



โครงการประเมินผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ชนิดรุนแรงมาก (XDR-TB), ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรง (pre XDR-TB) และผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ที่รักษายาก (difficult to treat MDR-TB) ที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยสูตรยาการใหม่ ปีงบประมาณ 2559-2561

ผลิน กมลวัฒน์ พ.บ.

กองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ

ปี พ.ศ. 2561 องค์การอนามัยโลกได้กำหนดแนวทางในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน โดยแบ่งยาในการรักษาเป็น 3 กลุ่ม การรักษาใช้ยาตัวใหม่และสูตรยาใหม่เพื่อเพิ่มอัตราการหายและลดอัตราการเสียชีวิตจากวัณโรค เช่น bedaquiline, delamanid หรือนำยาที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคอื่นมาใช้ (off-label use) เช่น linezolid, clofazimine การใช้ยาต้องมีระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาเชิงรุก (active drug safety monitoring and management: aDSM)³ การศึกษานี้เพื่อเป็นแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน

ผลการศึกษา พบว่าปีงบประมาณ 2559-2561 มีผู้ป่วย XDR-TB/preXDR-TB/difficult to treat MDR-TB ทั้งหมด 56 ราย ผู้ป่วยที่ศึกษาส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 37 ราย (ร้อยละ 66.1) มีอายุอยู่ระหว่าง 41-50 ปี จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 32.1) โรคประจำตัวที่พบมากที่สุด คือเบาหวาน 25 ราย (ร้อยละ 86.2) และแบ่งประเภทผู้ป่วยตามผลการทดสอบความไวต่อยาคือผู้ป่วย XDR-TB 30 ราย (ร้อยละ 51.9), ผู้ป่วย pre XDR-TB จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 40.7) และผู้ป่วย difficult to treat MDR-TB จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 7.4) ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 56 ราย สูตรยาที่ใช้ในการรักษามากที่สุดคือสูตร: 6Cm-Bdq-Mfx-Lzd-Cfz/14-18 Mfx-Lzd-Cfz 34 ราย (ร้อยละ 60.7), รองลงมาคือสูตร: 6Cm-Bdq-Lzd-Cfz/14-18 Lzd-Cfz 10 ราย (ร้อยละ 17.1) จากการรักษาพบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด คือมีค่า creatinine ในเลือดสูง 31 ราย (ร้อยละ 57.4) รองลงมา คือ อาการคลื่นไส้อาเจียน พบ 25 ราย (ร้อยละ 46.3) และคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ (QT prolong/abnormal EKG) 14 ราย (ร้อยละ 25.9) อัตราผลสำเร็จการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานในปีงบประมาณ 2559, 2560 และ 2561 คือ ร้อยละ 75.0, 81.3 และ 87.5 ตามลำดับ และเมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างประเภทการดื้อยาของผู้ป่วยกับผลการรักษาของผู้ป่วยในแต่ละประเภท พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

ผู้ป่วยที่รักษาหายแล้ว ควรมีการประเมินติดตามอย่างต่อเนื่องทุก 6 และ 12 เดือนหลังการรักษาหาย การรักษาวัณโรคดื้อยาต้องใช้ระยะเวลาในการรักษานาน และอาศัยการดูแลอย่างใกล้ชิดโดยบุคลากรทางการแพทย์⁶ ดังนั้นระบบการให้คำปรึกษาให้ผู้ป่วยเข้าใจตัวโรคและการรักษา รวมทั้งการใช้ยาเป็นเรื่องสำคัญที่จะทำให้เกิดความร่วมมือของผู้ป่วย รวมทั้งเพิ่มอัตราการรักษาหายมากขึ้น

บทนำ

องค์การอนามัยโลกได้จัดกลุ่มประเทศไทยมีภาระโรคสูง (high burden country List) เป็น 3 กลุ่ม^{1,2} ได้แก่ กลุ่มที่มีจำนวนและอัตราป่วยวัณโรคสูง (TB), กลุ่มที่มีจำนวนและอัตราป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อ เอชไอวีสูง (TB/HIV) และกลุ่มที่มีจำนวนและอัตราป่วยวัณโรคคือยาหลายขนานสูง (MDR-TB) ซึ่งประเทศไทยเป็น 1 ใน 14 ประเทศ ที่มีปัญหาวัณโรคสูงทั้ง 3 กลุ่มดังกล่าว และในปี พ.ศ. 2561 องค์การอนามัยโลกได้กำหนดแนวทางในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคคือยาหลายขนาน โดยแบ่งยาในการรักษาเป็น 3 กลุ่ม การรักษาใช้ยารักษาตัวใหม่และสูตรยาใหม่เพื่อเพิ่มอัตราการหายและลดอัตราการเสียชีวิตจากวัณโรค เช่น bedaquiline, delamanid หรือนายาที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคอื่นมาใช้ (off-label use) เช่น linezolid, clofazimine ส่วนการนำ bedaquiline (Bdq) มาใช้นั้น ยังไม่มีข้อมูล phase III การใช้ยารายการดังกล่าวข้างต้นจึงต้องมีระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาเชิงรุก (active drug safety monitoring and management: aDSM)³

