

รายงานวิจัย

Research Articles

ผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ในโรงพยาบาลชุมชน

ระหว่างการให้ยาสูตร 2IRZE/4IR กับสูตร 2IRE/7IR

The Outcomes of Treating New Tuberculosis Patients in Community Hospitals

Using 2IRZE/4IR versus 2IRE/7IR Regimen

สันติ วงศ์พันธ์*

Santi Wongfun*

*กลุ่มงานการแพทย์ โรงพยาบาลป่าซาง อ.ป่าซาง จ.ลำพูน 51120

*Medical Department, Pasang Hospital, Lamphun 51120

Corresponding author e-mail address: Imagine_20@hotmail.com

Received: January 25, 2023

Revised: February 28, 2023

Accepted: March 9, 2023

Abstract

Tuberculosis (TB) is a major global public health problem. Thailand is among countries with a high TB burden. This analytical study aimed to assess treatment outcomes of new TB patients admitted to community hospitals in Lamphun Province between the 2IRZE/4R and 2IRE/7IR regimens. Data were recruited during 1 October 2017-31 October 2022, 453 patients and collected from medical records, the TBCM program and the Hos-XP program. Data were compared between groups using Chi-square, Fisher's exact, Independent t, and Mann-Whitney U tests. The results showed that 418 (92.3%) of TB patients received the 2IRZE/4IR regimen and 35 (7.7%) received the 2IRE/7IR regimen. Among the 2IRZE/4IR and 2IRE/7IR regimens, TB patients were 329 (78.4%) and 26 (74.3%) males, respectively ($p = 0.542$); aged 35-64 years, 210 patients (52.6%) and 18 patients (51.4%), respectively ($p = 0.477$). Radiographs were found for pulmonary TB (TB M+) in 318 (76.1%) and 23 (65.7%) patients, respectively ($p = 0.105$). The results of success treatment were 371 patients (88.8%) and 32 patients (91.4%), respectively ($p = 0.784$). Thus, the two regimens were equally effective in treating TB. Therefore, the 2IRZE/4IR regimen is recommended as first-line therapy in TB patients and the 2IRE/7IR regimen is recommended when first-line adverse reactions occur or in patients at risk of developing hepatitis.

Keywords : tuberculosis patients, treatment outcomes, TB drug regimen*Buddhachinaraj Med J 2023;40(1):66-74.*

บทคัดย่อ

วัณโรคเป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญระดับโลก ประเทศไทยอยู่ในกลุ่มประเทศที่มีการะวัณโรคสูง การศึกษาแบบวิเคราะห์ครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลชุมชน จ.ลำพูน ระหว่างการใช้ยาสูตร 2IRZE/4R กับยาสูตร 2IRE/7IR ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2560-31 ตุลาคม พ.ศ. 2565 จำนวน 453 คน เก็บข้อมูลจากเวชระเบียน, โปรแกรม TBCM และโปรแกรม HosXP เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มด้วยการทดสอบ Chi-square, Fisher's exact, Independent t และ Mann-Whitney U ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยวัณโรคได้รับยาสูตร 2IRZE/4IR 418 คน (ร้อยละ 92.3) ได้รับยาสูตร 2IRE/7IR 35 คน (ร้อยละ 7.7) ผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาสูตร 2IRZE/4IR และสูตร 2IRE/7IR เป็นเพศชาย 329 คน (ร้อยละ 78.4) และ 26 คน (ร้อยละ 74.3) ตามลำดับ ($p = 0.542$) มีอายุ 35-64 ปี 210 คน (ร้อยละ 52.6) และ 18 คน (ร้อยละ 51.4) ตามลำดับ ($p = 0.477$) ภาพถ่ายรังสีเป็นวัณโรคปอดที่พบเชื้อ (TB M+) 318 คน (ร้อยละ 76.1) และ 23 คน (ร้อยละ 65.7) ตามลำดับ ($p = 0.105$) ผลการรักษาพบว่ารักษาสำเร็จ 371 คน (ร้อยละ 88.8) และ 32 คน (ร้อยละ 91.4 ตามลำดับ) ($p = 0.784$) นั่นคือยาทั้ง 2 สูตรมีประสิทธิภาพในการรักษาวัณโรคไม่แตกต่างกัน ดังนั้นแนะนำให้ใช้ยาสูตร 2IRZE/4IR เป็นยาขนานที่ 1 ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคและแนะนำให้ใช้ยาสูตร 2IRE/7IR เมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาขนานที่ 1 หรือในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับอักเสบ

คำสำคัญ: ผู้ป่วยวัณโรค, ผลการรักษา, สูตรยารักษาวัณโรค

พุทธชินราชเวชสาร 2566;40(1):66-74.

