

การศึกษาเชื้อวัณโรคดื้อยา Pyrazinamide ในกลุ่มผู้ป่วยเสี่ยงสูงที่จะเป็นวัณโรคดื้อยาที่ส่งตรวจ ณ กลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 3 จังหวัดนครสวรรค์ ปีงบประมาณ 2559-2561

**The study of pyrazinamide resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates from high-risk groups
at Office of Disease Prevention and Control 3 Nakhonsawan between fiscal year 2016 to 2018**

วีรลักษณ์ สายต่างใจ วท.บ. (เทคนิคการแพทย์) Veeralak Saytangjai B.S. (Medical Technology)

สมวรรณ แก้วแสงทองเจริญ วท.บ.(เทคนิคการแพทย์) Sommawan Kaewsangthongcharoen B.S.
(Medical Technology)

อนุกุล บุญคง วท.บ. (เทคนิคการแพทย์), น.บ., ทพ.ม. Anugoon Bunkhong B.S. (Medical
Technology), LL.B., M.MT.

สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 3 จังหวัดนครสวรรค์ กรมควบคุมโรค

Office of Disease Prevention and Control Region 3, Nakhon Sawan, Department of Disease Control

Received: August 11, 2020, Revised: November 11, 2020, Accepted: December 09, 2020

บทคัดย่อ

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการดื้อยา Pyrazinamide (PZA) ในกลุ่มผู้ป่วยเสี่ยงสูงที่จะเป็นวัณโรคดื้อยา 3 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยประเภท Re-treatment, On-treatment และ Pre-treatment จากตัวอย่างของผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงทั้งสิ้น จำนวน 371 ตัวอย่าง ซึ่งทดสอบความไวต่อยาในห้องปฏิบัติการ วัณโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 3 จังหวัดนครสวรรค์ ช่วงปีงบประมาณ 2559-2561 พบอัตราการดื้อยา PZA ในกลุ่ม On-treatment สูงที่สุด (ร้อยละ 15.9) รองลงมา คือ กลุ่ม Re-treatment (ร้อยละ 11.0) และกลุ่ม Pre-treatment (ร้อยละ 8.2) ตามลำดับ แต่ทั้งนี้ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ (P -value = 0.186) อัตราการดื้อยา PZA ในกลุ่ม MDR-TB พบสูงถึงร้อยละ 32.4 ในขณะที่กลุ่มที่ไวต่อยาแบบ Pan-susceptible พบอัตราการดื้อยา PZA ร้อยละ 6.6 การเปรียบเทียบผลการทดสอบความไวต่อยา PZA ร่วมกับยาวัณโรคแนวที่ 1 (First-line drugs: FLDs) พบว่าผลการทดสอบความไวต่อยา PZA มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P -value < 0.05) กับผลทดสอบความไวต่อยา FLDs ทั้ง 4 ชนิด ได้แก่ Streptomycin (SM), Isoniazid (INH), Rifampicin (RIF) และ Ethambutol (EMB) โดยเชื้อที่ดื้อยา EMB มีอัตราการ

ดื้อยา PZA สูงที่สุด ร้อยละ 80.0 ส่วนเชื้อดื้อยา RIF, SM และ INH พบอัตราการดื้อยา PZA ร้อยละ 28.9, 28.6 และ 27.4 ตามลำดับ การทดสอบความไวต่อยา PZA ควรมีการตรวจในกลุ่มผู้ป่วยเสี่ยงสูงทั้ง 3 ประเภทโดยเฉพาะในกลุ่ม On-treatment เนื่องจากพบร้อยละการดื้อแบบ MDR มากที่สุด และพบอัตราการดื้อยา PZA สูง

Abstract

This study aimed to determine the rate of PZA resistance in three high-risk groups of tuberculosis (TB) patients consists of re-treatment, on-treatment and pre-treatment. Three hundred and seventy-one of high-risk group samples were performed using drug susceptibility testing in tuberculosis laboratory of the Office of Disease Prevention and Control 3 NakhonSawan Province, during fiscal year 2016 to 2018. The highest rate of PZA resistance was the on-treatment group (15.9%) followed by re-treatment group (11.0%) and pre-treatment group (8.2%), respectively but there were no statistically significant differences (P -value = 0.186). The rates of PZA resistance were found in 32.4% of MDR-TB isolates and 6.6% of pan-susceptible isolates. Comparison of drug susceptibility testing results of PZA and other four first-line anti-tuberculosis drugs i.e., streptomycin (SM), isoniazid (INH), rifampicin (RIF) and ethambutol (EMB) showed statistically significant differences (P -value <0.05). The highest rate of PZA resistance was 80.0% that found in EMB resistance isolates while PZA resistance rates of RIF, SM and INH resistance isolates were 28.9%, 28.6% and 27.4%, respectively. PZA susceptibility testing should be performed in three high-risk groups especially on-treatment group because percentage of MDR-TB and the PZA resistance rate of this group were high.

