



## การเฝ้าระวังการดื้อยาของผู้ป่วยวัณโรคภาคเหนือตอนล่าง

พ.ศ. 2548-2550

### The Surveillance of Drug Resistant Tuberculosis in the Lower North of Thailand between 2005-2007

รัชณีพร คำมินทร์ วท.บ. (เทคนิคการแพทย์)

สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 พิษณุโลก

#### บทคัดย่อ

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนกลับ (retrospective study) เพื่อศึกษาสถานการณ์และแนวโน้มของการดื้อยารักษาวัณโรค โดยศึกษาจากข้อมูลการเพาะเชื้อจาก เสมหะ หนอง โลหิต ปัสสาวะ และสิ่งส่งตรวจอื่น ๆ ในร่างกาย จำนวน 2,901 ตัวอย่าง ของโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุขภาคเหนือตอนล่างในพื้นที่สาธารณสุขเขต 17 จากจังหวัดพิษณุโลก อุตรดิตถ์ เพชรบูรณ์ สุโขทัย และตาก ที่ส่งมาตรวจ ณ สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 พิษณุโลก เป็นข้อมูลผลการทดสอบความไวของเชื้อดื้อยาต้านวัณโรค จำนวน 391 ตัวอย่าง (ร้อยละ 13.48) ทดสอบความไวของเชื้อดื้อยาวัณโรค ห้องปฏิบัติการอ้างอิง สำนักงานวัณโรค ปี พ.ศ. 2548-2550 ผลการศึกษาพบว่าเชื้อดื้อยาไอโซไนอะซิด (H) 24 (ร้อยละ 6.13), ริแฟมพิซิน (R) 3 (ร้อยละ 0.77), สเตรปโตมัยซิน (S) 16 (ร้อยละ 4.09) นอกจากนี้ยังพบการดื้อยาร่วมกัน คือ H ร่วมกับ R 9 (ร้อยละ 2.30), H ร่วมกับ S 4 (ร้อยละ 1.02), H ร่วมกับ E 1 (ร้อยละ 0.26), H ร่วมกับ S และ E 3 (ร้อยละ 0.77), S ร่วมกับ R และ E 2 (ร้อยละ 0.51), H ร่วมกับ R และ E 9 (ร้อยละ 2.30), H ร่วมกับ R และ S 6 (ร้อยละ 1.54) ดื้อยาทั้ง 4 ชนิด 48 (ร้อยละ 12.28) พบมีผู้ป่วยดื้อยาวัณโรคหลายขนาน (multi-drugs resistant, MDR-TB) 54 ราย (ร้อยละ 13.81) พบผู้ติดเชื้อ nontuberculous mycobacteria (NTM) 18 ราย (ร้อยละ 4.6) และพบว่าแนวโน้มการดื้อยาต้านวัณโรคมิเพิ่มขึ้นทุกปี โดย MDR-TB เป็นดัชนีชี้วัดที่สำคัญที่สุดของแผนงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ (NTP) แสดงถึงคุณภาพการรักษาและการแก้ปัญหาการดำเนินงาน ดังนั้น จากผลการศึกษาแสดงถึงสถานการณ์และแนวโน้มการดื้อยาวัณโรคที่น่าเป็นห่วงของพื้นที่สาธารณสุขเขต 17 ผู้บริหารควรตระหนักและหาแนวทางแก้ไขปัญหาในการดำเนินงานวัณโรคอย่างเร่งด่วน และเป็นรูปธรรมโดยความร่วมมือของสหวิชาชีพที่เกี่ยวข้อง เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ทำในตัวอย่างเพียงบางส่วนของทางโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุขในเขตส่งมาตรวจเท่านั้น ยังมีตัวอย่างอีกมากจากหน่วยบริการนอกสังกัดกระทรวงสาธารณสุขที่ส่งไปตรวจยังสถานบริการตรวจที่อื่น ๆ ดังนั้น อัตราการดื้อยาของเชื้อวัณโรคในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่างจึงอาจสูงกว่านี้อีกมาก

