อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT Prolongation ในผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาที่ได้รับการรักษาด้วยยา Bedaquiline โรงพยาบาลมะการักษ์ จังหวัดกาญจนบุรี

Incidence and Risk Factors Associated with QT Prolongation in Drug-Resistant Tuberculosis Patients Receiving Bedaquiline at Makarak Hospital, Kanchanaburi Province

บดินทร์ คำมาเมือง พ.บ.,
วว. อายุรศาสตร์
กลุ่มงานอายุรกรรม
โรงพยาบาลมะการักษ์
จังหวัดกาญจนบุรี

Bodin Kummamueng M.D.,
Dip., Thai Board of Medicine
Division of Medicine
Makarak Hospital
Kanchanaburi

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ QT prolongation และศึกษาระดับความรุนแรงของภาวะ QT prolongation ในผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาที่ได้รับการรักษาด้วยยา bedaquiline โรงพยาบาลมะการักษ์ จังหวัดกาญจนบุรี

วิธีการศึกษา: การศึกษาแบบพรรณนาย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปที่เข้ารับการรักษาด้วยสูตรยาวัณโรคที่มียา bedaquiline เป็นส่วนประกอบในโรงพยาบาลมะการักษ์ จังหวัดกาญจนบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึงวันที่ 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2567 นำเสนอข้อมูลเป็นจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation ด้วยการวิเคราะห์ t test independent, chi-square test

ผลการศึกษา: จำนวนผู้ป่วย 76 ราย พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation ร้อยละ 40.8; อายุ, ระดับโพแทสเซียมในเลือด, QTcF ก่อนเริ่มการรักษา, อัตราการเต้นของหัวใจก่อนเริ่มการรักษา (ครั้ง/นาที), และภาวะการทำงานของตับบกพร่อง (ALT มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดปกติ) มีผลต่อการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .05$); ส่วนเพศ, ดัชนีมวลกาย, โรคประจำตัว, สูตรการรักษาวัณโรคดื้อยา, จำนวนชนิดยาที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation ในสูตรยาวัณโรค, ชนิดยาที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation ในสูตรยาวัณโรค, การได้รับยาอื่น ๆ ร่วมที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation, และภาวะการทำงานของตับบกพร่อง (AST มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดปกติ) ไม่มีผลต่อการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

ผิดปกติแบบ QT prolongation ระดับความรุนแรงของภาวะ QT prolongation พบว่าส่วนใหญ่เป็นความรุนแรงระดับ Grade 1 จำนวนร้อยละ 61.3 และผลการรักษาเป็นครบต่อเนื่อง จำนวนร้อยละ 67.7

สรุป: การรักษาวัณโรคดื้อยาที่มียา bedaquiline เป็นส่วนประกอบมีอุบัติการณ์การเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation ค่อนข้างสูง ส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรงน้อยสามารถให้การรักษาจนครบต่อเนื่องได้ แต่ควรมีการเฝ้าระวังใกล้ชิดในผู้ป่วยสูงอายุที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติก่อนเริ่มรักษา และให้ความสำคัญกับการติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือดและภาวะการทำงานของตับในขณะที่ได้รับยา bedaquiline เพื่อป้องกันการเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากภาวะนี้

คำสำคัญ: วัณโรคดื้อยา, bedaquiline, QT prolongation
วารสารแพทย์เขต 4-5 2568 ; 44(2) : 199–210.

Abstract

Objective: The purpose was to study the incidence and risk factors associated with QT prolongation and the severity of QT prolongation in drug-resistant tuberculosis patients treated with bedaquiline at Makarak Hospital, Kanchanaburi Province.

Methods: A retrospective descriptive study was conducted by collecting data from drug-resistant tuberculosis (DR-TB) patients aged 15 years and older who received treatment regimens containing bedaquiline at Makarak Hospital, Kanchanaburi Province, from January 1, 2018, to May 31, 2024. Data were presented as numbers, percentages, means, and standard deviations. Factors associated with the occurrence of QT prolongation on electrocardiograms (ECGs) were analyzed using independent t tests and chi-square tests.

Results: It was found that among 76 patients, the incidence of QT prolongation on electrocardiograms (ECGs) was 40.8%. Age, serum potassium levels, baseline QTcF interval before treatment initiation, baseline heart rate (beats per minute), and impaired liver function (ALT greater than three times the upper limit of normal) were significantly associated with QT prolongation ($p < .05$). Conversely, gender, body mass index (BMI), comorbidities, drug-resistant tuberculosis treatment regimens, the number of drugs affecting QT prolongation in the regimens, the types of drugs affecting QT prolongation in the regimens, concomitant medications influencing QT prolongation, and impaired liver function (AST greater than three times the upper limit of normal) were not significantly associated with QT prolongation. Regarding the severity of QT prolongation, the majority of cases were classified as Grade 1 (61.3%). Treatment completion was achieved in 67.7% of patients.