บทนำ

วัณโรคเป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญระดับโลก นอกจากก่อให้เกิดความเสียหายทางสุขภาพจากการป่วยและเสียชีวิตแล้วยังทำให้เกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจ เกิดผลกระทบทั้งต่อตัวผู้ป่วย ครอบครัว และคนใกล้ชิด รวมถึงสังคมสูญเสียผลิตภาพและศักยภาพของประชากร ในปี พ.ศ. 2558 องค์การอนามัยโลกจัดให้ประเทศไทยเป็น 1 ใน 14 ประเทศของโลกที่มีการะวัณโรคสูงของโลก (High Burden Country Lists) ทั้ง 3 กลุ่ม ได้แก่ มีการะวัณโรค (TB), วัณโรคที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี (TB/HIV) และวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) สูง¹ สถานการณ์วัณโรคในประเทศไทยนั้นคาดประมาณว่าในปี พ.ศ. 2563 ประเทศไทยมีอุบัติการณ์ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่และกลับมาเป็นซ้ำ 105,000 ราย หรือคิดเป็น 150 ต่อประชากรแสนคน ผู้ป่วยวัณโรคเสียชีวิต 12,000 ราย ซึ่งผลการดำเนินงานวัณโรคของประเทศไทยปี พ.ศ. 2563 พบว่ามีผู้ป่วยวัณโรครายใหม่และกลับมาเป็นซ้ำขึ้นทะเบียนรักษา 85,837 ราย โดยเป็นเด็กอายุ 0-14 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยและขึ้นทะเบียนรักษาเพียงร้อยละ 1

ของผู้ป่วยทั้งหมด ผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่และกลับมาเป็นซ้ำในประเทศไทยที่ผ่านมาอัตราการรักษาสำเร็จเพิ่มขึ้น การรักษาล้มเหลว ขาดยา และโอนออกลดลง ส่วนอัตราการเสียชีวิตยังคงสูงและเป็นปัญหาของประเทศไทย เนื่องจากมักพบผู้ป่วยวัณโรคในผู้สูงอายุและมีโรคร่วม โดยในปี พ.ศ. 2563 มีอัตราผลสำเร็จการรักษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่และกลับมาเป็นซ้ำเท่ากับร้อยละ 85² การรักษาวัณโรคนั้นผู้ป่วยต้องกินยาต้านวัณโรคอย่างน้อย 4 ชนิดรวมกัน ได้แก่ isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol และต้องกินยานานอย่างน้อย 6 เดือน ซึ่งเป็นสูตรยาขนานแรกที่น่ามาใช้ โดยยาแต่ละชนิดมีอาการไม่พึงประสงค์แตกต่างกันทั้งชนิดที่เกิดอาการรุนแรงและไม่รุนแรง โดยอาการรุนแรงหรือมีแนวโน้มที่จะรุนแรง คือ ผื่นคันและผื่นที่ไม่มีอาการคัน ซึ่งพบในยา isoniazid, rifampicin, pyrazinamide; ภาวะดีซ่าน (ที่ไม่พบสาเหตุอื่น) และตับอักเสบพบในยา isoniazid, pyrazinamide, rifampicin; อาการสับสน (ถ้าเกิดร่วมกับอาการตับอักเสบให้สงสัยว่ายาเป็นสาเหตุ) พบใน

ยารักษาวัณโรค; การมองเห็นบกพร่อง (ที่ไม่พบสาเหตุอื่น) พบในยา ethambutol; ภาวะช็อค, ผื่นผื่นหนังจ้ำเลือดขนาดเล็ก (purpura), ไตวายเฉียบพลันพบในยา rifampicin ซึ่งแนวทางการรักษาคือหยุดใช้ยาที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์และปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ²