การศึกษานี้เป็นการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาวัณโรค และศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการรักษา^{4,6} โดยการประเมินและติดตามเชิงรุกด้านความปลอดภัยของยารักษาวัณโรครายการใหม่ (active TB drug-safety monitoring and management: aDSM), เพื่อศึกษาผลเสมหะเปลี่ยนจากบวกเป็นลบ (sputum culture conversion) ผลการเพาะเชื้อ และผลการทดสอบความไวต่อยา ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคคือยาหลายขนานทั้ง 3 กลุ่ม การรักษาคือผู้ป่วย XDR-TB, pre XDR-TB และ difficult to treat MDR-TB รวมทั้งศึกษาผลการรักษา และอัตราผลสำเร็จการรักษาของผู้ป่วย XDR-TB/pre XDR-TB/difficult to treat MDR-TB ที่ขึ้นทะเบียนรักษาตั้งแต่ปีงบประมาณ 2559-2561

รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) โดยการเก็บข้อมูลของผู้ป่วย XDR-TB, pre XDR-TB และ difficult to treat MDR-TB และได้รับการสนับสนุนยาในการรักษาจากกองวัณโรค กรมควบคุมโรค

รวมทั้งขึ้นทะเบียนรักษาตั้งแต่ปีงบประมาณ 2559-2561 (ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2559 - 30 กันยายน 2561) โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากแฟ้มทะเบียนประวัติผู้ป่วย XDR-TB, pre XDR-TB และ difficult to treat MDR-TB ที่โรงพยาบาลต้นสังกัดของผู้ป่วยส่งข้อมูลประวัติการรักษาวัณโรคมาขอรับการสนับสนุนสูตรยารายการใหม่จากกองวัณโรค กรมควบคุมโรค, เก็บจากการรายงานเอกสาร คือ active pharmacovigilance report form-DR TB (Initial form และ Visit form), แบบฟอร์มสำหรับบันทึกผลทางห้องปฏิบัติการ ผลเพาะเชื้อของผู้ป่วยและผลทดสอบความไวของเชื้อต่อยา สำหรับติดตามระหว่างการรักษา และแบบบันทึกรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพในผู้ป่วยวัณโรคคือยาหลายขนาน (HPVC AE TB form) การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic) และสถิติเชิงวิเคราะห์ (analytic statistics) ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จ SPSS

ผลการศึกษาและผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากตารางที่ 1 ผลการศึกษา พบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 37 ราย (ร้อยละ 66.1) และเนื่องจากวันที่ 7 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561 ราชกิจจานุเบกษาได้ประกาศให้ผู้ป่วย XDR-TB เป็นโรคติดต่ออันตรายที่ต้องรายงานและทำการรักษา ในปีงบประมาณ 2561 จึงพบผู้ป่วย 32 ราย (ร้อยละ 57.1) ซึ่งมากกว่าปีงบประมาณ 2559-2560 อายุของผู้ป่วยที่เริ่มรักษา ส่วนใหญ่ มีอายุ 41-50 ปี (ร้อยละ 32.1) ผู้ป่วย 27 ราย ไม่มีโรคประจำตัว และ 29 ราย มีโรคประจำตัว กลุ่มที่มีโรคประจำตัว พบว่าส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยเบาหวาน 25 ราย (ร้อยละ 86.2)

ตารางที่ 1. จำนวน (ความถี่) ร้อยละ ของผู้ป่วยจำแนกตามข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	37	66.1
หญิง	19	33.9
ปีงบประมาณที่เริ่มรักษา		
2559	8	14.3
2560	16	28.6
2561	32	57.1
อายุในวันที่เริ่มรักษา		
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 ปี	8	14.3
31 - 40 ปี	14	25.0
41 - 50 ปี	18	32.1
51 - 60 ปี	10	17.9
61 - 70 ปี	5	8.9
มากกว่า 80 ปี	1	1.8
ประเภทของการติดยา		
Difficult to treat MDR-TB	4	7.1
Pre XDR-TB	22	39.3
XDR-TB	30	53.6
อวัยวะที่เป็นวัณโรค		
วัณโรคปอด	55	98.2
วัณโรคนอกปอด	1	1.8
กรณีมีโรคประจำตัว (n = 29) ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ		
เบาหวาน	25	86.2
ความดันโลหิตสูง	9	31.0
หัวใจเต้นผิดจังหวะ	1	3.4
โลหิตจาง	-	-
ตับอักเสบ	1	3.4
ไตเสื่อม	1	3.4
ลมชัก	-	-
จิตเวช	-	-

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ
ไทรอยด์ผิดปกติ	2	6.9
อื่นๆ เช่น โรคหืด, หลอดเลือดสมองตีบ, ท้องอืด, ไชมันในเลือดสูง, ซึมเศร้า	9	31.0