คำสำคัญ	Keywords
Pyrazinamide	Pyrazinamide
วัณโรคดื้อยาหลายขนาน	Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)
ผู้ป่วยเสี่ยงสูง	High-risk group

บทนำ

วัณโรค (Tuberculosis: TB) เป็นโรคติดต่อที่เป็นปัญหาทางระบบสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทยและทั่วโลก มีอัตราการตายในประชากรโลกสูง และในปัจจุบันก็ยังคงเป็นปัญหาที่ยากต่อการแก้ไขให้หมดไปได้ แม้ว่าจะมีแนวโน้มอุบัติการณ์ของ

โรคลดลงก็ตาม โดยองค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) คาดการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2561 จะมีจำนวนผู้ป่วยวัณโรคทั่วโลกถึง 10.0 ล้านราย คิดเป็นอัตราผู้ป่วย 132 รายต่อประชากรแสนคน และมีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากวัณโรค 1.4 ล้านรายจากการเฝ้าระวังวัณโรคดื้อยาทั่วโลกขององค์การอนามัยโลกพบว่าประมาณร้อยละ 3.4 ของผู้ป่วย

วัณโรครายใหม่ทั่วโลกเป็นวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (Multidrug-resistant TB: MDR-TB) หรือวัณโรคดื้อยา Rifampicin (Rifampicin-resistant TB: RR-TB) และพบสูงถึงประมาณร้อยละ 18 ในผู้ป่วยที่เคยรักษาวัณโรคมาก่อน โดยร้อยละ 6.2 ของผู้ป่วย MDR-TB เป็นวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก (Extensively drug-resistant TB: XDR-TB) สำหรับประเทศไทยนั้นองค์การอนามัยโลก ได้จัดเป็นหนึ่งใน 30 ประเทศที่มีภาวะโรคของวัณโรคสูง (High TB burden countries) และเป็นหนึ่งใน 14 ประเทศที่มีจำนวนผู้ป่วยหรืออัตราการป่วยเป็นวัณโรคสูงสุดทั้ง 3 ประเภท คือ วัณโรค (TB) วัณโรคร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี (TB/HIV) และวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) โดยมีอุบัติการณ์ผู้ป่วยวัณโรคประมาณ 106,000 ราย หรือคิดเป็น 153 รายต่อประชากรแสนคน และมีผู้เสียชีวิตจากวัณโรคประมาณ 11,500 ราย⁽¹⁾

แนวทางการรักษาวัณโรคขององค์การอนามัยโลก ปี พ.ศ. 2560 แนะนำสูตรยามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยใหม่ที่เชื้อไวต่อยา (New patient regimen with drug susceptible) ที่ยังไม่เคยรักษาหรือเคยรักษามาไม่เกิน 1 เดือน โดยใช้ยาวัณโรคแนวที่ 1 (First-line drugs: FLDs) ซึ่งมี 5 ชนิดหรือขนาน ได้แก่ Isoniazid (INH หรือ H), Rifampicin (RIF หรือ R), Pyrazinamide (PZA หรือ Z), Ethambutol (EMB หรือ E) และ Streptomycin (SM หรือ S) สูตรยาที่ใช้ คือ 2HRZE/4HR ซึ่งยากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพดีที่สุดและผู้ป่วยทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ดีที่สุด⁽²⁾ สำหรับการรักษาผู้ป่วย MDR-TB ปัจจุบันมีการรักษาด้วยสูตรยาระยะสั้น (Shorter course regimen) เป็นเวลา 9 เดือน ยาที่ใช้ ได้แก่ Kanamycin, Moxifloxacin, Clofazimine, Ethambutol, high-dose Isoniazid, Pyrazinamide และ Prothionamide ใน

ระยะเข้มข้น 4 เดือนแรก และระยะต่อเนื่อง 5 เดือน ได้แก่ Moxifloxacin, Clofazimine, Ethambutol, และ Pyrazinamide⁽³⁾

จะเห็นได้ว่า PZA เป็นยาที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค ถูกใช้ในสูตรยารักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยใหม่ที่เชื้อไวต่อยา รวมทั้งการรักษาผู้ป่วย MDR-TB ในระยะสั้นและผู้ป่วย XDR-TB เนื่องจากการออกฤทธิ์ของยา PZA มีฤทธิ์เป็น Bactericidal activity สามารถทำลายเชื้อวัณโรคที่เจริญเติบโตในบริเวณที่เป็นโพรงฝีหรือหนองในปอด ซึ่งสิ่งแวดล้อมนั้นมีสภาวะเป็นกรด เนื่องจากยา PZA ออกฤทธิ์ได้ดีในสภาวะเป็นกรด (pH 5.5–6.0) จึงใช้ PZA ร่วมในการรักษาการติดเชื้อในระยะเข้มข้น (Intensive phase)⁽⁴⁾ การทดสอบความไวต่อยา PZA ในปัจจุบันสามารถทดสอบได้ด้วยเครื่อง BACTEC MGIT 960 ซึ่งเป็นเครื่องอัตโนมัติที่สามารถเพาะเชื้อวัณโรคและทดสอบความไวต่อยาได้ทั้ง First-line และ Second-line อย่างไรก็ดีจากการทดสอบความไวต่อยา PZA ยังไม่ได้รับการทดสอบอย่างแพร่หลายเหมือนยา INH, RIF และ EMB เพราะยา PZA ต้องทำการทดสอบแยกจากยาอื่นและน้ำยามีราคาแพง องค์การอนามัยโลกจะแนะนำแนวทางการรักษาวัณโรค MDR-TB ด้วยสูตรยาระยะสั้น (Shorter regimen) ไม่จำเป็นต้องทราบผลการทดสอบความไวต่อยา PZA ก่อนเริ่มการรักษา เนื่องจากการทดสอบที่เชื่อถือได้ คือ การทดสอบด้วยวิธีฟีโนไทป์ (Phenotypic drug susceptibility testing) ใช้ระยะเวลานาน แต่มีความจำเป็นต้องทำการทดสอบเพื่อใช้ประกอบการพิจารณาเปลี่ยนสูตรยาระหว่างการรักษา⁽⁵⁾ อีกทั้งการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า มีการดื้อยา PZA ในผู้ป่วย MDR-TB^(6,7) ในหลายประเทศ เช่น ในประเทศพม่า มีการศึกษาในตัวอย่างผู้ป่วย MDR-TB พบการดื้อต่อยา PZA ร้อยละ 60.6⁽⁷⁾ ในประเทศ