สถานการณ์วัณโรคจังหวัดลำพูนนั้น จากข้อมูลคลังสุขภาพกลุ่มงานควบคุมโรคติดต่อ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดลำพูนพบผู้ป่วยวัณโรคใหม่ในปี พ.ศ. 2562-2564 จำนวน 394, 358, 328 และ 229 รายตามลำดับ ซึ่งมีแนวโน้มลดลง แต่อาจมีผู้ป่วยที่ยังเข้าไม่ถึงบริการ หรือการค้นหาผู้ป่วยเชิงรุกยังไม่เพียงพอ ผลลัพธ์การรักษาวัณโรคจังหวัดลำพูนปี พ.ศ. 2562-2564 พบว่าการรักษาผู้ป่วยวัณโรคสำเร็จร้อยละ 83.8, 82.4 และ 75.0 ตามลำดับ พบการเสียชีวิตในปี พ.ศ. 2562-2563 ร้อยละ 10.2, 9.5 และ 10.4 ตามลำดับ พบการขาดยาร้อยละ 4.3, 4.5 และ 3.4 ตามลำดับ³ ซึ่งเมื่อเทียบกับเป้าหมายขององค์การอนามัยโลกคือ อัตราการค้นหามากกว่าร้อยละ 90 อัตราความสำเร็จของการรักษามากกว่าร้อยละ 90 อัตราตายน้อยกว่าร้อยละ 5 และอัตราการขาดยาน้อยกว่าร้อยละ 1¹⁻² พบว่าผลลัพธ์การรักษาวัณโรคของจังหวัดลำพูนยังไม่ถึงเป้าหมาย โดยเฉพาะอัตราการเสียชีวิตและอัตราการขาดยา ทั้งนี้จากฐานคลังข้อมูลผลการดำเนินงานการรักษาผู้ป่วยวัณโรคจังหวัดลำพูน ปี พ.ศ. 2561-2565 สืบค้นจาก National Tuberculosis Information Program พบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่เสียชีวิต 69 คนนั้นมีโรคร่วม คือ โรคไตร้อยละ 8.7, โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังร้อยละ 5.8, เบาหวานร้อยละ 5.8, เสียชีวิตก่อนการรักษาร้อยละ 5.8, โรคความดันโลหิตสูงร้อยละ 4.4, มะเร็งร้อยละ 4.4, เสียชีวิตจากวัณโรคร้อยละ 4.4, โรคเอดส์และเอชวีร้อยละ 1.5, โรคหัวใจร้อยละ 1.5, เสียชีวิตจากโรคร่วมอื่นๆ ร้อยละ 37.7 และเสียชีวิตโดยไม่ทราบสาเหตุร้อยละ 20.3³ อนึ่ง ปัจจัยของการรักษาสำเร็จและการเสียชีวิตนอกจากเกี่ยวข้องกับเพศ อายุ อาการของผู้ป่วย ขณะมาโรงพยาบาล และภาวะโรคร่วมแล้วยังมีปัจจัยจากสูตรยารักษาที่ 1 ที่มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยารักษาวัณโรคทำให้ต้องปรับเปลี่ยนสูตรยาในการรักษาหรือขยายเวลาในการรักษาออกไป โดยสูตรยา

ที่แนะนำให้ใช้คือสูตรยา 2IRE/7IR² แต่สูตรยารักษาที่ 2 นี้ยังใช้รักษาน้อย การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลชุมชนระหว่างการให้ยาสูตร 2IRZE/4IR กับยาสูตร 2IRE/7IR เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการจัดทำแนวทางการรักษาผู้ป่วยวัณโรคให้มีประสิทธิผลต่อไป

วัสดุและวิธีการ

การศึกษาแบบวิเคราะห์ครั้งนี้ศึกษาข้อมูลย้อนหลังระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2565 โดยศึกษาในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ขึ้นทะเบียนของโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดลำพูน 7 แห่ง (ป่าซาง, ลี้, บ้านโฮ้ง, ห้วยช้าง, แม่ทา, บ้านธิ, เวียงหนองล่อง) ที่มีอายุ 15 ปีขึ้นไปซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาสูตร 2IRZE/4IR กับสูตร 2IRE/7IR จำนวน 453 คน ไม่รวมผู้ป่วยที่มีภูมิลำเนาออกเขตโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดลำพูน, ผู้ป่วยวัณโรคคือยา, ได้รับการรักษาไม่ครบระยะ ยกเว้นเสียชีวิต, ผู้ป่วย advanced cancer รวมทั้งผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากอุบัติเหตุและฆ่าตัวตาย ทั้งนี้สูตรยาที่ผู้ป่วยวัณโรคได้รับ คือ สูตรยารักษาที่ 1 คือ 2IRZE/4IR ประกอบด้วยยา I: Isoniazid, R: Rifampicin, Z: Pyrazinamide, E: Ethambutol; สูตรยารักษาที่ 2 คือ 2IRE/7IR ประกอบด้วยยา I: Isoniazid, R: Rifampicin, E: Ethambutol โดยใช้สูตรยารักษาที่ 2 เมื่อใช้สูตรยารักษาที่ 1 แล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่ แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยวัณโรคและการรักษาผู้ป่วยวัณโรคประกอบด้วยข้อมูลเพศ อายุ น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย อาชีพ สูตรยาที่ได้รับ ผลการรักษา ผลทางห้องปฏิบัติการ และโรคร่วม ซึ่งได้จากการประมวลเอกสาร แนวคิด และทฤษฎี ตลอดจนงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และได้ผ่านการพิจารณาตรวจสอบความเที่ยงตรงเชิงเนื้อหา (content validity) จากอายุรแพทย์ พยาบาลวิชาชีพชำนาญการ และนักวิชาการสาธารณสุขที่เชี่ยวชาญในการดูแลผู้ป่วยวัณโรคปอด มีค่าดัชนีความสอดคล้อง (Index of item-objective congruence: IOC) มากกว่า 0.5 เก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนโรงพยาบาลและ

โปรแกรมบริหารงานคลินิกวัณโรค (TBCM) ของสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดลำพูน และโปรแกรม Hosxp ในโรงพยาบาลชุมชน หลังจากตรวจสอบความถูกต้องครบถ้วนของข้อมูล ระบุรหัส บันทึกลงคอมพิวเตอร์ วิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสถิติสำเร็จรูป นำเสนอข้อมูลเป็นค่าความถี่ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่ามัธยฐาน (Q1, Q3) เปรียบเทียบข้อมูลส่วนบุคคล ข้อมูลทางคลินิก ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และผลการรักษาระหว่างผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่รักษาด้วยสูตรยา 2IRZE/4IR กับสูตร 2IRE/7IR ด้วยการทดสอบ Chi-square, Independent t, Mann-Whitney U และ Fisher's exact กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 อนึ่ง การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยมนุษย์ของสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดลำพูน เลขที่ REC 2563-23 วันที่ 31 สิงหาคม พ.ศ. 2565-28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2566

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับยาสูตร 2IRZE/4IR กับสูตร 2IRE/7IR มีจำนวนทั้งหมด 453 คน มีอายุเฉลี่ย 58.67 ± 16.23 ปี เป็นผู้ป่วยที่รับยาสูตร 2IRZE/4IR 418 คน (ร้อยละ 92.3) กับรับยาสูตร 2IRE/7IR 35 คน (ร้อยละ 7.7) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาสูตร 2IRZE/4IR กับยาสูตร 2IRE/7IR เป็นเพศชาย 329 คน (ร้อยละ 78.7) และ 26 คน (ร้อยละ 74.3) ตามลำดับ ($p = 0.542$) มีอายุ 35-64 ปีจำนวน 210 คน (ร้อยละ 52.6) และ 18 คน (ร้อยละ 51.4) ตามลำดับ ($p = 0.477$) ไม่ได้ประกอบอาชีพ 174 คน (ร้อยละ 41.6) และ 23 คน (ร้อยละ 65.7) ตามลำดับ ($p = 0.146$) ผลภาพถ่ายรังสีพบเป็นวัณโรคปอด M+ จำนวน 318 คน (ร้อยละ 76.1) และ 23 คน (ร้อยละ 65.7) ตามลำดับ ($p = 0.105$) ดูรายละเอียดในตารางที่ 1 ส่วนผลการตรวจทางปฏิบัติการแสดงในตารางที่ 2 โดยพบว่ารักษาหาย 371 คน (ร้อยละ 88.8) และ 32 คน (ร้อยละ 91.4) ตามลำดับ ($p = 0.874$) และพบผู้เสียชีวิต 47 คน (ร้อยละ 11.2) กับ 3 คน (ร้อยละ 8.6) ตามลำดับ ดูรายละเอียดในตารางที่ 2 โดยผู้เสียชีวิตพบว่ามีปัจจัยร่วมคือ เป็นผู้สูงอายุ, เป็นโรคเบาหวาน, เป็นผู้สัมผัสร่วมบ้าน, ดื่มสุรา, มีภาวะทุพโภชนาการ, มีภาวะไตเสื่อม และเป็นโรคถุงลมโป่งพอง

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยวัณโรคระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาสูตร 2IRZE/4IR กับสูตร 2IRE/7IR (n = 453)