ส่วนที่ 2 ข้อมูลการรักษาของผู้ป่วย

จากตารางที่ 2 แพทย์ที่ทำการรักษาผู้ป่วยจะให้ยาตามผลการทดสอบความไวต่อยาและพบว่าสูตรยาที่ผู้ป่วย XDR-TB/PreXDR-TB/Difficult to treat MDR-TB ใช้ในการรักษามากที่สุดคือ สูตรที่ 1: 6Cm-Bdq-Mfx-Lzd-Cfz/14-18 Mfx-Lzd-Cfz 34 ราย (ร้อยละ 60.7), รองลงมาคือสูตรที่ 2: 6Cm-Bdq-Lzd-Cfz/14-18 Lzd-Cfz 10 ราย (ร้อยละ 17.1), มีสูตรยาที่ไม่มียา Bdq ในการรักษาผู้ป่วยจำนวน 2 สูตรการรักษาเนื่องจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญพิจารณาผลการทดสอบความไวต่อยาของผู้ป่วยแล้วพบว่าผู้ป่วยยังมียารายการอื่นที่สามารถใช้ในการรักษาได้ และปี พ.ศ. 2561 องค์การอนามัยโลกได้กำหนดแนวทางในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคติดยาหลายขนานโดยแบ่งยาในการรักษาเป็น 3 กลุ่มการรักษาใช้ยารักษาตัวใหม่และสูตรยาใหม่เพื่อเพิ่มอัตราการหายและลดอัตราการเสียชีวิตจากวัณโรค การรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้จึงลดการใช้ยาฉ็ดในการรักษา ดังนั้นในปีงบประมาณ 2561 จึงพบสูตรยาที่ไม่มียาฉ็ดในการรักษาเพิ่มขึ้นจำนวน 4 สูตรการรักษา (ร้อยละ 7.1)

ตารางที่ 2. จำนวน (ความถี่) ร้อยละ ของผู้ป่วยจำแนกตามสูตรยารักษาวัณโรคที่ได้รับเมื่อเริ่มรักษา (n=56) แยกตามปีงบประมาณ

ปีงบประมาณ	สูตรยารักษาวัณโรค	จำนวนผู้ป่วย	
		จำนวน	ร้อยละ
2559	6Cm-Bdq-Mfx-Lzd-Cfz/14-18 Mfx-Lzd-Cfz	7	87.5
	6Cm-Bdq-Lzd-Cfz/14-18 Lzd-Cfz	1	12.5
2560	6Cm-Bdq-Mfx-Lzd-Cfz/14-18 Mfx-Lzd-Cfz	8	50.0
	6Cm-Bdq-Lzd-Cfz/14-18 Lzd-Cfz	5	31.1
	6Km-Bdq-Lzd-Cfz-PZA/14-18 Lzd-Cfz-PZA	1	6.3
	6-Bdq-Lzd-Cfz-PAS-PZA/ Lzd-Cfz-PAS-PZA	1	6.3
20-24	Lzd-Cfz-Eto-Cs-E	1	6.3

ปีงบประมาณ	สูตรยารักษาวัณโรค	จำนวนผู้ป่วย	
		จำนวน	ร้อยละ
2561	6Cm-Bdq-Mfx-Lzd-Cfz/14-18 Mfx-Lzd-Cfz	19	59.5
	6Cm-Bdq-Lzd-Cfz/14-18 Lzd-Cfz	4	12.6
	6Bdq-Lzd-Cfz--Eto-Cs/14-18-Lzd-Cfz--Eto-Cs	1	3.1
	6Cm-Cfz-Lfx--Eto-Cs/14-18 Cfz-Lfx--Eto-Cs	1	3.1
	6Cm-Bdq-Lzd-Cfz--Eto-Cs /14-18 Lzd-Cfz--Eto-Cs	1	3.1
	6Cm-Bdq-Lzd-Cfz-PZA/14-18 Lzd-Cfz-PZA	1	3.1
	6Km-Bdq-Lzd-Cfz/14-18-Lzd-Cfz	1	3.1
	6Cm-Bdq-Mfx-Lzd-Cfz-Cs/14-18 Mfx-Lzd-Cfz-Cs	1	3.1
	6Bdq-Mfx-Lzd-Cfz/14-18 Mfx-Lzd-Cfz	1	3.1
	6Bdq-Mfx-Lzd-Cfz-Cs-PZA/14-18 Mfx-Lzd-Cfz- Cs-PZA	1	3.1
	6Bdq-Mfx-Lzd-Cfz-Cs-E/14-18 Mfx-Lzd-Cfz- Cs-PZA-E	1	3.1

ส่วนที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวัณโรค

จากตารางที่ 3 พบว่า ผู้ป่วยที่มีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวัณโรคทั้ง 54 ราย ส่วนใหญ่คือ มีค่า creatinine ในเลือดสูง มากที่สุด 31 ราย (ร้อยละ 57.4) รองลงมา คือ อาการคลื่นไส้อาเจียน พบ 25 ราย (ร้อยละ 46.3), ปลายประสาทอักเสบ พบ 22 ราย (ร้อยละ 40.7) เหนื่อย เพลีย ซีด พบ 19 ราย (ร้อยละ 35.2), ค่าโพแทสเซียมในเลือดต่ำ พบ 17 ราย (ร้อยละ 31.5), คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ (QT prolong/abnormal EKG) 14 ราย (ร้อยละ 25.9)

ตารางที่ 3. จำนวน (ความถี่) ร้อยละ ของผู้ป่วยจำแนกตามอาการที่ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวัณโรคของผู้ป่วยที่พบอาการ (ตอบได้มากกว่า 1 คำตอบ) n =54

อาการที่ไม่พึงประสงค์	จำนวน	ร้อยละ	เดือนที่พบอาการไม่พึงประสงค์มากที่สุด
1. คลื่นไส้อาเจียน (nausea/vomiting)	25	46.3	เดือนที่ 1 (14 ราย)
2. ค่าโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia)	17	31.5	เดือนที่ 2 (6ราย)
3. ค่า creatinine ในเลือดสูง (increased serum creatinine)	31	57.4	เดือนที่ 1 (14 ราย)
4. ปลายประสาทอักเสบ ชาตามปลายมือ ปลายเท้า (peripheral neuropathy)	22	40.7	เดือนที่ 2 (7 ราย)
5. ปวดข้อปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (muscle pain)	4	7.4	เดือนที่ 1, 2, 6, 9 (4 ราย)