## ความสำคัญและที่มา<sup>1-3</sup>

วัณโรคดื้อยาในประเทศไทยเป็นปัญหาที่พบมายาวนาน ตั้งแต่เริ่มมีโครงการควบคุมวัณโรคมาเกือบ 50 ปี เนื่องจากประเทศไทยมีอัตราความสำเร็จของการรักษาวัณโรคต่ำกว่าเป้าหมายที่องค์การอนามัยโลกกำหนดไว้ (ไม่ถึงร้อยละ 85) และผู้ป่วยขาดยาสูง เกิดการดื้อยาขึ้น ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2528 ปัญหาของวัณโรคดื้อยายังไม่อยู่ในระดับที่รุนแรง การดื้อยาจะพบเพียงการดื้อต่อยา ไอโซไนอะซิด และ สเตรปโตมัยซิน เป็นหลักเท่านั้น และเริ่มมีการใช้ระบบยาระยะสั้น 6 เดือน ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค ยังสามารถรักษาให้หายขาดโดยใช้สูตรยาที่มี ริฟมพิซิน ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ต่อมาปี พ.ศ. 2538 มีรายงานการดื้อยาชนิดใหม่ของวัณโรคคือ วัณโรคดื้อยาหลายขนาน (multidrug resistant tuberculosis: MDR-TB) ที่สูงในหลาย ๆ สถานพยาบาล ซึ่งสาเหตุหลักของ MDR-TB เกิดจากการใช้ระบบยาระยะสั้นตามยุทธศาสตร์ DOTS (Directly Observed Treatment, Short Course) หรือการมีที่เลี้ยงกำกับการกินยาที่ไม่มีประสิทธิภาพ ปัญหาของ MDR-TB จึงมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นและซับซ้อน เพราะระบบยาลำลองมีน้อย ยาที่ใช้รักษาวัณโรคประกอบด้วย first line drug ซึ่งจะใช้เป็นหลักในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค เช่น ไอโซไนอะซิด (H), ริฟมพิซิน (R), พัยราซิโนไมด์ (Z), อีแอมบิวตอล (E), สเตรปโตมัยซิน (S) บางครั้งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่มียาระบบกำกับการกินยาที่มีประสิทธิภาพเท่าที่ควร ทำให้มีการดื้อยาของเชื้อจึงจะเลือกใช้ยา second line drug เช่น thiacetazone, amikacin, kanamycin, ofloxacin, ciprofloxacin, PAS และ cycloserine

นอกจากนี้สถานการณ์วัณโรคดื้อยาเป็นตัวชี้วัดที่สำคัญในการพยากรณ์การควบคุมวัณโรคในขณะนั้น หากพื้นที่ใดพบ primary MDR-TB หรือการดื้อยาในผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษามาก่อน จะช่วยประเมินหรือบ่งบอกประสิทธิภาพของการควบคุมวัณโรคไม่ติพอของพื้นที่นั้น ทำให้มีการแพร่ระบาดของเชื้อ MDR-TB สูง แต่ถ้าพบ acquired MDR-TB หรือการดื้อยาในผู้ป่วยที่เคยรักษามาก่อนหรือกำลังรักษาจะบอกถึงคุณภาพในการรักษาของพื้นที่นั้น เช่น มีการกินยาไม่ครบ รักษาด้วยสูตรยาที่ไม่ถูกต้อง จากรายงานขององค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2550 พบว่ามีผู้ป่วยวัณโรค 14.6 ล้านคน ร้อยละ 90 อยู่ในประเทศกำลังพัฒนา และพบผู้ติดเชื้อ

