

อาการข้างเคียงจากการใช้ยารักษาวัณโรคดื้อยา หลายขนานชนิดรุนแรงมาก(XDR-TB)

นัฐกานต์ ปรีชาตวิวงศ์ ภ.บ.*

บทคัดย่อ

วัณโรคจัดเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทยเนื่องจากมีผู้ป่วยวัณโรคเป็นจำนวนมาก อีกทั้งยังพบผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก(Extensively drug resistant tuberculosis, XDR-TB) เพิ่มมากขึ้น ซึ่งยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานนั้นจัดเป็นรายการยาใหม่ หรือยาที่มีการจัดข้อบ่งใช้ใหม่ จำเป็นจะต้องได้รับการเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาอย่างใกล้ชิด บทความนี้เป็นรายงานกรณีศึกษาผู้ป่วย XDR-TB ที่มีการติดตามอาการข้างเคียงจากการใช้ยารักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก มีการบริหารจัดการยาโดยการให้ยาด้วยระบบ Directly observed treatment, Short-Course (DOTS) โดยรายการยาที่ใช้ในการรักษา ได้แก่ bedaquiline, clofazimine, linezolid, moxifloxacin และ capreomycin โดยมีการตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการ การซักประวัติอาการข้างเคียงของยาจากผู้ป่วยโดยตรงและการจัดการแก้ไขปัญหาจากการได้รับยา พบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยา และมีผลการรักษาหายขาดจากวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

คำสำคัญ : วัณโรคดื้อยาหลายขนาน, วัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก, ผลข้างเคียงจากยาต้านวัณโรค

Adverse Drug Reaction in Extensively Drugs Resistance Tuberculosis Drugs(XDR-TB): A Case Report

Nattakan Preechatiwong B.Pharm.*

Abstract

Tuberculosis is one of the most important public health problem in Thailand according to the high burden of drug resistant tuberculosis. The drugs used in the treatment of drug resistant tuberculosis are classified as new drugs or drugs with new indications that need to use with precautions in closely monitoring This article was a case study of XDR-TB patient received XDR-TB drugs management by monitoring the medication with the Directly observed treatment, Short-Course program (DOTS program), laboratory investigation, following and monitoring the drugs's side effect .The management could support with the drugs. There was none of serious side effect from drug used .The patient had a cured result from tuberculosis and had better quality of life.

Keywords : Mycobacterium tuberculosis, multi-drug resistant tuberculosis, extensively-drug resistant tuberculosis, side effect from anti-tuberculosis drug

* เภสัชกรชำนาญการพิเศษ โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา

* Pharmacist, Senior Professional Level, Queen Savang Vandhana Memorial Hospital

บทนำ

วัณโรค หรือ Tuberculosis เป็นโรคติดต่อที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis*) ก่อให้เกิดโรคได้กับทุกอวัยวะ โดยส่วนใหญ่พบที่ปอดร้อยละ 80 ส่วนที่อวัยวะอื่นๆ พบที่เยื่อหุ้มปอด ต่อม้ำเหลือง ระบบประสาท เป็นต้น วัณโรคจัดเป็นปัญหาสาธารณสุขของประเทศไทย องค์การอนามัยโลกจัดให้ประเทศไทยเป็น 1 ใน 14 ประเทศของโลกที่มีภาระวัณโรค โดยในปี พ.ศ. 2559 ประเทศไทยพบอุบัติการณ์ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่และกลับมาเป็นซ้ำ 119,000 ราย โดยจัดเป็นวัณโรคดื้อยาหลายขนาน Multiple drug resistant tuberculosis (MDR-TB) 4,700 ราย และวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก Extensively drug resistant tuberculosis (XDR-TB) จำนวน 13 ราย¹

การรักษาวัณโรคให้หายขาดมีความยุ่งยาก ต้องใช้ทรัพยากรจำนวนมาก นอกจากนั้นชนิดยาที่ใช้รักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานในปัจจุบันมีไม่เพียงพอ จำเป็นจะต้องใช้ยาวัณโรคตัวใหม่ ยาที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคอื่น ยาที่จัดข้อบ่งใช้ใหม่ หรือแผนการรักษาใหม่² ผู้ป่วยที่ได้รับยาเหล่านี้จะต้องมีการติดตามเฝ้าระวังอาการข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาอย่างเหมาะสม รวมถึงมีการช่วยเหลือแก้ไขปัญหากจากการใช้ยาโดยเภสัชกร

