3.6-9.6)	1	
ชนิดของการขึ้นทะเบียน			0.092
รายใหม่	5.0 (3.0-8.5)	0.42 (0.16-1.08)	
รายเก่า ^ข	10.5 (4.7-23.4)	1	
ผลเสมหะเริ่มรักษา			0.245
บวก	5.6 (3.2-9.9)	0.71 (0.28-1.81)	
ไม่มีผล	2.1 (0.3-15.3)	0.22 (0.03-1.80)	
ลบ	9.1 (4.3-19.1)	1	
HIV			0.767
บวก	7.4 (3.1-17.7)	1.30 (0.47-3.57)	
ไม่มีข้อมูล	0	#	
ลบ	5.6 (3.4-9.4)	1	
โรคตับอักเสบบี (Hepatitis B)			0.241
บวก	36.8 (5.2-261.5)	14.18 (0.89-226.97)	
ไม่มีข้อมูล	5.9 (3.7-9.3)	1.60 (0.21-11.97)	
ลบ	3.8 (0.5-27.2)	1	
โรคตับอักเสบซี (Hepatitis C)			0.059
บวก	0	#	
ไม่มีข้อมูล	5.2 (3.2-8.5)	0.27 (0.09-0.80)	
ลบ	21.8 (8.2-58.2)	1	
โรคตับอักเสบที่ไม่ระบุรายละเอียด (Unspecified Hepatitis)			0.763
บวก	0	#	
ลบ/ไม่มีข้อมูล	6.0 (3.8-9.2)		
โรคพิษสุราเรื้อรัง			0.195
เป็น	38.3 (5.4-271.5)	0.19 (0.03-1.41)	
ไม่เป็น/ไม่มีข้อมูล	5.7 (3.6-8.9)	1	
โรคตับแข็ง			
ไม่มีข้อมูล	5.9 (3.8-9.2)	#	
การมีโรคร่วม^ค			0.368
มีโรคร่วม	8.4 (3.8-18.7)	1.57 (0.60-4.10)	
ไม่มีโรคร่วม	5.3 (3.1-8.9)	1	
ขนาดยา PZA ที่ได้รับ (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)			0.010
>30 - 40	11.8 (6.8-20.3)	5.03 (1.14-22.31)	
>25-30	3.5 (1.5-8.4)	1.45 (0.28-7.50)	
15-25	2.4 (0.6-9.7)		
รวม	5.9 (3.8-9.2)		

ⁿPartial likelihood ratio test^ขรายเก่า ได้แก่ กลับเป็นซ้ำ รับโอน รักษาซ้ำหลังจากล้มเหลว รักษาซ้ำหลังจากขาดยาอื่นๆ^คโรคร่วม ได้แก่ HIV, โรคตับอักเสบ (บี/ซี/ไม่ระบุ), โรคพิษสุราเรื้อรัง, โรคตับแข็ง^{*}หมายถึง ไม่สามารถคำนวณได้

อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตาราง 6) เมื่อแบ่งกลุ่มขนาดยาที่ได้รับเป็น 2 กลุ่ม พบว่า ความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ได้รับยา PZA ขนาด >30-40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็น 3.33 เท่าของกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 15-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/

วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI=1.30-8.50, p-value=0.007) (ตาราง 7) และไม่พบว่า เพศ อายุ และการมีโรคร่วมเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา PZA (ตาราง 6 และ 7) การทดสอบแนวโน้มนัยความสัมพันธ์ระหว่าง

ตาราง 6 Multivariate survival analysis: model with 3 groups of pyrazinamide doseⁿ

Variables	Adjusted HR (95% CI)	p-Value ^u
ขนาดยา (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)		0.025
>30-40	4.26 (0.94-19.22)	
>25-30	1.44 (0.28-7.51)	
15-25	1	
เพศ		0.117
หญิง	2.17 (0.89-5.32)	
ชาย	1	
อายุ (ปี)		0.734
>60	1.59 (0.43-5.88)	
>35-60	1.19 (0.36-3.95)	
15-35	1	
การมีโรคร่วม^a		0.418
มีโรคร่วม	1.27 (0.42-3.81)	
ไม่มีโรคร่วม	1	

ⁿStratified โดยชนิดของการขึ้นทะเบียน

^uPartial likelihood ratio test

^aโรคร่วม ได้แก่ HIV, โรคตับอักเสบ (บี/ซี/ไม่ระบุ), โรคพิษสุราเรื้อรัง, โรคตับแข็ง