ข้อมูลส่วนบุคคล/ทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)/ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD		p-value
	กลุ่ม 2IRZE/4IR (n = 418)	กลุ่ม 2IRE/7IR (n = 35)	
เพศ			0.542 ^a
ชาย	329 (78.7)	26 (74.3)	
หญิง	89 (21.3)	9 (25.7)	
อายุ (ปี)			0.477 ^a
15-34	41 (9.8)	1 (2.9)	
35-64	210 (52.6)	18 (51.4)	
≥ 65	157 (37.6)	16 (45.7)	
อายุเฉลี่ย	58.22 $\pm$ 0.80	64.20 $\pm$ 15.67	
อาชีพ			0.146 ^a
รับจ้าง	151 (36.1)	6 (17.1)	
เกษตรกรกรรม	67 (16.0)	4 (11.4)	
ค้าขาย	9 (2.2)	1 (2.9)	
ไม่ได้ประกอบอาชีพ	174 (41.6)	23 (65.7)	
นักเรียน, นักบวช, อื่น ๆ	17 (4.1)	1 (2.9)	
ผลภาพถ่ายรังสี			0.105 ^a
วัณโรคปอด M+	318 (76.1)	23 (65.7)	
วัณโรคปอด M-	30 (7.2)	6 (17.1)	
วัณโรคนอกปอด (EP)	70 (16.8)	6 (17.1)	
น้ำหนักเฉลี่ย (กิโลกรัม)	47.50 $\pm$ 0.45	48.40 $\pm$ 1.93	0.591 ^b
ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย (กก./ตร.ม.)	18.73 $\pm$ 0.20	18.14 $\pm$ 0.68	0.0325 ^b

SD: standard deviation (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

วัณโรคปอด M+ หมายถึง ผู้ป่วยที่มีผลตรวจพบเชื้อวัณโรค

วัณโรคปอด M- หมายถึง ผู้ป่วยที่มีผลตรวจไม่พบเชื้อวัณโรค แต่ผลการถ่ายภาพรังสีหรือผลการตรวจชิ้นเนื้อผิดปกติเข้าได้กับวัณโรค

EP: extrapulmonary (วัณโรคนอกปอด)

^aChi-square test, ^bIndependent t-test

ตารางที่ 2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและผลการรักษาของผู้ป่วยวัณโรคระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาสูตร 2IRZE/4IR กับสูตร 2IRE/7IR

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ/ผลการรักษา	ค่ามัธยฐาน (Q1, Q3)/จำนวน (ร้อยละ)		p-value
	กลุ่ม 2IRZE/4IR	กลุ่ม 2IRE/7IR	
	(n = 418)	(n = 35)	
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ			
ค่า Albumin ก่อนการรักษา	3 (3, 4)	3 (3, 4)	0.337 ^a
ค่า ALT (SGPT) ก่อนการรักษา	18 (12, 28)	20 (13, 36)	0.351 ^a
ค่า AST (SGOT) เมื่อสิ้นสุดการรักษา	25 (19, 34)	25 (14.5, 32)	0.355 ^a
Total Bilirubin เมื่อสิ้นสุดการรักษา	0.5 (0.38, 0.9)	0.4 (0.3, 0.7)	0.163 ^a
eGFR	78.94 (45.20, 100)	72.42 (41.54, 86.61)	0.305 ^a
ผลการรักษา			
รักษาสำเร็จ (รักษาหาย)	371 (88.8)	32 (91.4)	0.784 ^b
เสียชีวิต	47 (11.2)	3 (8.6)	

