

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

วัณโรคดื้อยาในโรงพยาบาลมะการักษ์

Antituberculosis Drug Resistance in Makarak Hospital

ชาติชาย กิตยานันท์ พ.บ.

กลุ่มงานอายุรกรรม

รพ. มะการักษ์ จังหวัดกาญจนบุรี

Chartchai Kitiyanun M.D.

Division of Internal Medicine

Makarak Hospital, Kanchanaburi Province

บทคัดย่อ

การศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยวัณโรคของโรงพยาบาลมะการักษ์ จังหวัดกาญจนบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2547 จนถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2549 มีผู้ป่วยที่ได้ทำการส่งตรวจเพาะเชื้อวัณโรค พบว่าสามารถแยกเชื้อวัณโรค (*Mycobacterium tuberculosis*) ได้ทั้งสิ้น 76 ราย จากการส่งตรวจทั้งสิ้น 291 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.2 เป็น *Mycobacterium tuberculosis* ทั้งหมด และจากผลการทดสอบความไวต่อยาทั้งหมดพบว่าดื้อยา isoniazid ร้อยละ 76.4, ดื้อยา Rifampicin ร้อยละ 71.1, ดื้อยา Streptomycin ร้อยละ 65.8, ดื้อยา ethambutol ร้อยละ 26.4 และเป็นการดื้อยาหลายขนานแบบ multi drugs resistance TB (MDR-TB) ร้อยละ 71.1 ซึ่งเพิ่มมากขึ้นเป็นอันมาก จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่า ยา second line ต่าง ๆ ที่มีใช้อยู่ในการรักษา มีความไวต่อเชื้อ (susceptible) ในระดับที่ดี ผลการรักษาครั้งนี้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการแก้ปัญหาวัณโรคดื้อยาของโรงพยาบาลต่อไป

ABSTRACT

A retrospective study of 291 cases of AFB stained positive case in Makarak Hospital (Kanchanaburi province) were collected for mycobacterial culture during 1 January 2004 to 31 December 2006. *Mycobacterium tuberculosis* were isolated for 76 cases (26.2%). A susceptibility test shown that 76.4% were resistance to isoniazid, 71.1% were resistance to rifampicin, 65.8% were resistance to streptomycin, 26.4% were resistance to ethambutol. Multi drugs resistance TB (MDR-TB) were 71.1% which was much higher than 10 years ago. This study showed that the second line drug using today was well susceptible to the Drug Resistance tuberculosis.

Keyword : drug resistance, tuberculosis

บทนำ

วัณโรคเกิดจากเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) ซึ่งสามารถก่อโรคได้หลายอวัยวะ เนื่องจากอาการของผู้ป่วยมีหลากหลาย และบ่อยครั้งที่มีการเกี่ยวเนื่องกันหลายระบบ ดังนั้นการวินิจฉัย จึงต้องสามารถแยกเชื้อได้จากเสมหะหรือสิ่งส่งตรวจอื่น ๆ จากอวัยวะที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อ จะด้วยการเพาะเชื้อได้หรือย้อม AFB ได้ก็ตาม การตรวจเสมหะ AFB นั้นหากพบเชื้อ บ่งบอกแต่เพียงว่า สมควรให้การรักษาแบบวัณโรค ปอดไปก่อนเท่านั้น หลังให้การรักษาก็ต้องมีการติดตามผลการเพาะเชื้อ เพื่อยืนยันการวินิจฉัยด้วย การตรวจเสมหะ AFB นั้นมีความไว (Sensitivity) ไม่มากนัก แต่ในประเทศไทยมีความซุกซนของผู้ป่วยวัณโรคสูง จึงทำให้การตรวจนี้มีความจำเพาะ (Specificity) สูง ส่วนการตรวจที่ถือเป็นมาตรฐานในระดับที่มีการจำเพาะสูงสุดคือ การเพาะเชื้อยืนยันได้ว่าเป็นวัณโรคจริง