แอฟริกาใต้ พบการดื้อยา PZA ในผู้ป่วย MDR-TB และในผู้ป่วยที่เชื้อไวต่อยา SM, INH, RIF และ EMB ร้อยละ 52.1 และร้อยละ 10.2 ตามลำดับ⁽⁸⁾ ในประเทศญี่ปุ่น พบการดื้อยา PZA ในผู้ป่วย MDR-TB ร้อยละ 53⁽⁹⁾ สำหรับประเทศไทยได้มีการศึกษาการดื้อยา PZA โดยพบการดื้อยา PZA ในผู้ป่วย MDR-TB ร้อยละ 49 มากกว่าผู้ป่วยที่เชื้อไวต่อยา SM, INH, RIF และ EMB ที่พบการดื้อยา PZA ร้อยละ 6⁽¹⁰⁾ อย่างไรก็ตามข้อมูลการดื้อยา PZA ในประเทศไทยนั้น มีการศึกษาน้อยมาก อันเนื่องมาจากไม่ได้มีการทดสอบความไวต่อยา PZA ในทุกหน่วยบริการตรวจ กลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 3 จังหวัดนครสวรรค์ เป็นหนึ่งในหน่วยบริการตรวจที่ทดสอบความไวต่อยา PZA โดยทำการทดสอบในตัวอย่างของกลุ่มผู้ป่วยเสี่ยงสูงที่จะเป็นวัณโรคดื้อยา 3 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยประเภท Re-treatment, ผู้ป่วยประเภท On-treatment และผู้ป่วยประเภท Pre-treatment โดยพบว่าการส่งตรวจตัวอย่างทดสอบความไวต่อยาของผู้ป่วยเสี่ยงสูงที่จะเป็นวัณโรคดื้อยา คิดเป็นร้อยละ 51 ของตัวอย่างส่งตรวจทั้งหมด และเป็นตัวอย่างของผู้ป่วยประเภท Pre-treatment มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 52 ของตัวอย่างส่งตรวจใน 3 กลุ่มเสี่ยง

ด้วยเหตุผลที่กล่าวมาข้างต้น ทำให้เล็งเห็นถึงความสำคัญในการศึกษาการดื้อยา PZA ในกลุ่มผู้ป่วยเสี่ยงสูงที่จะเป็นวัณโรคดื้อยา ได้แก่ ผู้ป่วยประเภท Re-treatment, ผู้ป่วยประเภท On-treatment และผู้ป่วยประเภท Pre-treatment ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาเปรียบเทียบอัตราการดื้อยา PZA ระหว่างกลุ่มเสี่ยงสูงทั้ง 3 ประเภท และศึกษาลักษณะการดื้อยา PZA ของผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงร่วมกับการดื้อยารักษาวัณโรคแนวที่ 1 ชนิดอื่น ได้แก่ SM, INH, RIF และ EMB เพื่อผลการศึกษาที่ได้จะช่วยบ่งชี้

อัตราการดื้อยา PZA ในกลุ่มผู้ป่วยเสี่ยงสูงที่จะเป็นวัณโรคดื้อยา ซึ่งนำไปใช้เฝ้าระวังการดื้อยาในเขตและประเทศต่อไป

นิยามศัพท์

Re-treatment หมายถึง ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการรักษาวัณโรคมาก่อน ซึ่งประกอบด้วยรักษาหายแล้วกลับมาเป็นซ้ำ, ขาดยาเกิน 2 เดือน ตรวจเสมหะพบเชื้อ, เคยได้รับการรักษาหลายครั้ง ทานยาไม่สม่ำเสมอ ตรวจเสมหะพบเชื้อ (Failure)

On-treatment หมายถึง ผู้ป่วยวัณโรคที่รักษาแล้วยังมีเสมหะเป็นบวกตั้งแต่เดือนที่ 2 เป็นต้นไป Pre-treatment หมายถึง ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีประวัติเสี่ยงต่อวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) ได้แก่ ผู้สัมผัสใกล้ชิด MDR-TB, ผู้ป่วยวัณโรคในเรือนจำ และผู้ป่วยวัณโรคติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย

Multidrug-resistant TB (MDR-TB) หมายถึง วัณโรคดื้อยาหลายขนาน ที่ดื้อยา INH และ RIF พร้อมกัน และอาจจะดื้อต่อยาขนานอื่นๆ ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้

วัสดุและวิธีการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง ซึ่งผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย กรมควบคุมโรค (FWA 00013622) โดยใช้ข้อมูลผลการทดสอบความไวต่อยารักษาวัณโรคแนวที่ 1 ของตัวอย่างผู้ป่วย ที่ส่งตรวจ ณ ห้องปฏิบัติการวัณโรค กลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 3 จังหวัดนครสวรรค์ ช่วงปีงบประมาณ 2559–2561 ซึ่งกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ คือ ตัวอย่างของผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงที่จะเป็นวัณโรคดื้อยา 3 ประเภท ได้แก่ Re-treatment, On-treatment และ Pre-treatment ที่ไม่ซ้ำราย และมีผลการทดสอบความไวต่อยารักษาวัณโรคแนวที่ 1

ทั้ง 5 ชนิด ได้แก่ SM, INH, RIF, EMB และ PZA จำนวน 371 ตัวอย่าง จากตัวอย่างของผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงทั้งหมด 652 ตัวอย่าง

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา ผู้วิจัยได้ออกแบบใบบันทึกข้อมูล เพื่อให้ครอบคลุมข้อมูลที่ต้องการศึกษา ได้แก่ รหัสที่กำหนดขึ้นใหม่แทนการใช้ LSN ของผู้ป่วย, ประเภทของผู้ป่วย และ ผลการทดสอบความไวต่อยารักษาวัณโรคแนวที่ 1 ทั้ง 5 ชนิด ได้แก่ SM, INH, RIF, EMB และ PZA

การวิเคราะห์ข้อมูล โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ค่าร้อยละ ใช้บรรยายลักษณะทั่วไปของข้อมูล สถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ Chi square test และ Fisher's exact test ใช้ในการทดสอบสมมติฐานทางสถิติเปรียบเทียบอัตราการดื้อยา FLDs ทั้ง 5 ชนิด ระหว่างกลุ่มเสี่ยง Re-treatment, On-treatment และ Pre-treatment ผลการศึกษา

1. อัตราการดื้อยารักษาวัณโรคแนวที่ 1

ตารางที่ 1 ผลการทดสอบความไวต่อ FLDs 5 ชนิด ในผู้ป่วยกลุ่ม Re-treatment, On-treatment และ Pre-treatment

ประเภท	ผลทดสอบความไวต่อยา 5 ชนิด (ร้อยละ)			Chi-square	P-value
กลุ่มเสี่ยง	Pan-Susceptible	Any Resistant	รวม		
Re-treatment	93 (68.4)	43 (31.6)	136 (100)	12.347	0.002
On-treatment	49 (55.7)	39 (44.3)	88 (100)		
Pre-treatment	114 (77.6)	33 (22.4)	147 (100)		

เมื่อวิเคราะห์รูปแบบผลทดสอบความไวต่อยาระหว่างกลุ่มเสี่ยงทั้ง 3 ประเภท พบว่ากลุ่ม On-treatment พบวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) มากที่สุด รองลงมาคือกลุ่ม Re-treatment และ Pre-treatment ตามลำดับ โดยอัตราการพบ MDR-TB ของแต่ละกลุ่มเท่ากับ ร้อยละ 17.0, 9.6 และ 4.1 ตามลำดับ รายละเอียดดังตารางที่ 2

ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูง

จากการทดสอบความไวต่อยา PZA และ FLDs อีก 4 ชนิด จำนวนทั้งสิ้น 371 ตัวอย่าง เป็นตัวอย่างผู้ป่วยกลุ่ม Re-treatment จำนวน 136 ตัวอย่าง, กลุ่ม On-treatment จำนวน 88 ตัวอย่าง และกลุ่ม Pre-treatment จำนวน 147 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 36.7, 23.7 และ 39.6 ตามลำดับ ผลการทดสอบความไวต่อยา FLDs ทั้ง 5 ชนิด พบว่ากลุ่ม Pre-treatment มีอัตราความไวต่อยาทุกชนิด (Pan-susceptible) มากที่สุด ในขณะที่การดื้อยาร้อยละน้อยชนิดใดชนิดหนึ่ง (Any resistant) ในตัวอย่างของกลุ่ม On-treatment มีอัตราการดื้อยาสูงสุด คิดเป็นร้อยละ 44.3 รองลงมาเป็นตัวอย่างของกลุ่ม Re-treatment (ร้อยละ 31.6) และกลุ่ม Pre-treatment (ร้อยละ 22.4) ซึ่งประเภทของผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับการดื้อยาร้อยละมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.002$) รายละเอียดดังตารางที่ 1

ตารางที่ 2 รูปแบบผลทดสอบความไวต่อยา FLDs 5 ชนิด ในผู้ป่วยกลุ่ม Re-treatment, On-treatment และ Pre-treatment

ประเภท กลุ่มเสี่ยง	รูปแบบผลทดสอบความไวต่อยา FLDs 5 ชนิด (ร้อยละ)					Chi-square	P-value
	Pan-Susceptible	Mono	Poly	MDR	รวม		
	SM,INH RIF,EMB,PZA	Resistant	Resistant				
Re-treatment	93 (68.4)	23 (16.9)	7 (5.1)	13 (9.6)	136 (100)	16.013	0.014
On-treatment	49 (55.7)	18 (20.5)	6 (6.8)	15 (17.0)	88 (100)		
Pre-treatment	114 (77.6)	20 (13.6)	7 (5.1)	6 (4.1)	147 (100)		