^aMann-Whitney U test, ^bFisher's exact test

วิจารณ์

จากผลการศึกษาในผู้ป่วยวัณโรคที่เข้ารับการรักษาส่วนใหญ่ได้รับยาสูตร 2IRZE/4IR คือสูตรยารักษาขนาดที่ 1 ซึ่งใช้เป็นสูตรหลักและใช้เวลารักษานาน 6 เดือนตามแนวทางการรักษาวัณโรค โดยมีผู้ป่วยที่รับยาสูตรขนาดที่ 2 คือสูตร 2IRE/7IR น้อยกว่า 1 ใน 10 ซึ่งเป็นสูตรยารักษาที่แนะนำให้ใช้เมื่อผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากสูตรขนาดที่ 1 หรือมีภาวะเสี่ยงที่จะเพิ่มโอกาสการเกิดภาวะตับอักเสบได้สูงจากยา pyrazinamide² ผู้ป่วยวัณโรคที่รับยาทั้ง 2 สูตรเป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง และมีอายุเฉลี่ย 58.67 ± 16.23 ปี โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มได้ยาสูตร 2IRZE/4IR มีอายุเฉลี่ย 58.22 ± 0.80 ปีซึ่งน้อยกว่าผู้ป่วยที่รับยาสูตร 2IRE/7IR ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 64.20 ± 15.67 ปี แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ผลภาพถ่ายทางรังสีของผู้ป่วยวัณโรคที่รับยาทั้ง 2 สูตรเป็นวัณโรคปอดที่พบเชื้อ (TB M+) ประมาณ 3 ใน 4 เช่นเดียวกับผลการศึกษาลักษณะและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสาเหตุการตายของอัมพาพันธ์และคณะ⁴ ที่พบว่าผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่เป็นชายมากกว่าหญิงและมีอายุมากกว่า 50 ปี

จากผลการศึกษาในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคควรต้องเฝ้าระวังการเสียชีวิตระหว่างการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ เพศชาย และผู้ป่วยที่มีผลภาพถ่ายรังสี

เป็นวัณโรคปอดเสมหะบวก เนื่องจากเป็นกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตได้สูง ซึ่งอาจเนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีสภาพร่างกายไม่สมบูรณ์ ระบบภูมิคุ้มกันต่าง ๆ ทำงานได้ไม่เต็มที่ เช่นเดียวกับผลการศึกษาผู้ป่วยวัณโรคในผู้สูงอายุของ Chi และคณะ⁵ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยวัณโรคส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุและเพศชาย โดยปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตในช่วงเวลาการรักษาช่วง 2 เดือนแรก ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ เพศชาย การมีโรคร่วม และผู้ป่วยวัณโรคปอด ซึ่งผู้ป่วยวัณโรคปอดเสียชีวิตระหว่างการรักษามากกว่าผู้ป่วยวัณโรคนอกปอดถึงร้อยละ 89.9⁵ อีกทั้งยังมีผลการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยวัณโรคซึ่งพบว่าผู้ป่วยสูงอายุมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากยาและเสียชีวิตในระหว่างการรักษาได้มากกว่า⁶⁻⁷ นอกจากนี้ผู้ป่วยวัณโรคที่รับยาทั้ง 2 สูตรมีค่าน้ำหนักเฉลี่ยเท่ากับ 47.57 ± 9.48 กก. และค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ยเท่ากับ 18.66 ± 3.07 กก./ตร.ม. ซึ่งอยู่ในเกณฑ์สมส่วน (ค่าอ้างอิงปกติ น้ำหนักสมส่วน 18.5-22.9: โอกาสเกิดโรคได้น้อย)⁸ โดยน้ำหนักและดัชนีมวลกายเกี่ยวข้องกับภาวะทุพโภชนาการและการปรับขนาดยาในการรักษา อีกทั้งผลการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับพบว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักต่ำกว่า 40 กก. ควรได้ยา

pyrazinamide 1,000 มก./วัน ขณะที่ผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 40-50 กก. และมากกว่า 50 กก. ควรได้รับยา pyrazinamide 1,250 และ 1,500 มก./วัน ตามลำดับ⁹