Conclusion: Treatment of drug-resistant tuberculosis (DR-TB) with regimens containing bedaquiline showed a relatively high incidence of QT prolongation on electrocardiograms (ECGs). Most cases were of mild severity, allowing patients to complete the treatment without interruption.

However, close monitoring is essential, particularly for elderly patients with pre-existing ECG abnormalities before treatment initiation. Emphasis should also be placed on regular monitoring of serum potassium levels and liver function during bedaquiline treatment to prevent fatal outcomes associated with this condition.

Keywords: drug-resistant tuberculosis, bedaquiline, QT prolongation
Received: Dec 28, 2024; Revised: Jan 09, 2025; Accepted: Feb 14, 2025
Reg 4-5 Med J 2025 ; 44(2) : 199–210.

บทนำ

พ.ศ. 2565 องค์การอนามัยโลกคาดประมาณอุบัติการณ์ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB ในประเทศไทย 3.4 ต่อแสนประชากร หรือ 2,400 (1,200–3,600) คน[1] สำหรับ พ.ศ. 2564–2566 ทั่วประเทศมีการขึ้นทะเบียนรักษาวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB จำนวน 794, 635, และ 886 ราย[2] และจังหวัดกาญจนบุรีมีผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาที่ขึ้นทะเบียนรักษา MDR/RR TB จำนวน 32, 34, และ 36 รายตามลำดับ[3] ซึ่งผู้ป่วยเกือบ ร้อยละ 50 ขึ้นทะเบียนรักษาในโรงพยาบาลมะการักษ์ จังหวัดกาญจนบุรี ดังนั้นวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB จึงเป็นปัญหาที่สำคัญของพื้นที่

การดื้อยาวัณโรคเพิ่มภาระค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาและส่งผลต่อผลการดำเนินการป้องกันควบคุมวัณโรคเมื่อเปรียบเทียบกับผลสำเร็จของการรักษาผู้ป่วยวัณโรคทั่วไปที่ไวต่อยา ผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา MDR/RR/pre-XDR-TB พ.ศ. 2559–2562 ประเทศไทยมีอัตราการรักษาสำเร็จประมาณ ร้อยละ 60 ซึ่งสาเหตุหลักที่ทำให้การรักษาไม่สำเร็จมาจากการเสียชีวิตและการขาดยา[1,3] ในเดือนมีนาคม พ.ศ. 2563 กองวัณโรค กรมควบคุมโรคได้ประกาศให้ใช้สูตรยาระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq (shorter all-oral bedaquiline-containing regimen) เป็นสูตรแนะนำเริ่มต้นในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานหรือดื้อยา rifampicin (MDR/RR-TB) โดยใน พ.ศ. 2563–2565 มีสัดส่วนการใช้ shorter all-oral regimen เพิ่มขึ้นจาก ร้อยละ 10.6 เป็น 62.9 มีอัตราสำเร็จเพิ่มขึ้นเป็น ร้อยละ 88 มีอัตราตาย รักษาล้มเหลว และขาดยาลดลงอย่างชัดเจน[4] ดังนั้นสูตรยาระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq จึงเป็นสูตรยาหลักในการรักษาวัณโรคดื้อยา MDR-RR/pre XDR-TB (ที่ไม่ดื้อยากลุ่ม fluoroquinolones) ในปัจจุบัน[5]

องค์การอนามัยโลกแบ่งกลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคดื้อยาเป็น A, B, และ C ตามประสิทธิภาพและความปลอดภัย โดยให้เลือกยาตามลำดับเพื่อประกอบสูตรยาระยะยาว (individualized longer regimen) ยา bedaquiline จัดอยู่ในกลุ่ม A ร่วมกับ moxifloxacin (Mfx), levofloxacin (Lfx), และ linezolid (Lzd)[6] ดังนั้นยา bedaquiline จึงเป็นตัวเลือกลำดับแรก ๆ ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาที่ไม่สามารถใช้สูตรยาระยะสั้นได้

นอกจากนี้ใน พ.ศ. 2565 องค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้มีการใช้ยาสูตรใหม่ระยะสั้น 6 เดือนในวัณโรคดื้อยา MDR-RR/pre-XDR-TB ได้แก่ BPaLM และยาสูตร BPaL regimen โดยใน พ.ศ. 2566 ประเทศไทยเริ่มมีการใช้เป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษาวัณโรคดื้อยา และมีแนวโน้มที่จะเป็นสูตรรักษาหลักในอนาคตเนื่องจากมีอัตรารักษาสำเร็จที่สูง[7]

ยา bedaquiline มีอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่สำคัญ ได้แก่ หัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ QT

prolongation ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด torsades de pointes (TdP) และเกิดการเสียชีวิตเฉียบพลันตามมา ซึ่งหากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น การใช้ยาที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation มากกว่า 2 ชนิด มีโรคหัวใจ ภาวะเกลือแร่ในเลือดผิดปกติ เป็นต้น จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ QT prolongation มากยิ่งขึ้น[8] ในต่างประเทศพบมีรายงานการเกิด QT prolongation ประมาณร้อยละ 30 เป็น QT prolongation ชนิดรุนแรง ร้อยละ 4.7–14.8[9] สำหรับการศึกษาภาวะนี้ในประเทศไทยยังมีน้อย มีเพียงรายงานอุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิดภาวะ QT prolongation โดยยังไม่มีการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะ QT prolongation[10]