อาการที่ไม่พึงประสงค์	จำนวน	ร้อยละ	เดือนที่พบอาการไม่พึงประสงค์มากที่สุด
6. เอ็นอักเสบ (tendinitis)	1	1.9	เดือนที่ 6 (1 ราย)
7. คันโดยไม่มีผื่นหรือผื่นเล็กน้อย (rash and pruritus)	6	11.1	เดือนที่ 1 (3 ราย)
8. ผื่นรุนแรง/ผื่นร่วมกับมีไข้/ผื่นทั้งตัว/ผื่นผิวหนังลอกมีตุ่มน้ำพอง/ผื่นร่วมกับการมีแผลที่เนื้อเยื่ออ่อน	-	-	-
9. คลื่นไส้อาเจียนรุนแรง (severe nausea/vomiting)	2	3.7	เดือนที่ 3, 9 (2 ราย)
10. คลื่นไส้อาเจียนร่วมกับตัว ตาเหลือง	-	-	-
11. ปวดบริเวณที่ฉีดยา (injection site pain)	7	13.0	เดือนที่ 2 (5 ราย)
12. การมองเห็นผิดปกติ ตาพร่ามัว	12	22.2	เดือนที่ 5 (4 ราย)
13. การได้ยินลดลง หูอื้อ หูหนวก (decreased hearing/hearing loss)	12	22.2	เดือนที่ 1 (5 ราย)
14. วิงเวียน บ้านหมุน การทรงตัวผิดปกติ เค้นเซ (dizziness)	11	20.4	เดือนที่ 1 (6 ราย)
15. บวม	1	1.9	เดือนที่ 10 (1 ราย)
16. มีอาการทางจิตประสาทนอนไม่หลับ ผันร้ายซึมเศร้า ภาพหลอน (hallucination)	2	3.7	เดือนที่ 1 และ 3 (2 ราย)
17. ผิวคล้ำขึ้น (skin decreased)	11	20.4	เดือนที่ 2 (3 ราย)
18. ใจสั้น เ็บหน้าอก วูบ หายใจถี่ (shortness of breath)/ QT prolongation/abnormal EKG	14	25.9	เดือนที่ 1, 2, 3 (6 ราย) เดือนที่ 2, 3, 4, 5, 6 (8 ราย)
19. เหนื่อย เพลีย ซีด (anemia)	19	35.2	เดือนที่ 2, 3, 4 (5 ราย)
20. มีไข้	2	3.7	เดือนที่ 2 (1 ราย)
21. ท้องเสีย	1	1.9	เดือนที่ 5 (1 ราย)
22. อาการอื่นๆ เช่น	19	35.2	
- ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia)	5	9.3	เดือนที่ 1, 2, 3 (5 ราย)
- ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia)	1	1.9	เดือนที่ 2 (1 ราย)
- ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ (hypomagnesemia)	5	9.3	เดือนที่ 2 (2 ราย), เดือนที่ 2, 3, 4, 5 (3 ราย)
- เบื่ออาหาร (anorexia)	2	3.7	เดือนที่ 2 (2 ราย)
- ภาวะขาดไทรอยด์ (hypothyroidism)	2	3.7	เดือนที่ 4, 5 (2 ราย)
- ค่าตับเพิ่มขึ้น	2	3.7	เดือนที่ 2, 3, 4, 5 (2 ราย)
- ปวดศีรษะ	2	3.7	เดือนที่ 4, 5 (2 ราย)

จากตารางที่ 4 ค่าการเพิ่มขึ้นของค่า QTcF สูงสุดที่วัดได้เทียบกับค่าพื้นฐานของผู้ป่วย คือ 0-30 ms พบจำนวน 30 ราย (ร้อยละ 53.6) รองลงมาคือมี ค่า QTcF มากกว่า 30-60 ms จากค่าพื้นฐานจำนวน 14 ราย (ร้อยละ 25.0) และจำนวน 11 ราย (ร้อยละ 19.6) ที่มีค่า QTcF มากกว่า 60 ms จากค่าพื้นฐานซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องมีการปรับลดขนาดยาและติดตามค่า QTcF ทุกสัปดาห์ของการรักษา

ตารางที่ 4. จำนวน (ความถี่) ร้อยละของผู้ป่วยจำแนกตามค่าการเพิ่มขึ้นของค่า QTcF สูงสุดที่วัดได้เทียบกับค่าพื้นฐานของผู้ป่วย

ค่า QTcF	จำนวน	ร้อยละ
0-30 ms	30	53.6
> 30-60 ms	14	25.0
> 60 ms	11	19.6
ไม่ทราบผล	1	1.8
รวม	56	100.0

หมายเหตุ : IQTc Fridericia (QTcF) คือ $QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$

ส่วนที่ 4 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

จากตารางที่ 5 และ 6 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีเสมหะเปลี่ยนจากบวกเป็นลบและตรวจไม่พบเชื้อในเดือนที่ 1 ของการรักษาคือ จาก 41 รายเป็น 28 ราย (ร้อยละ 68.3) และเดือนต่อมาพบว่าผู้ป่วยที่มีผลเสมหะเป็นบวกและตรวจพบเชื้อจะเปลี่ยนเป็นลบและตรวจไม่พบเชื้อเพิ่มมากขึ้น