ระบาดวิทยาและการเกิดโรค

วัณโรคเป็นโรคติดต่อจากคนสู่คนผ่านทางอากาศ โดยเมื่อผู้ป่วยวัณโรค ไอ จาม จะทำให้เกิดละอองฝอย ฟุ้งกระจายออกมา เมื่อผู้อื่นสูดหายใจเอาละอองฝอยที่มีเชื้อวัณโรคเข้าไป อนุภาคขนาดเล็กจะเข้าไปสู่ถุงลมในปอด แบ่งตัวเพิ่มจำนวน เมื่อได้รับเชื้อเข้าสู่ร่างกายคนส่วนใหญ่ ร้อยละ 90 จะไม่มีอาการผิดปกติ มีเพียงร้อยละ 10 ที่จะป่วยเป็นวัณโรค ซึ่งถ้าไม่ได้รับการรักษาพบว่าร้อยละ 50- 65 จะมีโอกาสเสียชีวิตภายใน 5 ปี¹

อุบัติการณ์การติดเชื้อมวัณโรคดื้อยา

วัณโรคดื้อยาแบ่งออกเป็น 4 ระดับใหญ่ๆ ได้แก่ 1) วัณโรคดื้อยาสชนิดเดียวหรือ Mono-resistant TB หมายถึง วัณโรคดื้อยาตัวใดตัวหนึ่งเพียงชนิดเดียวในกลุ่ม first line drug 2) วัณโรคดื้อยาหลายชนิด Multidrug-resistant TB (MDR-TB) หมายถึง วัณโรคดื้อยาหลายขนานที่ดื้อยา isoniazid และ rifampicin พร้อมกันและอาจดื้อยาสชนิดอื่น ๆ ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ 3) Pre-extensive drug-resistant TB (Pre-XDR-TB) คือ MDR-TB ที่ดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolones หรือ second-line injectable drugs (kanamycin, amikacin) อย่างใดอย่างหนึ่ง 4) Extensive drug-resistant TB (XDR-TB) หมายถึง วัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก คือ MDR-TB ที่ดื้อ

ในกลุ่ม fluoroquinolones และ second-line injectables พร้อมกัน¹ XDR-TB จึงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญและจำเป็นจะต้องได้รับการแก้ไขอย่างเร่งด่วน เนื่องจากการแพร่กระจายโรคไปยังชุมชนและกลุ่มผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ

ค่าจำกัดความของ XDR-TB ถูกใช้ครั้งแรกในปี พ.ศ. 2549 จากรายงานของ US centers for disease control and prevention (CDC) และองค์การอนามัยโลก¹ โดยมีรายงานการพบผู้ป่วย MDR-TB ที่เป็น XDR-TB ในประเทศสหรัฐอเมริกา เกาหลีใต้ และประเทศแอฟริกาในรัฐ KwaZulu Natal ร้อยละ 4 ร้อยละ 15 และร้อยละ 23 ตามลำดับ³ ในขณะที่ประเทศไทยมีรายงานผู้ป่วย MDR-TB ที่เป็น XDR-TB ในปี พ.ศ. 2557 ร้อยละ 1.6 เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 2.15 ในปี พ.ศ. 2560⁴

XDR-TB นอกจากมีผลทำให้เกิดความเจ็บป่วยที่รุนแรงถึงชีวิต ยังทำให้มีการใช้ทรัพยากรสาธารณสุขจำนวนมากในการรักษา ซึ่งการรักษา XDR-TB มีค่าใช้จ่ายในการรักษาสูงถึงร้อยละ 1,200,000 บาทเมื่อเทียบกับวัณโรคทั่วไป อยู่ที่ร้อยละ 2,000-4,000 บาท ส่วน MDR-TB มีค่ารักษาอยู่ที่ 200,000 บาทต่อราย อีกทั้งพบว่าอัตราการความสำเร็จในการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก มีเพียงร้อยละ 50 ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเทียบกับวัณโรคทั่วไปและวัณโรคดื้อยาหลายขนานที่มีอัตราการความสำเร็จในการรักษาอยู่ที่ร้อยละ 98 และ 75 ตามลำดับ^{4,5} การรักษา XDR-TB ที่มีคุณภาพจึงสามารถช่วยลดภาระทางเศรษฐกิจของประเทศได้ทางหนึ่ง

สาเหตุของการดื้อยาของเชื้อ *M.tuberculosis*

สาเหตุที่ทำให้เกิดเชื้อดื้อยา อาจเนื่องมาจากการรักษาที่ไม่เหมาะสมของแพทย์ หรืออาจเกิดจากการรับประทานยาไม่ต่อเนื่องของผู้ป่วย² มีรายงานการศึกษาพบว่าผู้ป่วยวัณโรคทั่วไปสามารถพัฒนาไปเป็น MDR-TB ได้ร้อยละ 49.5 ในขณะที่ MDR-TB สามารถพัฒนาไปเป็น XDR-TB ได้สูงถึงร้อยละ 75⁶ ดังนั้นปัญหา XDR-TB จึงจัดเป็นปัญหาสาธารณสุขที่ควรได้รับการแก้ไข โดยใช้แผนการรักษาที่สอดคล้องกับคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก นั่นคือ การใช้ยารายการใหม่ ยาที่จัดข้อบ่งใช้ใหม่ และแผนการรักษาใหม่ พร้อมทั้งมีการติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด การเฝ้าระวังด้านความปลอดภัยในการใช้ยาเชิงรุก และการบริหารจัดการที่เหมาะสมกับ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาและการป้องกันอันตรกิริยาระหว่างยา²

กลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคดื้อยา

ในปัจจุบันองค์การอนามัยโลกให้พิจารณาสูตรการรักษาวัณโรคดื้อยาดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลยาต้านโรคติดต่อยาหลายขนานชนิดรุนแรง (XDR-TB)²

(difficult – to –treat MDR-TB/Pre-XDR-TB/XDR-TB)

ชื่อยา	Capreomycin	Linezolid	Bedaquiline	Clofazimine	Moxifloxacin
ขนาดยา	-ผู้ใหญ่ 15 mg/kg/day วันละ 1 ครั้ง 5-7 วัน/ สัปดาห์ (max dose 1 กรัม) -ผู้สูงอายุ > 59 ปี 10 mg/kg/day (max- 750mg)	600 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	-ผู้ใหญ่ 400 มิลลิกรัม วันละครั้งเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ตามด้วย 200 มิลลิกรัม สัปดาห์ ละ 3 ครั้งเป็นเวลา 22 สัปดาห์	-ผู้ใหญ่ 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง -เด็ก ประมาณ 1 mg/kg/day	-ผู้ใหญ่ 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง -เด็ก : มีข้อมูลจำกัด
ระยะเวลาในการ ให้ยา	อย่างน้อย 6-8 เดือน และอย่างน้อย 4 เดือน หลังจากผล เพาะเชื้อไม่พบเชื้อ	12 เดือน	6 เดือน (24สัปดาห์)	20 เดือนและอย่าง น้อย 18 เดือนหลัง จากผลเพาะเชื้อไม่ พบเชื้อ	20 เดือนและอย่าง น้อย 18 เดือนหลัง จากผลเพาะเชื้อไม่ พบเชื้อ
อาการไม่พึง ประสงค์จากการ ใช้ยา	เป็นพิษต่อไต เป็นพิษต่อหู ปวดบริเวณที่ฉีด hypokaleamia , hypocalcaemia hypo- magnesaemia	- anemia, leukopenia -ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน -ปลายประสาท อักเสบ	- คลื่นไส้ อาเจียน ปวด ท้อง -QTc –pro longation -amino transferases สูง	-สารคัดหลั่งหรือผิว เป็นสีส้ม แดง ร้อยละ 16.1 -QT prolongation -มีผลต่อระบบทาง เดินอาหาร	-คลื่นไส้ อาเจียน ท้อง เสีย ปวดศีรษะ ปวด ข้อ -QTc prolongation -hypoglycaemia
การติดตาม	- creatinine - อิเล็กโทรไลต์	-ตรวจตา -complete blood count	ECG ก่อนและหลัง สัปดาห์ที่ 2 , 4, 8, 12, 24	สังเกตอาการทาง คลินิก	

บทความนี้ได้แสดงถึงบทบาทของเภสัชกรในการบริหารจัดการการได้รับยาของผู้ป่วย โดยเฝ้าระวังอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นและแนวทางแก้ไขอาการข้างเคียงจากยา เพื่อเป็นตัวอย่างในการจัดการกับผู้ป่วย XDR-TB ที่สามารถบรรลุเป้าหมายทำให้ผู้ป่วยมีผลการรักษาที่หายจาก XDR-TB ได้สำเร็จ

รายงานผู้ป่วย

วันที่ 18 กรกฎาคม พ.ศ. 2558 ชายไทยอายุ 31 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น XDR-TB ประวัติเดิมผู้ป่วยเคยได้รับการรักษา

วัณโรคปอด Pulmonary TB ด้วยสูตรยามาตรฐานสูตร 1 ผลการรักษาเป็น treatment failure คือเกิดเชื้อดื้อยา isoniazid และ rifampicin แพทย์จึงพิจารณาเปลี่ยนสูตรการรักษาเป็น MDR-TB regimen จากนั้นผลการรักษา เป็น treatment failure อีกครั้งจนกระทั่งได้รับการวินิจฉัยเป็น XDR-TB จึงมีการประสานงานกับกรมควบคุมโรค และโรงพยาบาลประจำจังหวัด เพื่อดำเนินการวางแผนการรักษา และทำการเบิกยาสำหรับรักษาวัณโรคติดต่อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก XDR-TB