จากการทบทวนวรรณกรรม ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation ในผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาที่ได้รับการรักษาด้วยยา bedaquiline ได้แก่ เพศ; อายุ; ดัชนีมวลกาย; โรคประจำตัว; สูตรการรักษาวัณโรคดื้อยาที่มียาที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation (QT prolonging drug); การได้รับยาอื่น ๆ ร่วมที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation; ระดับเกลือแร่ในเลือดผิดปกติ (ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ, ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ, และภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ); ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์; ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง; ภาวะการทำงานของตับบกพร่อง; ค่า QT ที่ถูกแก้ไข (corrected QT:QTc); และอัตราการเต้นของหัวใจก่อนเริ่มการรักษา[8,11]

ดังนั้นผู้วิจัยซึ่งเป็นอายุรแพทย์ประจำคลินิกวัณโรคจึงมีความสนใจศึกษาถึงอุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ QT prolongation ในผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาที่ได้รับการรักษาด้วยยา bedaquiline ร่วมกับประเมินความรุนแรงของภาวะนี้ที่ส่งผลต่อการรักษา เพื่อเป็นข้อมูลประกอบและพัฒนาแนวทางในการดูแลผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา คลินิกวัณโรค โรงพยาบาลมะการักษ์ตามแนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทยและให้สอดคล้องไปในทิศทางเดียวกันกับแผนปฏิบัติการระดับชาติด้านการต่อต้านวัณโรคระยะที่ 2 พ.ศ. 2566–2570 ในยุทธศาสตร์ที่ 2 ได้แก่ การยกระดับการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาตามมาตรฐานสากลและรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานด้วยสูตรยาใหม่ เช่น shorter all-oral และ BPaL regimen ต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ QT prolongation และศึกษาระดับความรุนแรงของภาวะ QT prolongation ในผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาที่ได้รับการรักษาด้วยยา bedaquiline โรงพยาบาลมะการักษ์ จังหวัดกาญจนบุรี

วิธีการศึกษา

การศึกษาแบบพรรณนาย้อนหลัง ประชากรที่ใช้ในการศึกษา คือ ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาด้วยสูตรยาวัณโรคที่มียา bedaquiline เป็นส่วนประกอบ โดยการทบทวนจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์และแฟ้มทะเบียนผู้ป่วยในคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลมะการักษ์ จังหวัดกาญจนบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึงวันที่ 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2567 จำนวนทั้งสิ้น 76 ราย

เกณฑ์คัดเข้า ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาด้วยสูตรยาวัณโรคที่มียา bedaquiline เป็นส่วนประกอบ

เกณฑ์คัดเลือกออก ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาที่เสียชีวิตภายใน 2 สัปดาห์แรกหลังได้รับการรักษาด้วยสูตรยาวัณโรคที่มียา bedaquiline เป็นส่วนประกอบ ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาที่มีการเปลี่ยนเป็นสูตรยาวัณโรคชนิดอื่นที่ไม่มียา bedaquiline เป็นส่วนประกอบภายใน 2 สัปดาห์หลังได้รับการรักษา และมีข้อมูลตัวแปรที่ต้องการศึกษาไม่ครบถ้วน ได้แก่ ไม่มีผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (12-lead electrocardiogram)

เมื่อเริ่มการรักษา และไม่มีผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างน้อย 1 ครั้ง ในสัปดาห์ที่ 2, 4, และเดือนที่ 2–6 ตลอดการรักษาด้วยยา bedaquiline

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย คือแบบบันทึกเก็บข้อมูลปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation ในผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาที่ได้รับการรักษาด้วยยา bedaquiline โดยเก็บรวบรวมข้อมูล ดังนี้ เพศ, อายุ, ดัชนีมวลกาย, โรคประจำตัว, สูตรการรักษาวัณโรคดื้อยาที่มียาที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation (QT prolonging drug), การได้รับยาอื่น ๆ ร่วมที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation, ระดับโพแทสเซียมในเลือด, ระดับการทำงานของไต, ระดับการทำงานของตับ, ค่า QTc ก่อนเริ่มการรักษา, อัตราการเต้นของหัวใจก่อนเริ่มการรักษา, การเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation, ระดับความรุนแรงและผลการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะ QT prolongation