รายใหม่ปีละ 8.8 ล้านคน นอกจากนั้นพบเชื้อวัณโรคดื้อยาชนิดเอ็กซ์ติวาร์ (extensively drug resistant, XDR-TB) จำนวน 269 รายใน 35 ประเทศ และพบมากที่สุดที่ทวีปอเมริกาใต้ คือประเทศอาร์เจนตินา รองลงมาคือทวีปยุโรปตะวันออก ทำให้ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาที่สูงขึ้นมาก เช่น มีรายงานที่สหรัฐอเมริกาใช้ค่ารักษาสูงถึงรายละ 10 ล้านบาท สำหรับประเทศไทยมีรายงานผู้ป่วยวัณโรคขึ้นทะเบียนรักษาจำนวน 58,000 ราย ประมาณการว่ามีผู้ป่วยวัณโรคทั้งหมดประมาณ 91,000 ราย และตั้งแต่ปี พ.ศ. 2544 ตรวจพบเชื้อวัณโรคดื้อยา XDR-TB จำนวน 13 ราย สำหรับพื้นที่ภาคเหนือตอนล่าง ซึ่งอยู่ในการแบ่งเขตการตรวจราชการสาธารณสุขที่ 17 ประกอบด้วยจังหวัดพิษณุโลก อุตรดิตถ์ เพชรบูรณ์ สุโขทัย และ ตาก นั้นมีผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานจำนวน 20 ราย มี XDR-TB รายงาน 3 รายเป็นชาวต่างชาติ ที่จังหวัดตากในปี พ.ศ. 2550 โดยผลการดำเนินงานในพื้นที่เขต 17 มีผู้ป่วยวัณโรคขาดยาสูง ในครึ่งปีแรกของปี พ.ศ. 2550 คิดเป็นร้อยละ 5.5 และอัตราความสำเร็จของการรักษาวัณโรคหายร้อยละ 67.3 ซึ่งต่ำกว่าเป้าหมายที่องค์การอนามัยโลกและกรมควบคุมโรคตั้งไว้ไม่น้อยกว่าร้อยละ 85

การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีการดื้อต่อยาวัณโรคต้องได้รับการยืนยันโดยการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อเพาะเชื้อและทดสอบความไวต่อยาของเชื้อก่อน โดยสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 จังหวัดพิษณุโลก ซึ่งรับส่งตรวจจากโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุขจำนวน 46 แห่ง ดังนั้น จึงได้ทำการศึกษาการเฝ้าระวังการดื้อต่อยาของเชื้อขึ้น โดยเป็นการรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่ปีงบประมาณ พ.ศ. 2548-2550 เพื่อติดตามผลการทดสอบความไวต่อยาของเชื้อวัณโรค เพื่อนำผลการศึกษารั้งนี้มาเป็นแนวทางในการวางแผนดำเนินงานควบคุมป้องกันวัณโรคในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่างต่อไป

## วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาสถานการณ์และแนวโน้มของการดื้อยารักษาวัณโรคในพื้นที่สาธารณสุขเขต 17 สำหรับใช้ประกอบการตัดสินใจและเป็นแนวทางกำหนดนโยบายในการดำเนินงานวัณโรคในอนาคต

## วิธีการศึกษา

### 1. ข้อมูลที่ศึกษา

ศึกษาจากผลการตรวจของสิ่งส่งตรวจ เสมหะ หนอง โลหิต ปัสสาวะ และสิ่งส่งตรวจอื่น ๆ ในร่างกาย ที่โรงพยาบาลในพื้นที่สาธารณสุขเขต 17 ประกอบด้วย จังหวัด พิษณุโลก อุตรดิตถ์ เพชรบูรณ์ สุโขทัย และ ตาก จำนวน 46 แห่ง ส่งมาตรวจ ณ สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 พิษณุโลก ในช่วงปี พ.ศ. 2548-2550 จำนวน 2,901 ตัวอย่าง

### 2. วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล

รวบรวมผลการเพาะเชื้อด้วย 3% Ogawa media และผลการทดสอบความไวต่อยาต้านยาพื้นฐาน 4 ชนิด คือ สเตรปโตมัยซิน, ไอโซไนอะซิด, ริแฟมปีซิน, อีแรมบีวตอล ณ ห้องปฏิบัติการอ้างอิง (National Tuberculosis Reference Laboratory: NTRL) สำนักวัณโรค

## ระยะเวลาของการศึกษา

ศึกษาโดยดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลช่วงเดือน มกราคม พ.ศ. 2548 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2550