ผลการเปรียบเทียบอัตราการดื้อยา FLDs ทั้ง 5 ชนิด ระหว่างกลุ่มเสี่ยง Re-treatment, On-treatment และ Pre-treatment พบว่า กลุ่มเสี่ยงทั้ง 3 ประเภทมีความสัมพันธ์กับการดื้อยา INH, RIF และ EMB อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการดื้อยา SM และ PZA ไม่พบความสัมพันธ์กับกลุ่มเสี่ยงทั้ง 3 ประเภท อย่างไรก็ตามพบอัตราการดื้อยา PZA ในกลุ่ม On-treatment สูงที่สุด รองลงมาเป็นกลุ่ม Re-treatment และ Pre-treatment ตามลำดับ โดยพบการดื้อยา PZA ร้อยละ 15.9, 11.0 และ 8.2 ตามลำดับ รายละเอียดดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบอัตราการดื้อยา FLDs 5 ชนิด ระหว่างผู้ป่วยกลุ่ม Re-treatment, On-treatment และ Pre-treatment

ยา FLDs	ผลทดสอบ ความไวต่อยา	ประเภทกลุ่มเสี่ยง (ร้อยละ)			Chi-square	P-value
		Re-treatment	On-treatment	Pre-treatment		
SM	Susceptible	117 (86.0)	73 (83.0)	132 (89.8)	2.357	0.308
	Resistant	19 (14.0)	15 (17.0)	15 (10.2)		

ยา FLDs	ผลทดสอบ ความไวต่อยา	ประเภทกลุ่มเสี่ยง (ร้อยละ)			Chi-square	P-value
		Re-treatment	On-treatment	Pre-treatment		
INH	Susceptible	106 (77.9)	61 (69.3)	131 (89.1)	14.422	0.001
	Resistant	30 (22.1)	27 (30.7)	16 (10.9)		
	Susceptible	122 (89.7)	72 (81.8)	139 (94.6)	9.718	0.008
	Resistant	14 (10.3)	16 (18.2)	8 (5.4)		
EM	Susceptible	134 (98.5)	81 (92.0)	146 (99.3)	9.639 [†]	0.003 [†]
	Resistant	2 (1.5)	7 (8.0)	1 (0.7)		
	Susceptible	121 (89.0)	74 (84.1)	135 (91.8)	3.360	0.186
	Resistant	15 (11.0)	14 (15.9)	12 (8.2)		

[†]Fisher's exact

2. การดื้อยา PZA ร่วมกับการดื้อยา FLDs ชนิดอื่น

ผลการศึกษาลักษณะการดื้อยา PZA ร่วมกับการดื้อยา FLDs ชนิดอื่น ได้แก่ SM, INH, RIF และ EMB จากตัวอย่างของผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงที่จะเป็นวัณโรคดื้อยา พบว่าเป็นเชื้อที่ไวต่อยา SM, INH, RIF และ EMB ทั้ง 4 ชนิด (Pan-susceptible) จำนวน

274 ตัวอย่าง (ร้อยละ 73.9) และเป็นเชื้อที่ดื้อต่อยา SM, INH, RIF และ EMB อย่างน้อย 1 ชนิด (Any resistant) จำนวน 97 ตัวอย่าง (ร้อยละ 26.1) พบว่าในกลุ่มตัวอย่างเชื้อที่ดื้อยาแบบ Any resistant จะมีอัตราการดื้อยา PZA ที่สูงกว่ากลุ่มเชื้อที่ไวต่อยาแบบ Pan-susceptible อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) รายละเอียดดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลการทดสอบความไวต่อยา PZA ร่วมกับยา FLDs 4 ชนิดรวมกัน

ผลทดสอบความไวต่อยา FLDs 4 ชนิด	ผลทดสอบความไวต่อยา PZA (ร้อยละ)			Chi-square	P-value
	Susceptible	Resistant	รวม		
Pan-Susceptible	256 (93.4)	18 (6.6)	274 (100)	21.415	<0.001
Any Resistant	74 (76.3)	23 (23.7)	97 (100)		

สำหรับรูปแบบผลทดสอบความไวต่อยา FLDs กับการดื้อยา PZA นั้นพบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) โดยพบว่าการดื้อยาในกลุ่ม MDR-TB มีอัตราการดื้อยา PZA มากที่สุด รองลงมาคือการดื้อยาแบบ Poly resistant และ Mono resistant ตามลำดับ และพบการดื้อยา PZA ในกลุ่ม Pan-susceptible น้อยที่สุด โดยอัตราการดื้อยา PZA ที่พบในแต่ละกลุ่มเท่ากับ ร้อยละ 32.4, 27.3, 17.3 และ 6.6 ตามลำดับ รายละเอียดดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ผลการทดสอบความไวต่อยา PZA ร่วมกับรูปแบบผลทดสอบความไวต่อยา FLDs 4 ชนิดรวมกัน

ผลทดสอบ ความไวต่อ ยา PZA	รูปแบบผลทดสอบความไวต่อยา FLDs 4 ชนิด (ร้อยละ)					Fisher's exact	P-value
	Pan-Susceptible (SM,INH,RIF,EMB)	Mono Resistant	Poly Resistant	MDR	รวม		
Suscep- tible	256 (93.4)	43 (82.7)	8 (72.7)	23 (67.6)	330 (88.9)	22.995	<0.001
Resistant	18 (6.6)	9 (17.3)	3 (27.3)	11 (32.4)	41 (11.1)		
รวม	274 (100)	52 (100)	11 (100)	34 (100)	371 (100)		