การเก็บรวบรวมข้อมูลและพิทักษ์สิทธิ์ของกลุ่มตัวอย่าง โครงการวิจัยได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลมะการักษ์ เลขที่ 13/2567 จากนั้นผู้วิจัยดำเนินการวิจัยและเก็บรวบรวมข้อมูล โดยมีขั้นตอน ดังนี้ 1) ทำหนังสือขออนุญาตจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะการักษ์ 2) เลือกกลุ่มตัวอย่าง 3) ดำเนินการเก็บข้อมูลด้วยวิธีการเก็บตามแบบบันทึกข้อมูล 4) ตรวจสอบความครบถ้วนและความถูกต้องของข้อมูลแล้วนำไปวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสถิติสำเร็จรูป ข้อมูลส่วนบุคคล นำเสนอ เป็นจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation ด้วย t test independent, chi-square test ด้วยโปรแกรม SPSS version 21 ลิขสิทธิ์ของศูนย์ฝึกอบรม และแพทยศาสตร์ศึกษา ศูนย์อนามัยที่ 5 ราชบุรี

ผลการศึกษา

จากข้อมูลของผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาที่ได้รับการรักษาด้วยยา bedaquiline ในคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลมะการักษ์ จังหวัดกาญจนบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึงวันที่ 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2567 จำนวน 76 ราย พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยเพศชาย 44 ราย คิดเป็นร้อยละ 57.9; มีอายุเฉลี่ย 50.76 ± 17.80 ปี; ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 19.00 ± 4.26 กิโลกรัม/ตารางเมตร; โรคประจำตัวส่วนใหญ่เป็นโรคเบาหวาน 29 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.2; รักษาด้วยสูตรยาระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq (shorter all-oral bedaquiline-containing regimen) 46 ราย คิดเป็นร้อยละ 60.5; จำนวนชนิดยาที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation ในสูตรยาวัณโรค (QT prolonging drug) ส่วนใหญ่เป็นมากกว่า 2 ชนิด 67 ราย คิดเป็นร้อยละ 88.2; และชนิดยาที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation ในสูตรยาวัณโรคส่วนใหญ่เป็น bedaquiline/moxifloxacin/clofazimine 52 ราย คิดเป็นร้อยละ 68.4; การได้รับยาอื่น ๆ ร่วมที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation 27 ราย คิดเป็นร้อยละ 35.5; ระดับโพแทสเซียมในเลือดเฉลี่ย 3.92 ± 0.36 มิลลิโมล/ลิตร; ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง (creatinine clearance <45 มิลลิลิตร/นาที) 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.9; ภาวะการทำงานของตับบกพร่องโดย AST (aspartate aminotransferase) มากกว่า 3 เท่า ของค่าสูงสุดปกติ 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.6 และ ALT (alanine aminotransferase) มากกว่า 3 เท่า ของค่าสูงสุดปกติ 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.3; ค่า QTcF (สูตรการแก้ไขของ Fridericia QT, QTcF) ก่อนเริ่มการรักษาเฉลี่ย 403.84 ± 22.00 มิลลิวินาที อัตราการเต้นของหัวใจก่อนเริ่มการรักษาเฉลี่ย 89.83 ± 18.46 ครั้ง/นาที โดยมีอุบัติการณ์การเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation ร้อยละ 40.8 ดังตารางที่ 1

พบว่า อายุ, ระดับโพแทสเซียมในเลือด, ภาวะการทำงานของตับบกพร่อง (ALT มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดปกติ), ค่า QTcF ก่อนเริ่มการรักษา, และอัตราการเต้นของหัวใจก่อนเริ่มการรักษา (ครั้ง/นาที) มีผลต่อการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .05$) และเมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของเพศ, ดัชนีมวลกาย, โรคประจำตัว, สูตรการรักษาวัณโรคดื้อยา, จำนวนชนิดยาที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation ในสูตรยาวัณโรค, ชนิดยาที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation ในสูตรยาวัณโรค, การได้รับยาอื่นๆ ร่วมที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation, ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง (creatinine clearance <45 มิลลิลิตร/นาที), และภาวะการทำงานของตับบกพร่อง (AST มากกว่า 3 เท่า ของค่าสูงสุดปกติ) ไม่มีผลต่อการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .05$) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 แสดงอุบัติการณ์การเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation

การเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation	จำนวน (ร้อยละ)
เกิด	31 (40.8)
ไม่เกิด	45 (59.2)

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปและการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation

ข้อมูลทั่วไป	ผู้ป่วยทั้งหมด จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation		p-value
		เกิด	ไม่เกิด	
เพศ				
ชาย	44 (57.9)	22 (71.0)	22 (48.9)	.093[b]
หญิง	32 (42.1)	9 (29.0)	23 (51.1)	
อายุ (ปี)				
Mean ± SD	50.76 ± 17.80	56.65 ± 15.58	46.71 ± 18.26	.016[a]
Range	18–86			
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ตารางเมตร)				
Mean ± SD	19.00 ± 4.26	18.80 ± 4.18	19.15 ± 4.36	.726[a]
Range	13.10–33.80			
โรคประจำตัว (พบได้มากกว่า 1 โรค)		17 (54.8)	27 (60.0)	.833[b]
โรคหัวใจล้มเหลว	1 (1.3)	1 (3.2)	0 (0.0)	.408[b]
โรคเบาหวาน	29 (38.2)	11 (35.5)	18 (40.0)	.874[b]
โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด	NA	NA	NA	NA
โรคหลอดเลือดสมอง	2 (2.6)	2 (6.5)	0 (0.0)	.163[b]
โรคตับแข็ง	3 (3.9)	2 (6.5)	2 (4.4)	1.000[b]
โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ขึ้นไป	4 (5.3)	2 (6.5)	1 (2.2)	.563[b]