## ผลการศึกษา

จากการศึกษาสิ่งส่งตรวจทั้งหมดจำนวน 2,901 ตัวอย่าง จากเสมหะ หนอง โลหิต ปัสสาวะ และสิ่งส่งตรวจอื่น ๆ ในร่างกาย (ตารางที่ 1) พบว่าเพาะเชื้อขึ้นจำนวน 391 ตัวอย่าง (ตารางที่ 2) และเมื่อส่งทดสอบความไวต่อยาพบว่าเชื้อดื้อยา ไอโซไนอะซิด (H) 24 (ร้อยละ 6.13), ริแฟมปีซิน (R) 3 (ร้อยละ 0.77), สเตรปโตมัยซิน (S) 16 (ร้อยละ 4.09) นอกจากนี้ยังพบการดื้อยาร่วมกัน คือ INH ร่วมกับ R 9 (ร้อยละ 2.30), H ร่วมกับ S 4 (ร้อยละ 1.02), H ร่วมกับ E 1 (ร้อยละ 0.26), H ร่วมกับ S และ E 3 (ร้อยละ 0.77), S ร่วมกับ R และ E 2 (ร้อยละ 0.51), H ร่วมกับ R และ E 9 (ร้อยละ 2.30), H ร่วมกับ R และ S 6 (ร้อยละ 1.54) ดื้อต่อยาทั้ง 4 ชนิด 48 (ร้อยละ 12.28) พบว่ามีผู้ป่วยดื้อยาวัณโรคหลายขนาน (multi-drug resistant, MDR-TB) 54 ราย (ร้อยละ 13.81) และผู้ติดเชื้อมัคโคแบคทีเรียอื่น ๆ ที่ไม่ใช่วัณโรค (nontuberculous mycobacteria: NTM) 18 ราย (ร้อยละ 4.6) (ตารางที่ 3)

**ตารางที่ 1** แสดงชนิดของสิ่งส่งตรวจเพาะเชื้อที่ส่งมาสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 พิษณุโลก

ชนิดของสิ่งส่งตรวจ (Specimen)	ปี 2548	ปี 2549	ปี 2550	จำนวนรวม (Total)	ร้อยละ (Percentage)
Sputum	251	365	594	1,210	41.71
Body Fluid	555	457	515	1,527	52.64
Pus	41	39	25	105	3.62
Urine	5	3	11	19	0.65
Blood	8	7	10	25	0.86
Other	-	-	15	15	0.52
<b>Total</b>	<b>860</b>	<b>871</b>	<b>1,170</b>	<b>2,901</b>	<b>100</b>

ที่มา: รายงานขั้นสุดวัณโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 จังหวัดพิษณุโลก พ.ศ. 2548-2550

**ตารางที่ 2** แสดงผลการเพาะเชื้อของสิ่งส่งตรวจแต่ละชนิดแยกเป็นรายชนิด

Specimen	ปี 2548		ปี 2549		ปี 2550	
	Culture Growth (ตัวอย่าง)	ร้อยละ	Culture Growth (ตัวอย่าง)	ร้อยละ	Culture Growth (ตัวอย่าง)	ร้อยละ
Sputum	49	19.52	87	23.58	156	13.33
Body Fluid	24	2.70	22	4.81	29	2.48
Pus	9	21.95	3	7.69	6	0.51
Urine	-	-	1	33.33	1	0.085
Blood	-	-	-	-	2	0.17
Other	-	-	-	-	2	0.17
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>9.53</b>	<b>113</b>	<b>12.97</b>	<b>196</b>	<b>16.75</b>

ที่มา: รายงานชันสูตรวัณโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 จังหวัดพิษณุโลก พ.ศ. 2548-2550

**ตารางที่ 3** ผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาวัณโรค

ยาที่ทดสอบ	ปี 2548		ปี 2549		ปี 2550		ร้อยละ N = 391
	S	R	S	R	S	R	
Streptomycin (S)	1	2	2	3	5	11	4.09
Isoniazid (H)	-	7	-	3	-	14	6.13
Rifampicin (R)	-	-	-	1	1	2	0.77
Ethambutol (E)	2	-	2	-	7	-	-
S+E	3	-	2	-	-	-	-
S+H	-	1	-	1	-	2	1.02
H+R	-	3	-	2	-	4	2.3
H+E	-	-	-	1	1	-	0.26
S+R+E	8	1	5	1	8	-	0.51
S+H+E	-	-	1	1	1	2	0.77
H+R+E	2	2	3	1	9	6	2.30
S+H+R	-	-	-	-	-	6	1.54
S+H+R+E	45	12	47	18	107	18	12.28

หมายเหตุ (R - Resistant, S - Susceptible)

ที่มา: รายงานชันสูตรวัณโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 จังหวัดพิษณุโลกปี พ.ศ. 2548-2550