เชื้อที่มีลักษณะการดื้อยา FLDs ทั้ง 4 ชนิด พบว่ามีอัตราการดื้อยา PZA สูงสุด ร้อยละ 100 รองลงมาลำดับที่สองคือเชื้อที่ดื้อยา INH, RIF และ EMB พบอัตราการดื้อยา PZA ร้อยละ 50 และลำดับที่ 3 คือเชื้อที่ดื้อยา SM และ INH พบอัตราการดื้อยา PZA ร้อยละ 30 ซึ่งสองลำดับแรกเป็นเชื้อกลุ่ม MDR-TB ส่วนลำดับที่สามเป็นเชื้อดื้อยาแบบ Poly resistant รายละเอียดดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 การดื้อยา PZA ร่วมกับลักษณะการดื้อยา FLDs 4 ชนิดรวมกัน

ลักษณะการ ดื้อยา SM, INH, H, RIF, EMB [‡]	ผลทดสอบความไวต่อยา PZA (ร้อยละ)			Fisher's exact	P-value
	Susceptible	Resistant	รวม		
SSSS	256 (93.4)	18 (6.6)	274 (100.0)		
RSSS	17 (85.0)	3 (15.0)	20 (100.0)		
SRSS	23 (79.3)	6 (20.7)	29 (100.0)		
SSRS	3 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)		
RRSS	7 (70.0)	3 (30.0)	10 (100.0)		
RSRS	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)		
SRRS	11 (91.7)	1 (8.3)	12 (100.0)		
SRRR	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (100.0)	44.329	<0.001
RRRS	10 (83.3)	2 (16.7)	12 (100.0)		
RRRR	0 (0.0)	6 (100.0)	6 (100.0)		

[‡]S : Susceptible, R : Resistant

การทดสอบความไวต่อยา FLDs รายตัว ได้แก่ SM, INH, RIF และ EMB พบว่าการดื้อยาทั้ง 4 ชนิด มีความสัมพันธ์กับการดื้อยา PZA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าเชื้อที่ดื้อยา EMB มีอัตราการดื้อยา PZA สูงที่สุด ร้อยละ 80 รองลงมาเป็นเชื้อ

ดื้อยา RIF, SM และ INH โดยมีอัตราการดื้อยา PZA เท่ากับ ร้อยละ 28.9, 28.6 และ 27.4 ซึ่งอัตราการดื้อยา PZA ของเชื้อดื้อยา 3 ชนิดหลังมีค่าใกล้เคียงกัน รายละเอียดดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ผลการทดสอบความไวต่อยา PZA ร่วมกับยา FLDs แยกตามชนิดยา

ยา FLDs	ผลทดสอบ ความไวต่อยา	ผลทดสอบความไวต่อยา PZA (ร้อยละ)			Chi-square	P-value
		Susceptible	Resistant	รวม		
SM	Susceptible	295 (91.6)	27 (8.4)	322 (100)	17.630	<0.001
	Resistant	35 (71.4)	14 (28.6)	49 (100)		
INH	Susceptible	277 (93.0)	21 (7.0)	298 (100)	24.703	<0.001
	Resistant	53 (72.6)	20 (27.4)	73 (100)		
RIF	Susceptible	303 (91.0)	30 (9.0)	333 (100)	-	0.001 [†]
	Resistant	27 (71.1)	11 (28.9)	38 (100)		
EMB	Susceptible	328 (90.9)	33 (9.1)	361 (100)	-	<0.001 [†]
	Resistant	2 (20.0)	8 (80.0)	10 (100)		

[†]Fisher's exact

วิจารณ์

ผลการทดสอบความไวต่อยาในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงทั้ง 3 ประเภท จำนวนทั้งสิ้น 371 ตัวอย่าง ด้วยเครื่อง BACTEC MGIT 960 พบอัตราการดื้อยา PZA ในกลุ่ม On-treatment สูงที่สุด รองลงมาเป็นกลุ่ม Re-treatment และ Pre-treatment ตามลำดับ โดยพบการดื้อยา PZA ร้อยละ 15.9, 11.0 และ 8.2 ตามลำดับ และอัตราการดื้อยา PZA ในกลุ่ม MDR-TB พบสูงถึงร้อยละ 32.4 ในขณะที่กลุ่มที่ไวต่อยาแบบ Pan-susceptible พบอัตราการดื้อยา PZA ร้อย

ละ 6.6 ซึ่งอัตราการดื้อยา PZA ในกลุ่มเชื้อที่ไวต่อยาแบบ Pan-susceptible สอดคล้องกับการศึกษาของ Jonmalung และคณะ⁽¹⁰⁾ ที่สำรวจความชุกการดื้อยา PZA ในประเทศไทย พบอัตราการดื้อยา PZA ที่ทดสอบด้วยวิธี BACTEC MGIT 960 System ในกลุ่มเชื้อที่ไวต่อยาแบบ Pan-susceptible ร้อยละ 6 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษานี้มาก ในขณะที่กลุ่ม MDR-TB พบอัตราการดื้อยา PZA ร้อยละ 49 โดยสูงกว่าค่าที่ได้จากการศึกษานี้ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการศึกษานี้มีกลุ่มตัวอย่าง MDR-TB เพียง 34