ตารางที่ 5. จำนวน (ความถี่) ร้อยละ ของผู้ป่วยจำแนกตามผลการตรวจเสมหะ n=41

เดือนที่	ไม่มีผล		Negative		Positive	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
เดือนที่ 0	-	-	-	-	41	100.0
เดือนที่ 1	-	-	28	68.3	13	31.7

เดือนที่	ไม่มีผล		Negative		Positive	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
เดือนที่ 2	1	2.5	29	72.5	10	25.0
เดือนที่ 3	-	-	30	75.0	10	25.0
เดือนที่ 4	-	-	36	90.0	4	10.0
เดือนที่ 5	-	-	37	92.5	3	7.5
เดือนที่ 6	-	-	40	100.0	-	-
เดือนที่ 7	-	-	40	100.0	-	-
เดือนที่ 8	-	-	40	100.0	-	-
เดือนที่ 10	1	2.6	37	94.8	1	2.6
เดือนที่ 11	-	-	39	100	-	-
เดือนที่ 12	-	-	37	94.9	2	5.1
เดือนที่ 13	1	2.55	37	94.9	1	2.55
เดือนที่ 14	-	-	38	97.4	1	2.6
เดือนที่ 15	1	2.55	37	94.9	1	2.55
เดือนที่ 16	-	-	36	100	-	-
เดือนที่ 17	1	2.8	35	97.2	-	-
เดือนที่ 18	1	2.8	34	97.2	-	-
เดือนที่ 19	-	-	36	100	-	-
เดือนที่ 20	-	-	36	100	-	-
เดือนที่ 21	-	-	1	100	-	-
เดือนที่ 22	-	-	1	100	-	-
เดือนที่ 23	-	-	1	100	-	-
เดือนที่ 24	-	-	1	100	-	-

ตารางที่ 6. จำนวน (ความถี่) ร้อยละ ของผู้ป่วยจำแนกตามผลการเพาะเชื้อ n=41

เดือนที่	ไม่ได้ส่งเพาะเชื้อ		ส่ง แต่ไม่มีผล		No growth		Growth	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
เดือนที่ 0	-	-	-	-	-	-	41	100.0
เดือนที่ 1	-	-	-	-	28	68.3	13	31.7
เดือนที่ 2	-	-	-	-	30	73.2	10	26.8
เดือนที่ 3	-	-	-	-	30	73.2	10	26.8
เดือนที่ 4	-	-	-	-	36	87.8	4	12.2
เดือนที่ 5	-	-	-	-	37	90.2	3	9.8
เดือนที่ 6	-	-	-	-	40	100	-	-
เดือนที่ 7	1	2.5	-	-	39	97.5	-	-

เดือนที่	ไม่ได้ส่งเพาะเชื้อ		ส่ง แต่ไม่มีผล		No growth		Growth	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
เดือนที่ 8	-	-	-	-	39	100	-	-
เดือนที่ 9	1	2.5	-	-	38	97.5	-	-
เดือนที่ 10	2	5.1	1	2.6	35	89.7	1	2.6
เดือนที่ 11	-	-	1	2.6	38	97.4	-	-
เดือนที่ 12	2	5.1	-	-	35	89.7	2	5.1
เดือนที่ 13	1	2.6	-	-	37	90.2	2	
เดือนที่ 14	1	2.6	-	-	36	87.8	2	5.1
เดือนที่ 15	1	2.6	1	2.6	36	92.3	1	2.6
เดือนที่ 16	-	-	-	-	36	100	-	-
เดือนที่ 17	1	2.8	-	-	35	97.2	-	-
เดือนที่ 18	-	-	1	2.8	34	94.4	1	2.8
เดือนที่ 19	-	-	-	-	36	100.0	-	-
เดือนที่ 20	-	-	-	-	36	100.0	-	-
เดือนที่ 21	-	-	-	-	1	100.0	-	-
เดือนที่ 22	-	-	-	-	1	100.0	-	-
เดือนที่ 23	-	-	-	-	1	100.0	-	-
เดือนที่ 24	-	-	-	-	1	100.0	-	-

หมายเหตุ: ผู้ป่วย 1 รายเสียชีวิตในเดือนที่ 2 หลังการรักษาเนื่องจากผู้ป่วยเหนื่อย หอบไม่ค่อยมีแรง เพลียมาก ขากระดูกทั้ง 2 ข้าง เกิด abnormal EKG, ผู้ป่วย 1 รายเสียชีวิตในเดือนที่ 9 เนื่องจากผู้ป่วยนอนราบไม่ได้เหนื่อย ขาบวม เกิด abnormal EKG, และผู้ป่วย 1 รายมีผลเสมหะเป็นลบและไม่พบเชื้อตั้งแต่เดือนที่ 3 ตลอดการรักษา ไม่พบอาการข้างเคียงจากยา ผู้ป่วยเสียชีวิตในเดือนที่ 15 จากโรคปอดบวม และมีผู้ป่วย 2 ราย พบการรักษาล้มเหลว รายที่ 1 เคยผ่าตัดปอดมีผลเสมหะเปลี่ยนเป็นลบและไม่พบเชื้อตั้งแต่เดือนที่ 3 แต่ผลการตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบรอยโรคของปอดเพิ่มมากขึ้นและผลการเพาะเชื้อเป็นบวกในเดือนที่ 18 และรายที่ 2 พบว่ามีผลเสมหะเป็นบวกและผลเพาะเชื้อเป็นบวกในเดือนที่ 10, 11-15 เป็นผู้ป่วยที่ล้มเหลวในการรักษา เนื่องจากผู้ป่วยคิดว่าอาการดีขึ้นแล้วจึงกินยาไม่สม่ำเสมอ ทีมที่ให้การดูแลรักษาต้องจัดการดูแลใหม่และให้คำปรึกษาแนะนำกับผู้ป่วยจนผู้ป่วยเข้าใจ ปัจจุบันเพิ่มยา delamanid 100 mg ให้กับผู้ป่วยและดูแลการกินยาอย่างใกล้ชิด ส่วนผู้ป่วยอีก 1 รายที่มีเสมหะเป็นบวกในเดือนที่ 12 และผลเพาะเชื้อเป็น nontuberculous mycobacteria (NTM) ใน