ตาราง 7 Multivariate survival analysis: model with 2 groups of pyrazinamide doseⁿ

Variables	Adjusted HR (95% CI)	p-Value ^u
ขนาดยา (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)		0.007
>30 - 40	3.33 (1.30-8.50)	
>15 - 30	1	
เพศ		0.112
หญิง	2.19 (0.90-5.36)	
ชาย	1	
อายุ (ปี)		0.733
>60	1.59 (0.43-5.89)	
>35-60	1.16 (0.35 - 3.85)	
15-35	1	
การมีโรคร่วม^a		0.419
มีโรคร่วม	1.28 (0.43-3.83)	
ไม่มีโรคร่วม	1	

ⁿStratified โดยชนิดของการขึ้นทะเบียน

^uPartial likelihood ratio test

^aโรคร่วม ได้แก่ HIV, โรคตับอักเสบ (บี/ซี/ไม่ระบุ), โรคพิษสุราเรื้อรัง, โรคตับแข็ง

ขนาดยากับการเกิดพิษต่อตับ พบว่า การเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา PZA มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อขนาดของยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value=0.019)

วิจารณ์ผล

การวิจัยนี้ น่าจะเป็นการศึกษาแรกที่เปรียบเทียบอัตราการอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา PZA ที่ขนาดต่างๆ และถึงแม้ว่าการศึกษาแบบควบคุมกลุ่มเปรียบเทียบ (randomized controlled trial) อาจจะเป็นรูปแบบการวิจัยที่ดีที่สุดสำหรับการเปรียบเทียบแต่ไม่น่าจะดำเนินการได้ด้วยเหตุผลด้านจริยธรรม

ในการศึกษานี้ พบว่า ความแตกต่างของการเกิดพิษต่อตับในตัวแปรร่วมตัวอื่น ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากข้อจำกัดเรื่องความครบถ้วนของข้อมูลโรคร่วมอื่นๆ ที่ไม่ใช่การติดเชื้อ HIV ส่วนสำหรับการพิสูจน์ว่า เพศและอายุ เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ อาจต้องใช้จำนวนผู้ป่วยมากกว่าในการศึกษานี้

ข้อควรคำนึงในการแปลผล ได้แก่ การประเมินการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา PZA อยู่ในระดับที่น่าจะเป็นไปได้ (probable) เนื่องจากไม่ได้มีการทดลองให้ยา PZA ชั่ว และมีการแยกบันทึก เมื่อมีการขาดยา PZA มากกว่า 3 วัน ซึ่งมีผลต่อการคำนวณอัตราการอุบัติการณ์

ข้อจำกัดของการศึกษา คือ เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้ไม่มีข้อมูลเส้นฐาน (baseline) ของค่าการทำงานของตับที่ตรวจได้ (liver function test), ระดับอัลบูมิน (albumin) ในเลือด และข้อมูลโรคตับแข็งและโรคพิษสุราเรื้อรังมีไม่ครบถ้วน

สรุปผล

อัตราการอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา PZA ขนาด 15-25, >25-30 และ >30-40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เท่ากับ 2, 4, และ 12 รายต่อ 1,000 ราย-สัปดาห์ ตามลำดับ โดยความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับในกลุ่มที่ได้รับยา PZA ขนาด >25-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็น 1.44 เท่าของกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 15-25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับในกลุ่มที่ได้รับยา PZA ขนาดสูงกว่า 30 แต่ไม่เกิน 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็น 3.33 เท่า ของกลุ่มที่ได้รับยา 15-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อเสนอแนะ