[a]t test independent, [b]chi-square test, NA หมายถึง ไม่มีข้อมูล (not applicable)

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปและการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	ผู้ป่วยทั้งหมด จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation		p-value
		เกิด	ไม่เกิด	
สูตรการรักษาวัณโรคดื้อยา				.626[b]
สูตรยาระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq (shorter all-oral bedaquiline-containing regimen)	46 (60.5)	18 (58.1)	28 (62.2)	
สูตรยาระยะยาว (individualized longer regimen)	29 (38.2)	13 (41.9)	16 (35.6)	
สูตรยาใหม่ BPaLM/BPaL	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.2)	
จำนวนชนิดยาที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation ในสูตรยาวัณโรค (QT prolonging drug)				.730[b]
1 ชนิด	NA	NA	NA	
2 ชนิด	9 (11.8)	3 (9.7)	6 (13.3)	
>2 ชนิด	67 (88.2)	28 (90.3)	39 (86.7)	
ชนิดยาที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation ในสูตรยาวัณโรค				.689[b]
Bedaquiline/Moxifloxacin/Clofazimine	52 (68.4)	24 (77.4)	28 (62.2)	
Bedaquiline/Levofloxacin/Clofazimine	14 (18.4)	4 (12.9)	10 (22.2)	
Bedaquiline/Clofazimine	6 (7.9)	2 (6.5)	4 (8.9)	
Bedaquiline/Moxifloxacin/Pretomanid	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.2)	
Bedaquiline/Levofloxacin	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.2)	
Bedaquiline/Moxifloxacin	2 (2.6)	1 (3.2)	1 (2.2)	
การได้รับยาอื่น ๆ ร่วมที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation	27 (35.5)	11 (35.5)	16 (35.6)	1.000[b]
ระดับโพแทสเซียมในเลือด (มิลลิโมล/ลิตร)				
Mean ± SD	3.92 ± 0.36	3.81 ± 0.33	3.99 ± 0.36	.027[a]
Range	3.10–5.10			
ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง				
Creatinine clearance <45 มิลลิลิตร/นาที	6 (7.9)	3 (9.7)	3 (6.7)	.683[b]
ภาวะการทำงานของตับบกพร่อง				
AST มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดปกติ (0–34 ยูนิต/ลิตร)	5 (6.6)	4 (12.9)	11(2.2)	.152[b]
ALT มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดปกติ (0–30 ยูนิต/ลิตร)	4 (5.3)	4 (12.9)	0 (0.0)	.025[b]

[a]t test independent, [b]chi-square test, NA หมายถึง ไม่มีข้อมูล (not applicable)

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปและการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	ผู้ป่วยทั้งหมด จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation		p-value
		เกิด	ไม่เกิด	
QTcF ก่อนเริ่มการรักษา (มิลลิวินาที)				
Mean ± SD	403.84 ± 22.00	441.00 ± 22.71	398.91 ± 20.32	.018[a]
Range	367.00–468.00			
อัตราการเต้นของหัวใจก่อนเริ่มการรักษา (ครั้ง/นาที)				
Mean ± SD	89.83 ± 18.46	84.16 ± 18.52	93.73 ± 17.57	.027[a]
Range	48–135			

[a]t test independent, [b]chi-square test, NA หมายถึง ไม่มีข้อมูล (not applicable)

พบว่าการเกิดภาวะ QTcF prolongation ครั้งแรกมีค่า QTcF เฉลี่ย 468.84 ± 15.99 มิลลิวินาที และมีระยะเวลาที่เริ่มเกิดเฉลี่ย 10.00 ± 7.66 สัปดาห์ ส่วนการเกิดภาวะ QTcF prolongation ค่าสูงสุดมีค่า QTcF เฉลี่ย 481.10 ± 27.54 มิลลิวินาที และมีระยะเวลาที่เริ่มเกิดเฉลี่ย 15.58 ± 7.50 สัปดาห์ ดังตารางที่ 3 เมื่อวิเคราะห์ตามระดับความรุนแรงของภาวะ QT prolongation พบว่าส่วนใหญ่เป็นความรุนแรงระดับ 1 จำนวน 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 61.3 และผลการรักษาเป็นครบต่อเนื่อง จำนวน 21 ราย คิดเป็นร้อยละ 67.7 ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 3 ระดับความรุนแรงและระยะเวลาการเกิดภาวะ QT prolongation

การเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation	Mean ± SD	Range
การเกิดภาวะ QTcF prolongation ครั้งแรก		
QTcF (มิลลิวินาที)	468.84 ± 15.99	451–506
ระยะเวลาที่เกิด (สัปดาห์)	10.00 ± 7.66	2–24
การเกิดภาวะ QTcF prolongation ค่าสูงสุด		
QTcF (มิลลิวินาที)	481.10 ± 27.54	452–555
ระยะเวลาที่เกิด (สัปดาห์)	15.58 ± 7.50	2–24

ตารางที่ 4 ระดับความรุนแรงและผลการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะ QT prolongation

ระดับความรุนแรงของภาวะ QT prolongation	จำนวน (ร้อยละ)
ระดับ 1: QTc 450–480 มิลลิวินาที ในเพศชาย, QTc 470–480 มิลลิวินาที ในเพศหญิง	19 (61.3)
ระดับ 2: QTc 481–500 มิลลิวินาที	6 (19.4)

ตารางที่ 4 ระดับความรุนแรงและผลการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะ QT prolongation (ต่อ)

ระดับความรุนแรงของภาวะ QT prolongation	จำนวน (ร้อยละ)
ระดับ 3: QTc ≥501 มิลลิวินาที	6 (19.4)
ระดับ 4: Torsade de pointes; polymorphic ventricular tachycardia; อาการและอาการแสดงของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่รุนแรง	0 (0.0)
ผลการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะ QT prolongation	
หยุดยาชั่วคราว	5 (16.1)
หยุดยาถาวร	3 (9.7)
เปลี่ยนสูตรยา	0 (0.0)
เสียชีวิต	2 (6.5)
ครบต่อเนื่อง	21 (67.7)

วิจารณ์

จากการศึกษาวิจัยพบอุบัติการณ์การเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation ในผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาที่ได้รับการรักษาด้วยยา bedaquiline โรงพยาบาลมะการักษ์ จังหวัดกาญจนบุรี ร้อยละ 40.8 สอดคล้องกับการศึกษาของ Darmayani และคณะ[12] พบมีภาวะ QT prolongation ร้อยละ 37.1 และ Li และคณะ[13] พบมีภาวะ QT prolongation ร้อยละ 46

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation ในผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาที่ได้รับการรักษาด้วยยา bedaquiline โรงพยาบาลมะการักษ์ จังหวัดกาญจนบุรี พบว่า

อายุ เป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .05$) โดยอายุที่เพิ่มมากขึ้นเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด QT prolongation สอดคล้องกับการศึกษาของ Tisdale[11] โดยผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 68 ปี เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด QT prolongation เช่นเดียวกับการศึกษาของ Khatib และคณะ[8] พบมีปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถปรับเปลี่ยนได้ (non-modified risk factors) ได้แก่ อายุ >65 ปี

ระดับโพแทสเซียมในเลือด เป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .05$) ค่าปกติของโพแทสเซียมในเลือด คือ 3.5–5.0 มิลลิโมล/ลิตร โดยระดับโพแทสเซียมในเลือดที่ต่ำลงเป็นปัจจัยกระตุ้นทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง polymorphic ventricular tachycardia (TdP) และภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะ (ventricular fibrillation) ตามมาได้[14] การศึกษาของ Tisdale[11] พบว่าภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation แม้การศึกษานี้ไม่พบว่ามีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำในกลุ่มที่เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation โดยมีค่าอยู่ในช่วงที่ปกติ ทั้งนี้จากกระบวนการรักษาของโรงพยาบาลได้ตระหนักถึงความสำคัญของระดับโพแทสเซียมในเลือดในระหว่างการรักษา จึงทำให้ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีระดับโพแทสเซียมในเลือดตามเกณฑ์ปกติ แต่จากการศึกษานี้พบว่าระดับโพแทสเซียมในเลือดมีแนวโน้ม

น้อยกว่าในกลุ่มที่เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation สอดคล้องกับการศึกษาของ Skogestad และคณะ[15] พบว่ามีการเสียชีวิตแบบเฉียบพลันและการตายด้วยสาเหตุอื่น ๆ ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดน้อยกว่า 4.00 มิลลิโมล/ลิตร

ค่า QTcF และอัตราการเต้นของหัวใจ (ครั้ง/นาที) ก่อนเริ่มการรักษา เป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .05$) การศึกษาของ Tisdale[11] พบว่าค่า QTc เริ่มต้นที่ >450 มิลลิวินาที และการมีภาวะหัวใจเต้นช้า (bradycardia) ที่อัตราการเต้นของหัวใจ <60 ครั้ง/นาที เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation สำหรับประเทศไทยคณะผู้เชี่ยวชาญการดูแลรักษาวัณโรคดื้อยาระดับประเทศ แนะนำว่าไม่ควรใช้สูตรยาระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq ในผู้ป่วยที่มีผลตรวจ QTcF >450 มิลลิวินาที (ผู้ชาย); >470 มิลลิวินาที (ผู้หญิง); และ QTcF >450 มิลลิวินาทีในผู้ป่วยที่ใช้ยาสูตร BPaL หรือ BPaLM ส่งผลให้ค่าเฉลี่ยของ QTcF ก่อนเริ่มการรักษาในการศึกษานี้มีค่าไม่สูงมาก แต่จากการศึกษาพบว่ามีแนวโน้มของค่า QTcF ก่อนเริ่มการรักษาที่มากกว่าและมีอัตราการเต้นของหัวใจก่อนเริ่มการรักษาที่น้อยกว่าในกลุ่มที่เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาข้างต้น