เดือนที่ 12-15 เมื่อให้การรักษาด้วยสูตรยาเดิมต่อไปพบว่าเสมหะเปลี่ยนเป็นลบและผลเพาะเชื้อเป็นลบ

ส่วนผู้ป่วย XDR-TB/preXDR-TB/difficult to treat MDR-TB จำนวน 15 ราย ที่ไม่ได้แสดงในตารางพบวก่อนเริ่มการรักษาด้วยยามีผลเสมหะเป็นลบ เนื่องจากผู้ป่วยบางรายได้รับการรักษาด้วยยาในสูตร conventional MDR-TB เมื่อได้รับการรักษาระยะหนึ่ง ผลเพาะเชื้อพบว่าคือต่อยาในกลุ่ม fluoroquinolone หรือยาฉีดกลุ่ม aminoglycoside แพทย์ที่ทำการรักษาจึงเปลี่ยนสูตรยาในการรักษาเนื่องจากหากรักษาด้วยยากกลุ่มเดิม ผลเสมหะของผู้ป่วยจะกลับมาเป็นบวกได้ และผู้ป่วยบางรายผลการรักษาด้วยยาสูตร conventional MDR-TB ผลเสมหะบางเดือนเป็นบวกและลบสลับกันไปมา แพทย์ที่ทำการรักษาจึงเปลี่ยนสูตรยาในการรักษาเป็นสูตรยาที่ผู้เชี่ยวชาญกำหนด และเมื่อทำการรักษาด้วยยาที่ผู้เชี่ยวชาญกำหนดพบว่าผู้ป่วยจำนวน 15 รายที่มีเสมหะเป็นลบ มีจำนวน 4 รายที่ผลเสมหะพบเชื้อ และมีผู้ป่วย 1 รายเสียชีวิตในเดือนที่ 2 หลังการรักษาเนื่องจากโรคประจำตัวของผู้ป่วยคือเบาหวานและไตเสื่อม (renal insufficiency) ผู้ป่วย 1 รายเสียชีวิตในเดือนที่ 7 หลังการรักษาเนื่องจากผู้ป่วยเหนื่อย ไม่ค่อยมีแรง เพลียมาก แนนหน้าอก ซ้ามือ ซาเท้า รวมทั้งเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจเต้นผิดปกติ (abnormal EKG) และผู้ป่วยที่เหลือทั้งหมดจำนวน 11 รายที่มีผลเสมหะเป็นลบก่อนเริ่มการรักษาและเมื่อรักษาด้วยยาที่ผู้เชี่ยวชาญกำหนดพบว่ามีผลเสมหะเป็นลบและตรวจไม่พบเชื้อตลอดการรักษา

ตอนที่ 5 ผลการรักษาวัณโรค

จากตารางที่ 7 และ 8 เมื่อแบ่งผลการรักษาของผู้ป่วยตามปีงบประมาณ พบว่าในปีงบประมาณ 2561 มีผู้ป่วยมากที่สุด 32 ราย มีผลการรักษาหาย (cure) 27 ราย, รักษาครบ (complete) 1 ราย, ล้มเหลวการรักษา (failure) 1 ราย เสียชีวิตระหว่างการรักษา (died) 1 ราย และกำลังรักษา (on treatment) 2 ราย และจำนวนอัตราผลสำเร็จการรักษาผู้ป่วยวัณโรคคือยาหลายขนาน พบว่าปีงบประมาณ 2559, 2560 และ 2561 มีอัตราผลสำเร็จการรักษาผู้ป่วยวัณโรคคือยาหลายขนาน คือ ร้อยละ 75.0, 81.3 และ 87.5 ตามลำดับ

ตารางที่ 7. จำนวน (ความถี่) ร้อยละ ของผู้ป่วยจำแนกตามผลการรักษาวัณโรคครั้งนี้

ผลการรักษา	จำนวน	ร้อยละ
Cure	46	82.1
Complete	1	1.8
Failure	2	3.6
Died	5	8.9
On treatment	2	3.6
ไม่ระบุ	-	-
รวม	56	100.0

ตารางที่ 8. จำนวนและร้อยละของป็นบประมาณจำแนกตามสรุปผลการรักษา

ป็นบประมาณ	Cure	Complete	Failure	Died	On treatment	รวม
2559	6	0	0	2	0	8
2560	13	0	1	2	0	16
2561	27	1	1	1	2	32
รวม	46	1	2	5	2	56

จากตารางที่ 9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างประเภทการดื้อยาของผู้ป่วยกับผลการรักษาของผู้ป่วยในแต่ละประเภท พบว่า ค่า $p = 0.116$ แสดงว่า ประเภทการดื้อยาของผู้ป่วยไม่มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และแสดงว่าสูตรยาหรือระบบยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยสามารถใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีการดื้อยาทั้ง 3 แบบคือ difficult to treat MDR-TB, pre-XDR และ XDR-TB