ควรใช้ยา pyrazinamide ไม่เกิน 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ นายแพทย์ชัยศิลป์ ดำดั่ง ผู้อำนวยการโรงพยาบาลพัทลุง ที่อนุญาตให้ดำเนินงานวิจัย ดร. แพทย์หญิงเพชรวรรณ ฟังรัมย์ ผู้อำนวยการศูนย์วิวัฒนาการที่ 12 จังหวัดยะลา สำหรับคำแนะนำเรื่องระเบียบวิธีวิจัยและสถิติ เภสัชกรส่งศักดิ์ วรรณกุล หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพัทลุง ที่สนับสนุนการทำวิจัย เภสัชกรหญิงมณฑาทิพย์ รุ่งศิลป์ หัวหน้างานเภสัชกรรมคลินิกและการวิจัย เภสัชกรปรีชา ฤทธิ์ทอง เภสัชกรหญิงพรศรี แซ่เซ เภสัชกรหญิงดวงลักษณ์ คงขาว ที่ให้คำแนะนำและกำลังใจ และคุณสายใจ จันแดง สำหรับความช่วยเหลือในการเก็บรวบรวมข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. สรุปสาระสำคัญการอบรมระยะสั้น เรื่อง "What the Doctor should know about TB and Allied Diseases". สืบค้นจาก: http://203.155.220.217/health_km/data/What%20the%20Doctor%20should%20know%20about%20TB%20and%20Allied%20Diseases.html วันที่เข้าไปสืบค้น 11 มิถุนายน 2552.
2. วิชาสัมมนาด้านการบริบาลทางเภสัชกรรม (561-591). พิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค: กลไกและการจัดการ. สืบค้นจาก: <http://www.toxicmanagement.html> วันที่เข้าไปสืบค้น 11 มิถุนายน 2552.
3. จิตินันท์ อนุสรณ์วงศ์ชัย, ฉันทชาย สิทธิพันธ์ุ. การใช้ยารักษาวัณโรค. สืบค้นจาก: www.med.cmu.ac.th/dept/pharmacology/data_391.392/391-02TB%20drug.html วันที่เข้าไปสืบค้น 11 พฤศจิกายน 2552.
4. Lacy CF, Armstrong LL, Goldma MP, et al. Drug Information Handbook with International Trade Name Index . 17th ed. Ohio: American Pharmacist Association, 2008-2009: 863, 1349,1396.
5. Ramathibodi Poison Center. ความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ยารักษาวัณโรค. สืบค้นจาก: <http://www.ra2.mahidol.ac.th/poisoncenter/bulletin/bul97/u5n4/TB.html> วันที่เข้าไปสืบค้น 11 มิถุนายน 2552.
6. ปราโมทย์ ตระกูลเพ็ชรกิจ. ความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค (ตอนที่1). P&D Information Bulletin 1997; 527-9.
7. Durand F, Jebrak G, Pessayre, et al. Hepatotoxicity of Antitubercular treatment : Rational for Monitoring Liver status. Drug Saf 1996; 15: 394-405.
8. ดวงพร ทองงาม, พิสิษฐ ตั้งกิจวานิชย์, จตุรงค์ อมรรัตน์โกศล, และคณะ. พิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค. จุฬายาอายุรศาสตร์ 2544; 14: 40-6.
9. Ramakrishnan CV, Janardhanam B, Krishnamurthy DV, et al. Toxicity of Pyrazinamide Administer one weekly in high dosage in tuberculosis patients. Available at: [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1968/Vol39/Vol39-No5/bulletin_1968_39\(5\)_775-779.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1968/Vol39/Vol39-No5/bulletin_1968_39(5)_775-779.pdf) Accessed June 11, 2009.
10. Garg PK, Tandon RK. Antituberculous agent induce Liver Injury. Available at: http://books.google.co.th/books?id=iLx_4onN8HEC&printsec=frontcover&source=gbs_v2_summary_r&cad=0#v=onepage&q=&f=false Accessed June 11, 2009.
11. นิธิพัฒน์ เจียรกุล, สุพจน์ พงศ์ประสพชัย. ภาวะแทรกซ้อนต่อตับจากยาต้านวัณโรค. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก 2540; 18: 47-52.
12. American Thoracic Society. Drug in current use. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 619-22.
13. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis : Guidelines for National Programmes. Available at : http://www.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_2003.31eng.html Accessed June 11,2009.
14. กลุ่มงานวัณโรค สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. =แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ. พิมพ์ครั้งที่ 1 (ฉบับปรับปรุง). กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ, 2548: 26-37.
15. สมาคมออร์เวชแห่งประเทศไทย และ สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. เอกสารประกอบการบรรยาย งานประชุมวิชาการ เรื่อง Battle Against Tuberculosis. กรุงเทพมหานคร: โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า, 2549: 77-88.
16. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. MMWR 2003 ; 52(RR11): 1-77.
17. Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, et al. Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children. 5th ed. United state of America: American College of Physician, 2007:72.
18. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 39th ed. United state of America: Antimicrobial Therapy Inc, 2009: 114.
19. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางวัณโรคแห่งชาติ. พิมพ์ครั้งที่ 2 (ฉบับปรับปรุง). กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2551: 35-58.