## วิจารณ์

การเฝ้าระวังการดื้อยาของเชื้อวัณโรคในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่าง จากโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุขในพื้นที่สาธารณสุขเขต 17 ซึ่งประกอบด้วยจังหวัดพิษณุโลก อุตรดิตถ์ เพชรบูรณ์ สุโขทัย และตาก จำนวน 46 แห่ง และศูนย์บริการวัณโรค ของสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 จังหวัดพิษณุโลก กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุขปี พ.ศ. 2548-2550 พบว่าแนวโน้มการส่งตัวอย่างมาดำเนินการเพาะเชื้อและพบเชื้อเจริญบนอาหารเพาะเชื้อมากขึ้นทุกปี เนื่องจากมีการค้นหาผู้ป่วยรายใหม่ในกลุ่มต่าง ๆ มากขึ้น เช่น กลุ่มที่มีการสัมผัสใกล้ชิดผู้ป่วย กลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี กลุ่มที่มีอาการสงสัยเข้าได้กับโรควัณโรค เป็นต้น และพบว่าแนวโน้มของการดื้อยาของเชื้อวัณโรคในพื้นที่สาธารณสุขเขต 17 มีมากขึ้น จึงต้องมีการวางแผนการดำเนินงานวัณโรคทางด้านการรักษา และการดูแลผู้ป่วยอย่างเหมาะสมและรัดกุมเพื่อให้การดำเนินงานวัณโรคประสบความสำเร็จ และบรรลุเป้าหมายตามแนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติต่อไปซึ่งต้องอาศัยกลไกของทุกภาคส่วนที่เกี่ยวข้องจึงจะสามารถดำเนินการได้บรรลุเป้าหมายที่ตั้งไว้

## เอกสารอ้างอิง

1. กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางระดับชาติ: ยุทธศาสตร์การผสมผสานการดำเนินงานวัณโรคและเอ็ดส์เพื่อการควบคุมและป้องกันวัณโรคในผู้ติดเชื้อเอ็ดส์ในประเทศไทย, 2544.
2. กรมควบคุมโรค. Management of tuberculosis: กระทรวงสาธารณสุข, 2550.

3. สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. วัณโรค. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2542.
4. กรมควบคุมโรคติดต่อ. แนวทางการดำเนินงานด้านชั้นสูตรวัณโรคแห่งชาติ: กระทรวงสาธารณสุข, 2547.
5. งานชั้นสูตรวัณโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10 เชียงใหม่. เอกสารประกอบการประชุมการถ่ายทอดความรู้เทคโนโลยีงานชั้นสูตรวัณโรค.
6. สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาวัณโรคในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2539.
7. สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 7 จังหวัดอุบลราชธานี. MDRTB. Retrieved November 10, 2007; from <http://www.Salt.dpc7.net/tb/mdrtb.html>.
8. American Thoracic Society, Centers for Disease Control: Diagnosis standards and classification of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1970.
9. Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM. *et al*. Acid fast bacilli in sputum smears of patient with tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1984; 129:264-8.
10. Laboratory diagnosis. Retrieved February 2, 2008; from <http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/160/12/1725.pdf>
11. สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. แนวทางแห่งชาติสำหรับการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน: กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข, 2548.

**Abstract:** Khummin R. The Surveillance of Drug Resistant Tuberculosis in the Lower North of Thailand between 2005-2007. Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2009; 30: 94-99.

*Office of Disease Prevention and Control 9, Pitsanulok, Ministry of Public Health*

This retrospective study is done to determine situation and trend of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). The whole study retrieved 2,901 clinical specimens (sputum pus blood and urine) from hospitals in control of The Office of Diseases Prevention and Control 9<sup>th</sup> Phitsanulok, 2006-2008. There were 392 drug susceptibility tests (13.48%) form The national tuberculosis reference laboratory. The result revealed drug resistance for isoniazid (H) 43 (11%), rifampicin (R) 14 (3.58%), streptomycin (S) 28 (7.16%) isoniazid (H) 6 (1.53%). H with R (1.79%), H with S (1.53 %), H with E (0.26%), H with S and E (0.77%), S with R and E (0.26%), H with R and E (1.79%), H with R and S (1.54%), resistance for all drugs 4.6%. There were 20 MDR-TB cases (5.12%) and nontuberculous mycobacteria, (NTM) 18 cases (4.6%). MDR-TB is the best index for National TB programme treatment quality and TB planning. This study shows high prevalence and upward trend for MDR-TB. However, this study retrieved some specimens from this area. It is possible that there were more cases of MDR-TB in this area.