ตารางที่ 9. แสดงความสัมพันธ์ระหว่างประเภทผู้ป่วยจำแนกตามผลการรักษาปีงบประมาณ 2561

ประเภทการดื้อยา	Cure	Complete	Failure	Died	On treatment	รวม
Difficult to treat MDR-TB	1	-	-	-	-	1
Pre-XDR	11	-	-	-	-	11
XDR-TB	15	1	1	1	2	20
รวม	27	1	1	1	2	32

หมายเหตุ: มีนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05, Chi-Square = 17.996, df = 4, $p = 0.116$

สรุปผลการศึกษา

ปีงบประมาณ 2559-2561 มีผู้ป่วย XDR-TB/preXDR-TB/difficult to treat MDR-TB ทั้งหมด 56 ราย ผู้ป่วยที่ศึกษาส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 37 ราย (ร้อยละ 66.1) มีอายุอยู่ระหว่าง 41-50 ปี จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 32.1) โรคประจำตัวที่พบมากที่สุด คือเบาหวาน 25 ราย (ร้อยละ 86.2) และเมื่อแบ่งประเภทผู้ป่วยตามผลการทดสอบความไวต่อยาคือผู้ป่วย XDR-TB 30 ราย (ร้อยละ 51.9), ผู้ป่วย pre XDR-TB จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 40.7) และผู้ป่วย difficult to treat MDR-TB จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 7.4) ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 56 ราย สูตรยาที่ใช้ในการรักษามากที่สุดคือสูตร: 6Cm-Bdq-Mfx-Lzd-Cfz/14-18 Mfx-Lzd-Cfz 34 ราย (ร้อยละ 60.7), รองลงมาคือสูตร: 6Cm-Bdq-Lzd-Cfz/14-18 Lzd-Cfz 10 ราย (ร้อยละ 17.1) จากการรักษาพบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด คือมีค่า creatinine ในเลือดสูง 31 ราย (ร้อยละ 57.4) รองลงมา คือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน (nausea/vomiting) พบ 25 ราย (ร้อยละ 46.3), ปวดประสาทอักเสบ พบ 22 ราย (ร้อยละ 40.7), เหนื่อย เพลีย ซีด (anemia) พบ 19 ราย (ร้อยละ 35.2), ค่าโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) พบ 17 ราย (ร้อยละ 31.5), คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ (QT prolong/abnormal EKG) 14 ราย (ร้อยละ 25.9) มีผู้ป่วยจำนวน 11 รายที่มีค่า QTcF > 480 ms ซึ่งต้องมีการติดตามตรวจวัดค่า QTcF ปรับลดยาที่เป็นสาเหตุของผู้ป่วยที่รักษาทุกสัปดาห์

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดส่วนมากเกิดในเดือนที่ 1, 2, 3 และ 4 ของการรักษา ส่วนการบริหารจัดการยาเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาในผู้ป่วย 1 ราย จะมีหลายวิธี ทั้งการให้ยาตามอาการ การปรับลดขนาดยาลงแต่จำนวนวันเท่าเดิม การปรับลดขนาดยาลงจำนวนวันลดลง การให้ยาขนาดเท่าเดิมแต่จำนวนวันลดลง หรือการหยุดยา และหรือการให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยในแต่ละวิธีจะมีการตรวจติดตามพิจารณาค่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมด้วยทุกสัปดาห์ หรือทุก 2 สัปดาห์ เพื่อพิจารณาปรับลดขนาดยา และหยุดยาที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เมื่อค่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยปกติ แพทย์อาจพิจารณาให้ยาในขนาดเท่าเดิม จนครบการรักษาผู้ป่วยทั้งหมด 56 ราย มีผลการรักษาหาย (cure) 46 ราย (ร้อยละ 82.1), รักษาครบ (complete) 1 ราย (ร้อยละ 1.8), ล้มเหลวการรักษา (failure) 2 ราย (ร้อยละ 3.6), เสียชีวิตระหว่างการรักษา (died) 5 ราย (ร้อยละ 8.9) และกำลังรักษา (on treatment) 2 ราย (ร้อยละ 3.6) และเมื่อพิจารณาจากผู้ป่วยที่ก่อนเริ่มการรักษามีผลเสมหะเป็นบวก และตรวจพบเชื้อจำนวน 41 ราย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีเสมหะเปลี่ยนจากบวกเป็นลบและตรวจไม่พบเชื้อในเดือนที่ 1 ของการรักษาคือ จาก 41 ราย เป็น 28 ราย (ร้อยละ 68.3) และผู้ป่วยที่มีผลเสมหะเป็นบวกและตรวจพบเชื้อจะเปลี่ยนเป็นลบและตรวจไม่พบเชื้อเพิ่มมากขึ้นในเดือนต่อๆ ไป อัตราผลสำเร็จการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานในปีงบประมาณ 2559, 2560 และ 2561 คือ ร้อยละ 75.0, 81.3 และ 87.5 ตามลำดับ และเมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างประเภทการดื้อยาของผู้ป่วยกับผลการรักษาของผู้ป่วยในแต่ละประเภท และการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างเพศ และอายุกับผลการรักษาของผู้ป่วย พบว่าค่า $p > 0.05$ แสดงว่าประเภทการดื้อยา, เพศ และอายุของผู้ป่วย ไม่มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อเสนอแนะ