ภาวะการทำงานของตับบกพร่อง (ALT มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดปกติ) เป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .05$) ค่า ALT มีความจำเพาะมากกว่า AST ในการทดสอบเพื่อประเมินความเสียหายหรือมีการอักเสบของตับ (hepatic injury) การมีภาวะตับทำงานผิดปกติทำให้มีการขจัดยาลดลงและส่งผลต่อระดับยาในเลือดที่สูงกว่าช่วงการรักษาที่กำหนด (supratherapeutic level)[8] ถึงแม้คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา bedaquiline จะถูกขับออกทางอุจจาระเป็นหลักและน้อยกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 0.001 ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง ส่งผลให้ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่องปานกลาง แต่ควรระมัดระวังการใช้ยาในผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่องรุนแรง และควรมีการเฝ้าระวังตรวจติดตามค่าการทำงานของตับทุกเดือนหรือมีความถี่มากกว่านี้ในผู้ที่มีอาการผิดปกติของตับ และพิจารณาหยุดยากรณีที่มีผลตรวจการทำงานของตับผิดปกติ นอกจากนี้อาการไม่พึงประสงค์จากยา bedaquiline พบมีการเพิ่มขึ้นของค่าเอนไซม์ตับ ร้อยละ 9 ร่วมด้วย[16]

สำหรับปัจจัยด้านเพศ, ดัชนีมวลกาย, โรคประจำตัว, สูตรการรักษาวัณโรคดื้อยา, จำนวนชนิดยาที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation ในสูตรยาวัณโรค, ชนิดยาที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation ในสูตรยาวัณโรค, การได้รับยาอื่น ๆ ร่วมที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation, ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง (creatinine clearance <45 มิลลิลิตร/นาที), และภาวะการทำงานของตับบกพร่อง (AST มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดปกติ) พบว่าไม่มีผลต่อการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Tisdale[11] โดยปัจจัยเสี่ยงที่พบได้แก่ เพศหญิง, ได้รับยา loop diuretic, ได้รับยาที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation มากกว่า 2 ชนิด, ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน, ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด, และภาวะหัวใจล้มเหลว การศึกษาของ Khatib และคณะ[8] พบว่าปัจจัยที่ไม่สามารถปรับเปลี่ยนได้ (non-modified risk factors) ได้แก่ เพศหญิง, โรคหัวใจ, ยาที่ส่งผลต่อภาวะ QT prolongation การทำงานของตับและไตผิดปกติ

จากการศึกษาพบว่าการเกิดภาวะ QTcF prolongation ครั้งแรกและสูงสุดอยู่ในช่วง 10–16 สัปดาห์แรกของการรักษาด้วยยา bedaquiline ส่วนใหญ่เป็นความรุนแรงน้อยและได้รับยาจนครบ

6 เดือน ผู้ป่วยจำนวน 3 รายต้องหยุดยา bedaquiline ถาวรหลังการรักษาเดือนที่ 4 เนื่องจากมีภาวะ QTcF prolongation รุนแรง (ระดับ 3) ส่วนการเสียชีวิต 2 ราย เกิดจากสาเหตุอื่น ๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา bedaquiline ได้แก่ โรคปอดอักเสบรุนแรงจากการติดเชื้อแบคทีเรียและโรคหลอดเลือดแดงอุดตันที่ขาแบบเฉียบพลัน สอดคล้องกับการศึกษาของ ผลิน กมลวัทน์[10] พบว่ามีผู้ป่วย จำนวนร้อยละ 20.4 ที่มีค่า QTcF มากกว่า 480 มิลลิวินาที ต้องมีการติดตามตรวจวัดค่า QTcF และปรับลดยาที่เป็นสาเหตุของผู้ป่วยที่รักษาทุกสัปดาห์ Isralls และคณะ[17] พบมีการเพิ่มขึ้นสูงสุดของค่า QTc ในสัปดาห์ที่ 15 ภายหลังเริ่มการรักษา และ Li และคณะ[13] พบมีภาวะ QTc prolongation ระดับ 1 ร้อยละ 56 ต้องหยุดยา bedaquiline เนื่องจาก QTc มากกว่า 500 มิลลิวินาที ร้อยละ 6