ตัวอย่าง ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาของ Jonmalung และคณะ ที่มีกลุ่มตัวอย่าง MDR-TB มากถึง 100 ตัวอย่าง การพบอัตราการดื้อยา PZA ในกลุ่ม MDR-TB สูงกว่าในกลุ่มที่เชื้อไวต่อยา ยังสอดคล้องกับการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาของต่างประเทศ โดยการศึกษาของ Mphahlele และคณะ⁽⁸⁾ ในประเทศแอฟริกาใต้ ทำการทดสอบความไวต่อยา PZA ด้วยวิธี Radio-metric BACTEC 460 TB System พบว่าอัตราการดื้อยา PZA ในกลุ่มตัวอย่างที่ไวต่อยาแบบ Pan-susceptible ร้อยละ 10.2 ในขณะที่กลุ่มตัวอย่าง MDR-TB พบร้อยละ 52.1 ส่วนการศึกษาในประเทศบราซิลของ Fonseca และคณะ⁽¹¹⁾ ได้ทดสอบความไวต่อยา PZA ด้วยบนอาหารแข็ง Löwenstein-Jensen (LJ) พบอัตราการดื้อยา PZA แบบ Mono resistant ในกลุ่มตัวอย่างที่ไวต่อยาแบบ Pan-susceptible ร้อยละ 7.7 ส่วนกลุ่ม MDR-TB พบร้อยละ 56.6

ผลการทดสอบความไวต่อยา FLDs ทั้ง 5 ชนิด ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงทั้ง 3 ประเภท พบว่าเป็นตัวอย่างที่มีความไวต่อยาทุกชนิด (Pan-susceptible) จำนวน 256 ตัวอย่าง (ร้อยละ 69.0) อีก 115 ตัวอย่าง (ร้อยละ 31.0) เป็นการดื้อยาอย่างน้อยชนิดใดชนิดหนึ่ง (Any resistant) โดยกลุ่ม On-treatment พบอัตราการดื้อยาแบบ Any resistant และเป็น MDR-TB มากที่สุด พบในอัตราร้อยละ 44.3, 17.0 ตามลำดับ รองลงมาคือกลุ่ม Re-treatment และ Pre-treatment โดยพบร้อยละ 31.6, 9.6 และ 22.4, 4.1 ตามลำดับ จากที่พบตัวอย่างผู้ป่วยกลุ่ม On-treatment มีการดื้อยาโดยเฉพาะ MDR สูงกว่าอีกสองกลุ่มอาจเนื่องมาจากผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่ติดตามการรักษา ซึ่งได้รับยาวัณโรคในระยะเข้มข้นมาแล้วอย่างน้อย 2 เดือน หากผู้ป่วยกินยาไม่สม่ำเสมออาจมีผลให้เกิดการดื้อยาได้ การกินยาไม่

สม่ำเสมอของผู้ป่วยเกิดได้จากหลายปัจจัย เช่น การขาดค่าใช้จ่ายเพื่อมารับยา บุคลากรทางการแพทย์ให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยไม่เพียงพอ หรือผู้ป่วยรู้สึกดีขึ้นหลังกินยา 1-2 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ติดสุรา⁽¹²⁾ เมื่อเปรียบเทียบอัตราการดื้อยา FLDs ทั้ง 5 ชนิด กับกลุ่มเสี่ยงสูงทั้ง 3 ประเภท พบว่า การดื้อยา INH, RIF และ EMB มีความสัมพันธ์กับกลุ่มเสี่ยง ส่วนการดื้อยา PZA และ SM นั้น ไม่พบความสัมพันธ์กับกลุ่มเสี่ยง ซึ่งจากข้อมูลนี้จะเห็นว่ากลุ่มเสี่ยงสูงทั้ง 3 ประเภทนี้มีโอกาสที่จะเป็น MDR-TB เนื่องจากพบความสัมพันธ์กับการดื้อยา INH และ RIF และแม้ว่าจะไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มเสี่ยงสูงทั้ง 3 ประเภทกับการดื้อยา PZA ซึ่งบ่งชี้ว่าผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มมีโอกาสการดื้อยา PZA ได้เท่ากัน อย่างไรก็ตาม ในระหว่างกลุ่มเสี่ยงสูงทั้ง 3 ประเภท พบอัตราการดื้อยา PZA ในกลุ่ม On-treatment สูงที่สุด คิดเป็นร้อยละ 15.9 ดังนั้นการทดสอบความไวต่อยา PZA ในกลุ่มเสี่ยงทั้ง 3 ประเภท โดยเฉพาะกลุ่ม On-treatment ย่อมมีความสำคัญยิ่ง เนื่องจากสูตรยาที่ใช้รักษา MDR-TB มียา PZA รวมด้วย ดังนั้นหากสามารถทราบผลทดสอบความไวต่อยา PZA ก่อนการรักษา ก็จะทำให้การพิจารณาใช้สูตรยาเพื่อการรักษาผู้ป่วยมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