1. ผู้ป่วยที่รักษาหายแล้ว ควรมีการประเมินติดตามการรักษาผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง โดยให้กลับมาตรวจร่างกายทุก 6 เดือนและ 12 เดือนหลังการรักษาหาย

2. การรักษาวัณโรคดื้อยาต้องใช้ระยะเวลาในการรักษานาน ดังนั้นระบบการให้คำปรึกษาให้ผู้ป่วยเข้าใจในเรื่องของโรคและการรักษา รวมทั้งการใช้ยาเป็นเรื่องสำคัญที่จะทำให้ผู้ป่วยเกิดความร่วมมือในการใช้ยาและการรักษา รวมทั้งเพิ่มอัตราการรักษาหายมากขึ้น

3. เนื่องจากในปี พ.ศ. 2019 องค์การอนามัยโลกได้กำหนดการเปลี่ยนแปลงแนวทางในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานและผู้ป่วยที่ดื้อยา rifampicin ไม่มีประวัติเคยได้รับยาในกลุ่มแนวที่ 2 และไม่ดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolone แนะนำให้รักษาด้วยระบบยาระยะสั้นที่มียา bedaquiline ในระบบสูตรยา และไม่แนะนำให้ใช้ยาฉีดในระบบสูตรยา และผู้ป่วย XDR-TB/preXDR-TB/difficult to treat MDR-TB ในปีงบประมาณ 2562 มีประมาณ 59 รายซึ่งส่วนใหญ่ใช้สูตรยาที่ไม่มียาฉีดในการรักษา ดังนั้นจึงควรมีการติดตามประเมินผลการรักษาของผู้ป่วยต่อไป โดยอาจจะทำเปรียบเทียบกับผู้ป่วย XDR-TB/preXDR-TB/difficult to treat MDR-TB ในปีงบประมาณ 2561 เทียบกลุ่มผู้ป่วยที่สูตรยาได้รับยาฉีดกับสูตรยาที่ไม่ได้รับยาฉีดในการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวปฏิบัติในการดำเนินงานระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาเชิงรุก สำหรับยารักษาวัณโรค รายการใหม่ ยาที่จัดข้อบ่งชี้ใหม่ และแผนการรักษาใหม่ ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิคแอนด์ดีไซน์; 2559.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: WHO; 2017:16-17.
3. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: WHO; 2019.
4. Dodor EA, Afenyadu GY. Factors associated with tuberculosis treatment default and completion at the Effia-Nkwanta Regional Hospital in Ghana. Trans R Soc Trop Med and Hyg 2005; 99:827-32.

5. Franke MF, Appleton SC, Bayona J, *et al.* Risk factors and mortality associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1844-51.
6. Holtz TH, Lancaster J, Laserson KF, Wells CD, Thorpe L, Weyer K. Risk factors associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment, South Africa, 1999-2001. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:649-55.

Abstract: Kamolwat P. The evaluation of treatment outcome of XDR-TB/pre XDR-TB/difficult to treat MDR-TB patients registered for treatment with new regimens for the fiscal year 2016-2018. *Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care* 2020; 39:46-54.

Division of Tuberculosis, Department of Disease Control, Ministry of Public Health

In 2018, the World Health Organization established guidelines for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis categorizing the treatment medication into 3 groups. Treatment regimens include new drugs and new regimens to increase the cure rate and reduce the TB mortality rate such as bedaquiline, delamanid, or taking off-label use drugs such as linezolid, clofazimine with the requirement of Active Drug Safety Monitoring: aDSM). This study illustrates methods for taking care and treatment of the MDR-TB patients leading to increased treatment success by using the case management term, supervision and monitoring of the treatment, and reduction of the mortality rate from MDR-TB.

Results: In the fiscal year 2016-2018, there were 56 XDR-TB/preXDR-TB/difficult to treat MDR-TB patients. Most of the patients studied were 37 males (66.1%) with aged between 41-50 years old 18 persons (32.1%). The most common chronic illness were diabetes in 25 persons (86.2%). In the classification of patients according to drug sensitivity tests, there were 30 XDR-TB (51.9 %), 22 preXDR-TB (40.7%) and 4 difficult to treat MDR-TB patients (7.4%). In the total of 56 patients, the most common regimens used is 6Cm-Bdq-Mfx-Lzd-Cfz/14-18 Mfx-Lzd-Cfz with 34 cases (60.7%), and the following 6Cm-Bdq-Lzd- Cfz/14-18 Lzd-Cfz with 10 cases (17.1%). After treatment, the most adverse reactions was increased serum creatinine in 31 cases (31.4%), followed by nausea and vomiting 25 cases (46.3%) and QT prolong/abnormal EKG 14 cases (25.9%). The success rates of treatment for MDR-TB patients in the fiscal years 2016, 2017 and 2018 were 75%, 81.3% and 87.5%, respectively. In addition, for the relationship between patient resistance types and the treatment results of patients in each type, p was greater than 0.05. Therefore, the type of resistance did not have a significant relationship with the treatment results.

Conclusion and suggestion: Patients who has been completely treated should be evaluated and monitored by re-examination every 6 or 12 months after. The treatment of drug-resistant tuberculosis requires a long maintenance phase. Therefore, the consultation system for patients to understand the disease and medications is important for patient cooperations as well as the increased cure rate.