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการรักษาด้วยยาสูตร 2IRZE/4IR กับยาสูตร 2IRE/7IR ในการศึกษาพบว่าค่ามัธยฐานของค่าอัลบูมินเท่ากับ 3 มก./ดล. ทั้งสองกลุ่ม ซึ่งต่ำกว่าค่าปกติเล็กน้อย (ค่าปกติ 3.5-5 มก./ดล.)¹⁰ ค่ามัธยฐานของค่าการทำงานของตับ ALT (SGPT) ก่อนรักษาเท่ากับ 18 และ 20 U/L ซึ่งอยู่ในช่วงปกติ (ค่าปกติ 4-36 U/L)¹⁰ ค่ามัธยฐานของค่าการทำงานของตับ AST (SGOT) เมื่อสิ้นสุดการรักษาเท่ากับ 25 U/L ทั้งสองกลุ่ม ซึ่งอยู่ในช่วงปกติ (ค่าปกติ 12-32 U/L)¹⁰ ค่ามัธยฐานของค่า total albumin เมื่อสิ้นสุดการรักษาเท่ากับ 0.4 และ 0.5 มก./ดล. ตามลำดับ ซึ่งอยู่ในช่วงปกติ (ค่าปกติ 0.3-1.2 มก./ดล.)¹⁰ แสดงว่าผู้ป่วยวัณโรคไม่มีภาวะตับอักเสบขณะรักษาด้วยยาทั้งสองสูตร โดยแนวทางการรักษาวัณโรคแนะนำให้ตรวจการทำงานของตับก่อนให้การรักษาด้วยยาสูตรขนานที่ 1 ซึ่งผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการรักษาด้วยยาทั้งสองสูตรนี้เหมาะสม อย่างไรก็ตามผู้ป่วยวัณโรคหลังได้รับยาทั้งสองสูตรมีโอกาสเกิดภาวะตับอักเสบจากยาที่ใช้รักษาได้โดยเฉพาะในกลุ่มผู้สูงอายุ หรือมีปัจจัยร่วมที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะตับอักเสบได้ เช่นเดียวกับผลการศึกษาการเกิดตับอักเสบจากยา pyrazinamide ซึ่งพบว่ายาที่มีสูตร pyrazinamide, isoniazid, rifampicin มีผลต่อการเกิดภาวะตับอักเสบและเพิ่มการเสียชีวิตได้¹¹⁻¹⁴ ส่วนค่าการทำงานของไต eGFR ของผู้ป่วยวัณโรคทั้งสองกลุ่มเท่ากับ 78.94 และ 72.42 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. สามารถคัดกรองได้ในช่วงค่าไทรระยะที่ 2 คือ eGFR 60-89 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ซึ่งสามารถเลือกให้ยาทั้งสองสูตรในการรักษาได้เหมาะสมตามแนวทางการรักษาวัณโรค²

ผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ระหว่างการรักษาด้วยยาสูตร 2IRZE/4IR กับยาสูตร 2IRE/7IR ในการศึกษาพบว่าไม่แตกต่างกัน โดยมีอัตราการรักษาสำเร็จมากกว่าอัตราการเสียชีวิต ถึงแม้ร้อยละของการรักษาสำเร็จด้วยยาสูตร 2IRZE/4IR น้อยกว่า

ยาสูตร 2IRE/7IR แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจมีสาเหตุจากผู้ป่วยเกิดภาวะผลข้างเคียงจากยาหรือมีปัจจัยสาเหตุอื่นร่วมด้วย แตกต่างจากผลการศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ด้วยยาสูตร 2IRZS หรือ E/4IR 6 เดือนที่มีประสิทธิผล ความปลอดภัย และการยอมรับการรักษาสูงกว่าการได้รับยาสูตร 9 เดือนที่ไม่มียา pyrazinamide ร่วม¹⁵ นอกจากนี้ยังมีผลการศึกษาพบว่าผลการรักษาวัณโรคด้วยยาสูตรหลัก 4 ชนิด (2IREZ/4IR) มีประสิทธิผลในการรักษาหายถึงร้อยละ 90-95 ขณะที่การรักษาด้วยสูตรยาที่ไม่มียา pyrazinamide ในระยะเข้มข้นต้องขยายเวลาการรักษาเป็น 9 เดือน (9HRE)¹⁶

ข้อมูลที่น่าเสนอให้สรุปได้ว่าการรักษาผู้ป่วยวัณโรคด้วยยาสูตร 2IRZE/4IR กับ 2IRE/7IR มีประสิทธิผลความสำเร็จในการรักษาโดยแนะนำให้ใช้ยาสูตร 2IRZE/4IR เป็นยาสูตรขนานที่ 1 ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค ส่วนยาสูตร 2IRE/7IR แนะนำให้ใช้เมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาสูตรขนานที่ 1 หรือในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะตับอักเสบ อย่างไรก็ตามการศึกษารังนี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง อาจมีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตและอัตราการรักษาสำเร็จ ซึ่งเป็นปัจจัยที่ไม่สามารถควบคุมได้ จึงควรศึกษาต่อไปในแบบ Cohort prospective เพื่อให้สามารถควบคุมปัจจัยที่จะมีผลต่อการรักษาได้ อนึ่ง การรักษาวัณโรคด้วยยาสูตรขนานที่ 1 (2IRZE/4IR) และยาสูตรขนานที่ 2 (2IRE/7IR) ยังเป็นสูตรยาที่แนะนำให้ใช้และมีประสิทธิผลในการรักษาได้ดี แต่ควรเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติหรือมีภาวะปัจจัยเสี่ยงรวมทั้งก่อนการรักษาและในระหว่างการรักษา เนื่องจากมีหลายผลงานวิจัยที่พบว่าผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับผิดปกติ หรือได้รับยารักษาสูตรขนานที่ 1 และ 2 มีโอกาสเสียชีวิตจากภาวะตับอักเสบได้สูง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ศ. ดร.เพ็ญประภา ศิวโรจน์ อาจารย์ที่ปรึกษาหลักวิทยานิพนธ์สำหรับคำแนะนำที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่ง รวมทั้ง พญ.กัลยาณี อัครชินเรศ, พว.ประนมพร มะโนเมือง และอาจารย์สิริณัฐณัฐ