การศึกษานี้พบอัตราการดื้อยา PZA ในกลุ่ม MDR-TB มากที่สุด รองลงมาคือการดื้อยาแบบ Poly resistant และ Mono resistant ตามลำดับ เมื่อพิจารณาลักษณะการดื้อยา FLDs ทั้ง 4 ชนิดกับอัตราการดื้อยา PZA พบว่าตัวอย่างที่มีการดื้อยา FLDs ทั้ง 4 ชนิดพร้อมกัน มีอัตราการดื้อยา PZA สูงสุดถึงร้อยละ 100 รองลงมาคือเชื้อที่ดื้อยา INH, RIF และ EMB พบอัตราการดื้อยา PZA ร้อยละ 50 และเชื้อที่ดื้อยา SM และ INH พบอัตราการดื้อยา PZA ร้อยละ 30 ส่วน

ผลการทดสอบความไวต่อยา FLDs รายตัว กับผลการทดสอบความไวต่อยา PZA พบว่าการดื้อยาทั้ง 4 ชนิด มีความสัมพันธ์กับการดื้อยา PZA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบเชื้อที่ดื้อยา EMB มีอัตราการดื้อยา PZA สูงกว่าเชื้อที่ดื้อต่อยา RIF, SM และ INH ประมาณ 3 เท่า ความสัมพันธ์ของผลทดสอบความไวต่อยานี้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Fonseca และคณะ⁽¹¹⁾ ซึ่งพบว่าผลทดสอบความไวต่อยา FLDs ทั้ง 4 ชนิด ได้แก่ SM, INH, RIF และ EMB กับผลทดสอบความไวต่อยา PZA สัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปัจจุบัน ประเทศไทยยังไม่ได้มีนโยบายการทดสอบความไวต่อยา PZA ในทุกหน่วยบริการตรวจ แต่มีห้องปฏิบัติการที่สามารถตรวจการดื้อยา PZA ด้วยเครื่อง BACTEC MGIT 960 ได้ จำนวน 10 แห่ง

สรุปผล

ผลการศึกษาสามารถช่วยบ่งชี้กลุ่มผู้ป่วยเสี่ยงสูงที่จะเป็นวัณโรคดื้อยาที่มีอัตราการดื้อยา PZA สูง ที่จะใช้กำหนดกลุ่มเป้าหมายในการเฝ้าระวัง ป้องกันเชื้อวัณโรคดื้อยา และทำให้อัตราสำเร็จของการรักษาผู้ป่วยวัณโรคสูงขึ้น เนื่องจากการใช้สูตรยารักษาที่ถูกต้องเหมาะสมมากยิ่งขึ้น โดยเฉพาะการรักษาผู้ป่วย MDR-TB

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการทดสอบความไวต่อยา PZA ในกลุ่มผู้ป่วยเสี่ยงสูงทั้ง 3 ประเภท โดยเฉพาะกลุ่ม On-treatment เนื่องจากพบร้อยละการดื้อแบบ MDR มากที่สุด และพบอัตราการดื้อยา PZA สูง เนื่องจากยา PZA ถูกใช้ในสูตรยารักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วย

ใหม่ที่ใช้ไวต่อยา รวมทั้งการรักษาผู้ป่วย MDR-TB ในระยะสั้น หากทราบผลการดื้อยาจะใช้ประกอบการพิจารณาเปลี่ยนสูตรยาระหว่างการรักษา ช่วยให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva, Switzerland: WHO; 2019.
2. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. Geneva, Switzerland: WHO; 2017.
3. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค. แนวทางการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ด้วยสูตรยาระยะสั้น 9 เดือน. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิคแอนดี้ดีไซน์; 2561.
4. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค. แนวทางการบริหารจัดการผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2558.
5. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, Switzerland: WHO; 2019.
6. Miotto P, Cabibbe AM, Feuerriegel S, Casali N, Drobniewski F, Rodionova Y, et al. *Mycobacterium tuberculosis* pyrazinamide resistance determinants: a multicenter study. mBio 2014;5(5):e01819-14.

7. Aung WW, Ei PW, Nyunt WW, Htwe MM, Win SM, Aye KT, et al. Pyrazinamide resistance among multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in Myanmar. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e01984–17.
8. , Syre H, Valvatne H, Stavrum R, Mannsåker T, Muthivhi T, et al. Pyrazinamide resistance among South African multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *J Clin Microbiol* 2008;46(10):3459–64.
9. Ando H, Mitarai S, Kondo Y, Suetake T, Sekiguchi JI, Kato S, et al. Pyrazinamide resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Japan. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(8):1164–8.
10. [Jonmalung J](#), [Prammananan T](#), [Leechawengwongs M](#), [Chaiprasert A](#). Surveillance of pyrazinamide susceptibility among multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Siriraj Hospital, Thailand. *BMC Microbiol* 2010;10:223.
11. Fonseca Lde S, Marsico AG, Vieira GB, Duarte Rda S, Saad MH, Mello Fde C. Correlation between resistance to pyrazinamide and resistance to other antituberculosis drugs in *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated at a referral hospital. *J Bras Pneumol* 2012;38(5):630–3.
12. Tola HH, Tol A, Shojaeizadeh D, Garma-roudi G. Tuberculosis Treatment Non-Adherence and Lost to Follow Up among TB Patients with or without HIV in Developing Countries: A Systematic Review. *Iran J Public Health* 2015;44(1):1–11.