วัณโรคยังคงเป็นโรคติดต่อเรื้อรัง ที่เป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุขของประเทศไทย การควบคุมรักษา ยังไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร เนื่องจากมีอุปสรรคหลายประการ ทั้งจากความไม่พร้อมของสถานพยาบาล โดยที่ จะทำการตรวจเพาะเชื้อในกรณีที่เป็น บุคลากรที่ทำหน้าที่ให้การรักษายังขาดความชำนาญในการที่จะดูแล และแก้ไขภาวะแทรกซ้อน และภายหลังให้การรักษาผู้ป่วย มักจะละทิ้งการรักษา หลังจากการรับประทานยาไปแล้ว ช่วงหนึ่ง ซึ่งทั้งหมดนั้นนอกจากจะทำให้รักษาไม่หายแล้ว ยังจะทำให้เกิดการแพร่เชื้อขยายวงกว้างออกไป และก่อให้เกิดเชื้อดื้อยาตามมาได้

แต่เดิม ในช่วงก่อนที่จะมีการระบาดของไวรัส HIV ในประเทศไทยพบว่า วัณโรคได้ลดการแพร่ระบาดลง ไปมาก เนื่องจากมีการนำยา Rifampicin เข้ามา ทำให้ใช้ระบบยาระยะสั้นในการรักษาที่ได้ผลดีตั้งแต่ พ.ศ. 2515 เป็นต้นมา แต่ภายหลังจากที่เกิดการระบาดของไวรัส HIV วัณโรคได้กลับมาเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อ ที่พบได้บ่อย ทั้งในผู้ป่วยเอดส์และไม่เอดส์ ผู้ป่วยที่ได้รับการ

วินิจฉัยและการรักษายังพบว่าไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง เป็นจำนวนมาก ทำให้เกิดวัณโรคดื้อยามากขึ้น และการแพร่ระบาดของเชื้อวัณโรคดื้อยา ที่พบเพิ่มมากขึ้น ในผู้ติดเชื้อไวรัส HIV การศึกษารังนี้ จึงเป็นการศึกษา เพื่อดูแนวโน้มของการดื้อยาของเชื้อวัณโรค ภายในโรงพยาบาลมะเร็ง เมื่อเทียบกับสถานการณ์เชื้อดื้อยา จากที่ต่าง ๆ โดยทำการศึกษาจากเสมหะและสิ่งส่งตรวจ ต่าง ๆ ที่ส่งตรวจจากผู้ป่วยที่มารับการตรวจรักษา กับคลินิกวัณโรคภายในโรงพยาบาล

วัสดุและวิธีการศึกษา

รวบรวมข้อมูลจากแฟ้มบันทึกรายงาน ผลการตรวจเพาะเชื้อวัณโรคจากสิ่งส่งตรวจต่าง ๆ ของผู้ป่วยในโรงพยาบาลมะเร็ง ซึ่งเป็นโรงพยาบาลทั่วไป ที่มีอายุรแพทย์ ให้การรักษาในคลินิกวัณโรค โดยรวบรวมข้อมูล ตั้งแต่ 1 มกราคม 2547 จนถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2549

ผลการตรวจเพาะเชื้อวัณโรค และทดสอบความไว ต่อยาจากเสมหะและสิ่งส่งตรวจต่าง ๆ ทำโดยส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ผลการศึกษา

จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจย้อม AFB พบเชื้อในเบื้องต้นในระยะเวลา 3 ปี มีทั้งสิ้น 291 ราย ทำการส่งตรวจเพาะเชื้อวัณโรค และทดสอบความไวต่อยาทั้งหมด พบว่าสามารถแยกเชื้อได้ทั้งหมด 76 ราย โดยพบว่าเป็นวัณโรคทั้ง 76 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.2

จำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่มีการดื้อยารักษา First line พบว่ามีการดื้อยารักษาวัณโรค isoniazid (H) รวมร้อยละ 76.4 Rifampicin (R) รวมร้อยละ 71.1 ดื้อยา Streptomycin (S) ร้อยละ 65.8 ดื้อยา Ethambutol (EMB) ร้อยละ 26.4 การดื้อยาทั้งคู่ของ isoniazid และ Rifampicin (multi drugs resistance TB ; MDR-TB) พบร้อยละ