กันหาทรัพย์สิน ในการตรวจสอบคุณภาพแบบบันทึก ข้อมูลผู้ป่วยวัณโรคและการรักษาผู้ป่วยวัณโรคซึ่งเป็น เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ตลอดจนผู้รับผิดชอบงานคลินิก วัณโรคทุกคนสำหรับการรวบรวมข้อมูลการรักษาผู้ป่วย วัณโรค

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. 2021 Jan [cited 2021 Oct 14]. Available from: URL: <https://www.who.int/>
2. Bureau of Tuberculosis, Department of Disease Control, Ministry of Public Health, Thailand. National tuberculosis control program guideline, Thailand 2021. Bangkok, Thailand: Aksorn Graphic and Design Publishing Limited Partnership; 2021.
3. Communicable Disease Control Group, Lamphun Provincial Public Health Office. NTRIP: Report on the results of the control and treatment of tuberculosis patients in Lamphun Province. 2018-2022 [Internet]. 2022 Mar 4 [cited 2022 Sep 25]. Available from: URL: <https://ntip-ddc.moph.go.th/ui/form/Login.aspx>
4. Wnanaphongsapak A, Moonfong K. Patients' characteristic and factors related to causes of death in new pulmonary tuberculosis patients in Lamphun Province. Lanna Public Health J 2016;13(2):72-85.
5. Chi C, Leung M, Wing W, Yew M, Chi K, Chau B, et al. Tuberculosis in older people: a retrospective and comparative study from Hong Kong. J Am Geriatr Soc 2002; 50(7):1219-26.
6. Sookya W, Inyaphong J. Factors associated with death during tuberculosis treatment among new patients with pulmonary tuberculosis in Health Region 10th. J Office DPC 10 Ubonratchathani. 2021;19(2):81-92.
7. Sirot J. Mortality and associated risk factors of pulmonary tuberculosis patients in Mahasarakham Hospital. Mahasarakham Hosp J 2021;18(2):88-96.
8. Boonsaen T. How important is body mass index?. [Internet]. 2019 Jan 28 [cited 2023 Mar 2]. Available from: URL: <https://www.si.mahidol.ac.th/th/healthdetail.asp?aid=1361>
9. Krittiyanunt S, Sakulbamrungsil R, Wongwiwatthananut S, Suthiputthanagoon W. Risk factors for hepatotoxicity from anti-tuberculosis drugs in Thai patients. Thai Pharmacy Health Sci J 2002;26 (3-4):121-8.
10. Fongsiripaibu S, Yuenyong N, Kulkeratituyut S. Understanding and interpreting of preliminary laboratory results for annual health checkup. PTU J Sci Tech 2021;1(2): 116-32.
11. Chang K, Leung C, Yew W, Lau T, Tam C. Hepatotoxicity of pyrazinamide. Am J Respir Crit Care Med 2008;177(12):1391-6.
12. Bao Y, Ma X, Rasmussen T, Zhong X. Genetic variations associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury. Curr Pharmacol Rep 2018;4(3):171-81.
13. Bernuau J, Durand F, Pessayre D, Didier S, Belaiche J, Degott C et al. Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or subfulminant liver failure during antituberculous treatment including isoniazid. Hepatology 1995;21(4): 929-32.

14. Shih T, Pai C, Yang P, Chang W, Wang N, Hu O. Novel mechanism underlies the hepatotoxicity of pyrazinamide. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(4):1685-90.
15. Wada M, Yoshiyama T, Ogata H, Ito K, Mizutani S, Sugita H. Six-months chemotherapy (2HRZS or E/4HRE) of new cases of pulmonary tuberculosis-six-year experiences on its effectiveness, toxicity, and acceptability. *Kekkaku* 1999; 74(4): 353-60.
16. Shin H, Kwon Y. Treatment of drug susceptible pulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 2015;(78):161-7.