สรุป

การรักษาวัณโรคดื้อยาที่มียา bedaquiline เป็นส่วนประกอบมีอุบัติการณ์การเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation ค่อนข้างสูง ส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรงน้อยสามารถให้การรักษาจนครบต่อเนื่องได้ แต่ควรมีการเฝ้าระวังใกล้ชิดในผู้ป่วยสูงอายุที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติก่อนเริ่มรักษา และให้ความสำคัญกับการติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือดและภาวะการทำงานของตับในขณะที่ได้รับยา bedaquiline เพื่อป้องกันการเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากภาวะนี้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นายแพทย์รักษ์พงศ์ เวียงเจริญ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะการักษ์ ที่สนับสนุนการทำวิจัย ดร.พัชรินทร์ สมบูรณ์ ที่ปรึกษางานวิจัย และเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่มีส่วนช่วยให้งานวิจัยสำเร็จไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. กองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แผนปฏิบัติการระดับชาติด้านการต่อต้านวัณโรค ระยะที่ 2 (พ.ศ. 2566–2570). กรุงเทพมหานคร: อักษรกราฟฟิคแอนด์ดีไซน์; 2566.
2. กองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. สถานการณ์และการดำเนินงานวัณโรคของประเทศไทย ประจำปีงบประมาณ 2566 [อินเทอร์เน็ต]. 2567 [เข้าถึงเมื่อ วันที่ 8 พฤศจิกายน พ.ศ. 2567]; เข้าถึงได้จาก: URL: https://www.tbthailand.org/download/form/รายงานสถานการณ์และการเฝ้าระวังวัณโรคในป(1).pdf
3. สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 5 จังหวัดราชบุรี. สถานการณ์วัณโรค สคร. 5 จังหวัดราชบุรี. ประชุมชี้แจงแนวทางการดำเนินงานโครงการยุติปัญหาวัณโรคและเอดส์ด้วยชุดบริการ RRTTPR รอบ STAR4 (ด้านวัณโรค) ปี พ.ศ. 2567–2569; 7 มิถุนายน 2567; ห้องประชุมเดอะเกรซ อัมพวา รีสอร์ท. สมุทรสงคราม: สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 5; 2567.
4. สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 5 จังหวัดราชบุรี. สถานการณ์ ความก้าวหน้า และการสนับสนุนการดำเนินงานวัณโรคดื้อยาในประเทศไทย โดยกองวัณโรค. ประชุมเชิงปฏิบัติการผู้เชี่ยวชาญเขต 5: แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ พ.ศ. 2565; สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 5. ราชบุรี: สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 5; 2565.
5. กองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการควบคุมวัณโรคแห่งชาติ พ.ศ. 2564. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: อักษรกราฟฟิคแอนด์ดีไซน์; 2565.

6. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis module 4: treatment drug-resistant tuberculosis treatment 2020. Geneva: WHO; 2020.
7. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 4: treatment drug-resistant tuberculosis treatment 2022 update. Geneva: WHO; 2022.
8. Khatib R, Sabir FRN, Omari C, et al. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. Postgrad Med J 2021;97(1149):452–8. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138661.
9. World Health Organization. Review of available evidence on the use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Data analysis report. Geneva: WHO; 2017.
10. ผลิน กมลวัทน์. โครงการประเมินผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก (XDR-TB), ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรง (pre XDR-TB) และผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานที่รักษายาก (difficult to treat MDR-TB) ที่ขึ้นทะเบียนรักษาด้วยสูตรยารายการใหม่ ปีงบประมาณ 2559–2561.วารสารวัณโรคโรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต 2563;39(2): 45–54.
11. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. Can Pharm J (Ott) 2016;149(3):139–52. doi: 10.1177/1715163516641136.
12. Darmayani IGAAPS, Ascobat P, Instiaty I, et al. Bedaquiline effect on QT interval of drugs-resistant tuberculosis patients: real world data. Acta Med Indones 2022;54(3):389–96.
13. Li J, Yang G, Cai Q, et al. Safety, efficacy, and serum concentration monitoring of bedaquiline in Chinese patients with multidrug-resistant tuberculosis. Int J Infect Dis 2021;110:179–86. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.038.
14. อาจบดินทร์ วินิจกุล, รุ่งโรจน์ กฤตยพงษ์, บรรณาธิการ, Practical lectrocardiography (second edition). พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาอายุรศาสตร์และศูนย์โรคหัวใจ สมเด็จพระบรมราชินีนาถ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลมหาวิทยาลัยมหิดล; 2562: 183–4.
15. Skogestad J, Aronsen JM. Hypokalemia-induced arrhythmias and heart failure: new insights and implications for therapy. Front Physiol 2018;9:1500. doi: 10.3389/fphys.2018.01500.
16. นันทวัฒน์ ตันธนาสุวัฒน์, ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์. การใช้ยาเบดาควิลีนสำหรับรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (The use of bedaquiline for treatment of MDR-TB) [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [เข้าถึงเมื่อ วันที่ 20 พฤษภาคม พ.ศ. 2567]. เข้าถึงได้จาก: URL: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=1037
17. Isralls S, Baisley K, Ngam E, et al. QT Interval prolongation in people treated with bedaquiline for drug-resistant tuberculosis under programmatic conditions: a retrospective cohort study. Open Forum Infect Dis 2021;8(8):ofab413. doi: 10.1093/ofid/ofab413.