ตารางที่ 1 จำนวนผู้ป่วยที่รวบรวม

ช่วงเวลาที่รวบรวมข้อมูล	จำนวนที่ย้อม AFB พบเชื้อ (คน)	จำนวนที่เพาะเชื้อขึ้นเป็นวัณโรค (ร้อยละ)	จำนวนที่เพาะเชื้อขึ้นเป็นเชื้ออื่น (ร้อยละ)
1 ม.ค. - 31 ธ.ค. 2547	96	14 (14.6)	-
1 ม.ค. - 31 ธ.ค. 2548	112	20 (17.9)	-
1 ม.ค. - 31 ธ.ค. 2549	83	42 (50.6)	-
รวม	291	76 (26.2)	-

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่มีการดื้อยา รักษา First line ต่าง ๆ

ช่วงเวลาที่รวบรวมข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย TB ที่เพาะเชื้อได้ทั้งหมด (คน)	จำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่มีการดื้อยา (ร้อยละ)				
		H	R	S	EMB	MDR.
1 ม.ค. - 31 ธ.ค. 2547	14	14 (100)	14 (100)	11 (78.6)	4 (28.6)	14 (100)
1 ม.ค. - 31 ธ.ค. 2548	20	14 (70)	12 (60)	12 (60)	7 (35)	12 (60)
1 ม.ค. - 31 ธ.ค. 2549	42	30 (71.5)	28 (66.7)	27 (64.3)	9 (21.5)	28 (66.7)
รวม	76	58 (76.4)	54 (71.1)	50 (65.8)	20 (26.4)	54 (71.1)

ตารางที่ 3 แสดงจำนวนผู้ป่วยวัณโรคเฉพาะที่มีการดื้อยา isoniazid และ Streptomycin ทั้งเพียงตัวเดียวและทั้งคู่รวมกัน

ช่วงเวลาที่รวบรวมข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย TB ทั้งหมด (คน)	จำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่มีการดื้อยา (ร้อยละ)		
		isoniazid	Streptomycin	Isoniazid + Streptomycin
1 ม.ค. - 31 ธ.ค. 2547	14	2 (14.3)	0 (0)	11 (78.6)
1 ม.ค. - 31 ธ.ค. 2548	20	3 (15)	1 (5)	11 (55)
1 ม.ค. - 31 ธ.ค. 2549	42	2 (4.8)	0 (0)	27 (64.3)
รวม	76	7 (9.3)	1 (1.4)	49 (64.5)

ตารางที่ 4 แสดงจำนวน MDR tuberculosis ที่ susceptible ต่อยา second line ต่าง ๆ

ช่วงเวลาที่รวบรวมข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย MDR tuberculosis (คน)	จำนวน ผู้ป่วยที่ susceptible ต่อยา second line								
		S	EMB	A	K	C	O	M	ETA	PAS
1 ม.ค. - 31 ธ.ค. 2547	14	1	8	6	6	5	5	5	5	5
1 ม.ค. - 31 ธ.ค. 2548	12	0	5	8	8	6	8	8	7	8
1 ม.ค. - 31 ธ.ค. 2549	28	0	18	21	21	19	19	20	19	21
รวม	54	1	31	35	35	30	32	33	31	34

หมายเหตุ S = streptomycin, EMB = ethambutol, A = amikacin, K = kanamycin, C = ciprofloxacin, O = ofloxacin, M = moxifloxacin, ETA = ethionamide, PAS = para amino salicylic acid

71.1 การดื้อยาทั้งคู่ของ isoniazid และ Streptomycin พบร้อยละ 64.5

ผลการทดสอบความไวต่อยา second line ต่าง ๆ ที่มีใช้ในการรักษา MDR-TB พบว่าจากจำนวนผู้ป่วย MDR ที่มีทั้งหมด 54 ราย susceptible ต่อยา streptomycin ทั้งหมด 1 ราย, susceptible ต่อยา ethambutol ทั้งหมด 31 ราย, susceptible ต่อยา amikacin ทั้งหมด 35 ราย, susceptible ต่อยา kanamycin ทั้งหมด 35 ราย, susceptible ต่อยา ciprofloxacin ทั้งหมด 30 ราย, susceptible ต่อยา ofloxacin, ทั้งหมด 32 ราย, susceptible ต่อยา moxifloxacin ทั้งหมด 33 ราย, susceptible ต่อยา ethionamide ทั้งหมด 31 ราย, susceptible ต่อยา para amino salicylic acid ทั้งหมด 34 ราย

วิจารณ์

รายงานนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังของผู้ป่วยที่เข้ามารับการตรวจรักษาในระยะเวลา 3 ปี โดยไม่ได้แยกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อ HIV กับผู้ไม่ติดเชื้อ เป็นการดูแลโดยรวมทั้งหมด ข้อมูลในประเทศไทยที่ได้มีการรวบรวมไว้ ที่

โรงพยาบาลรามารักษ์ปี พ.ศ. 2533-2537 พบว่ามี MDR TB โดยรวม ร้อยละ 5.2 และดื้อต่อ isoniazid รวมร้อยละ 16.7 ดื้อ Rifampicin รวมร้อยละ 5.0 และในการศึกษาของโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมราช จังหวัดสุพรรณบุรี พบว่า บางส่วนได้ผลใกล้เคียงกับโรงพยาบาลรามารักษ์ คือ มี MDR TB ร้อยละ 6 และดื้อต่อ isoniazid รวมร้อยละ 16 ดื้อ Rifampicin ร้อยละ 7.5 ในการศึกษาครั้งนี้ที่โรงพยาบาลมะการักษ์ จังหวัดกาญจนบุรี พบว่า MDR-TB ร้อยละ 71.1 ดื้อต่อ isoniazid ร้อยละ 76.4 ดื้อต่อ Rifampicin ร้อยละ 71.1 และจากข้อมูลครั้งนี้เปรียบเทียบกับการศึกษาจากสองแห่งที่ต่างกัน ในคนละช่วงเวลาก่อนหน้านั้นพบว่าอัตราการเกิด MDR-TB ในช่วงเวลา 10 ปีที่ผ่านมา ค่อนข้างคงที่อยู่ที่ประมาณร้อยละ 6 (โรงพยาบาลรามารักษ์ พ.ศ. 2533-2537 MDR = 5.2%, โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมราช พ.ศ. 2545-2547 MDR = 6.0%) แต่หลังจาก 10 ปีให้หลังแสดงให้เห็นว่าการเพิ่มของ MDR-TB เพิ่มมากขึ้น

วัณโรคดื้อยาเป็นปัญหาที่พบมายาวนานตั้งแต่เริ่มมีโครงการควบคุมวัณโรคมาเกือบ 50 ปี เนื่องจากเรา

ควบคุมวัณโรคไม่ดีเท่าที่ควร ทำให้ผู้ป่วยขาดยาบ่อยครั้ง และเกิดการดื้อยาขึ้น

ในอดีตก่อนปี 2528 ซึ่งเริ่มมีการใช้ระบบยาระยะสั้น 6 เดือน ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค ปัญหาของวัณโรคดื้อยายังไม่อยู่ในระดับที่รุนแรงและการดื้อยาจะพบเพียงการดื้อต่อยา isoniazid และ streptomycin เป็นหลักเท่านั้น ซึ่งผู้ป่วยยังรักษาให้หายขาดโดยใช้สูตรยาที่มี rifampicin ได้อย่างมีประสิทธิภาพ สถานการณ์ วัณโรคดื้อยายังคงมีอยู่หลังจากเริ่มมีการใช้สูตรยาระยะสั้น ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา มีรายงานถึงการดื้อยาชนิดใหม่ของวัณโรคคือ วัณโรคดื้อยาหลายขนาน (multidrug resistance tuberculosis, MDR-TB) ที่สูงในหลาย ๆ สถานพยาบาล ซึ่งสาเหตุหลักของ MDR-TB เกิดจากการใช้ระบบยาระยะสั้นตามยุทธศาสตร์ DOTS ยังไม่มีประสิทธิภาพ ปัญหาของ MDR-TB มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น และซับซ้อนเพราะระบบยาสำรองมีน้อย และบางครั้งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่มีการกำกับการกินยาที่มีประสิทธิภาพเท่าที่ควร ดังนั้นบุคลากรด้านสาธารณสุขที่ดูแลผู้ป่วยวัณโรคควรมีความรู้ความเข้าใจในเรื่องนี้อย่างดี

ในส่วนของการรักษาวัณโรคดื้อยา จากการศึกษานี้พบว่า ยา second line ต่าง ๆ ที่มีชื่อใช้ในการรักษามีความไวต่อเชื้อ (susceptible) ในระดับที่ดี

สรุป

การศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยวัณโรคของโรงพยาบาลมะเร็ง จังหวัดกาญจนบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2547 จนถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2549 มีผู้ป่วยที่ได้ทำการส่งตรวจเพาะเชื้อวัณโรค พบว่าสามารถแยกเชื้อวัณโรค (*Mycobacterium tuberculosis*) ได้ทั้งสิ้น 76 ราย จากการส่งตรวจทั้งสิ้น 291 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.2 เป็น *Mycobacterium tuberculosis* ทั้งหมด และจากผลการทดสอบความไวต่อยาทั้งหมดพบว่าดื้อยา isoniazid รวมทั้งหมดร้อยละ 76.4, ดื้อต่อ Rifampicin รวมทั้งหมดร้อยละ 71.1, ดื้อต่อ Streptomycin รวมทั้งหมดร้อยละ 65.8, ดื้อต่อ

ethambutol รวมทั้งหมดร้อยละ 26.4 และเป็นการดื้อยาหลายขนานแบบ multi drugs resistance TB (MDR-TB) พบร้อยละ 71.1

สรุปได้ว่าอัตราการเกิดเชื้อดื้อยาของวัณโรคในโรงพยาบาลมะเร็ง จังหวัดกาญจนบุรี ค่อนข้างสูงกับที่มีรายงานไว้ก่อนหน้านี้ โดยเฉพาะวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) พบในอัตรา 71.1% และจากการศึกษาครั้งนี้ไม่พบเชื้อ *Mycobacterium species* อื่น ๆ และไม่สามารถแยกได้ว่า กลุ่ม MDR-TB เป็น primary หรือ acquired drugs resistance ในสัดส่วนเท่าไร ซึ่งสัดส่วนระหว่างสองกลุ่มนี้จะบอกประสิทธิภาพในการควบคุมวัณโรคในพื้นที่ได้ดีกว่า

เอกสารอ้างอิง

1. กระทรวงสาธารณสุข : แนวทางระดับชาติ : ยุทธศาสตร์การผสมผสานการดำเนินงานวัณโรคและเอชไอวี เพื่อการควบคุมและการป้องกันวัณโรค ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย. โรงพิมพ์ชุมชนสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด, กรุงเทพฯ พ.ศ. 2549.
2. นิธิพัฒน์ เจริญกุล. วัณโรคดื้อยาหลายชนิด. รายงานการประชุมวิชาการวัณโรคและโรคระบบทางเดินหายใจระดับชาติ ครั้งที่ 5, 16-18 กรกฎาคม 2545.
3. ประมวล สุนากร. วัณโรคในเด็ก. พิมพ์ครั้งที่ 5 โรงพยาบาลเด็ก, 2540.
4. สงคราม ทรัพย์เจริญและคณะ สถานการณ์เชื้อวัณโรคดื้อยาในประเทศไทย. ปี พ.ศ. 2536-2541, วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก : 17-21.
5. สายันต์ แก้วเกตุ. การควบคุมวัณโรคในประเทศไทย : ปัญหาอุปสรรคและหนทางที่พอมืออยู่. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก ปีที่ 17 ฉบับที่ 4, ตุลาคม-ธันวาคม 2539.
6. Fraser RS, Muller NL, Colman N, et al. Diagnosis of diseases of the chest 4 ed. Philadelphia USA :

- W.B. Saunders company, 1999.
7. Nuchprayoon C, Chinnachoti N, Thanabodhi P. Primary drug resistance in tuberculosis : survey at a chest clinic in Bangkok. J Med Assoc Thai 1969 ; 52 : 645-9.
 8. Pablos MA, Raviglione MC, Lazlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustero F, et al. Global surveillance for antituberculosis drug-resistance. N Eng J Med 1998 ; 338 : 1641-9.
 9. Thanakitcharu J, Charoenpan P, Kiatboonsri S, Saenghiranwattana S. Prajaktam. Multidrug resistance tuberculosis in Ramathibodi Hospital. Thailand 1990-1994. Thai J Tuberc chest Dis 1996 ; 17 : 209-15.
 10. Vollop Payanadana, et al. Surveillance for antituberculosis drug resistance in Thailand : Results form a National Survey. Thai J Tuberc Chet Dis 2000 : 21 : 1-8.