ประวัติการเจ็บป่วยในอดีตและยาที่ใช้

เริ่มรักษา วัณโรคปอด (Pulmonary - TB) ด้วยสูตรยามาตรฐาน 4 รายการ

- 1.Isoniazid 300 มิลลิกรัม
- 2.Rifampicin 600 มิลลิกรัม
- 3.Ethambutol 1,000 มิลลิกรัม
- 4.Pyrazinamide 1,250 มิลลิกรัม

Treatment failure ↓ Treat with MDR- TB regimen

วัณโรคติดต่อยาหลายขนาน (MDR-TB) รักษาด้วยสูตรยา 5 รายการ

- 1.Cycloserine 500 มิลลิกรัม
- 2.Para-aminosalicylic acid 20 กรัม
- 3.Ethionamide 500 มิลลิกรัม
- 4.Levofloxacin 750 มิลลิกรัม
- 5.Kanamycin injection 750 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ จันทร์ พุธ ศุกร์

ประวัติครอบครัว ไม่พบประวัติบุคคลในครอบครัวเป็นวัณโรค

ประวัติการแพ้ยา ปฏิเสธการแพ้ยา และอาหาร

ผลการตรวจร่างกาย เริ่มรับยา 8 เมษายน พ.ศ. 2559 น้ำหนัก 55.5 กิโลกรัม ส่วนสูง 164 เซนติเมตร oxygen saturation 99%, pulse rate 95 bpm, respiratory rate 22 bpm, blood pressure 118/70 mmHg, body temperature 36.5 degree celsius ลื่นสุดการรักษา 11 พฤษภาคม พ.ศ.2561 น้ำหนัก 62 กิโลกรัม ส่วนสูง 164 เซนติเมตร oxygen saturation 98%, pulse rate 86 bpm, respiratory rate 20 bpm, blood pressure 114/75 mmHg, body temperature 36.7 degree

General appearance; good consciousness, not pale, no jaundice

การวินิจฉัย XDR-TB โดยผู้ป่วยเคยมีประวัติการรักษา Pulmonary TB มาก่อน ทั้งนี้ผู้ป่วยขาดความร่วมมือในการรับประทานยา เพื่อจึงพัฒนากลายเป็น MDR-TB และถูกส่งตัวไปรักษาที่ โรงพยาบาลศูนย์ประจำจังหวัด หลังจากรักษาพบว่าผลเป็น treatment failure และเชื้อพัฒนาไปเป็นวัณโรคคือยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก XDR-TB

Plan รักษา XDR-TB ด้วยระบบ DOTS ที่ห้องแยก โดยมีแพทย์ พยาบาลตรวจและฉีดยาหน่วยโภชนาการจัดเตรียมอาหารให้แก่ผู้ป่วย เภสัชกรมีหน้าที่ทำการส่งมอบยาในทุกๆ วัน พร้อมทั้งซักประวัติ แนะนำอาการข้างเคียงจากการใช้ยาแก่ผู้ป่วย ซึ่งตัวยาที่ใช้ในการรักษาได้รับความร่วมมือจากโรงพยาบาลประจำจังหวัดทำการจัดหาและส่งมอบยาซึ่งรายการยา ได้แก่ bedaquiline clofazimine linezolid moxifloxacin และ capreomycin injection

Hospital Course

8 เมษายน พ.ศ.2559
ถึง 21 เมษายน พ.ศ. 2559
รวม ระยะเวลา 14 วัน

- | | |
|---|-------------------------------|
| 1. Bedaquiline 400 มิลลิกรัม | 2. Clofazimine 100 มิลลิกรัม |
| 3. Linezolid 600 มิลลิกรัม | 4. Moxifloxacin 400 มิลลิกรัม |
| 5. Capreomycin injection 1 กรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ วันจันทร์ ถึง ศุกร์ | |



ลดขนาดยา Bedaquiline

วันที่ 22 เมษายน พ.ศ. 2559
ถึง 21 กันยายน พ.ศ. 2559
รวมระยะเวลา 153 วัน

- | | |
|---|--------------------------------|
| 1. Bedaquiline 200 มิลลิกรัม | เฉพาะ วัน จันทร์ พุธ และ ศุกร์ |
| 2. Clofazimine 100 มิลลิกรัม | |
| 3. Linezolid ลดขนาดยา Bedaquiline old 600 มิลลิกรัม | |
| 4. Moxifloxacin 400 มิลลิกรัม | |
| 5. Capreomycin injection 1 กรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ วันจันทร์ ถึง ศุกร์ | |



หยุดยา Bedaquiline

22 กันยายน พ.ศ.2559
ถึง 20 ตุลาคม พ.ศ.2559
รวมระยะเวลา 29 วัน

- | | |
|---|--|
| 1. Clofazimine 100 มิลลิกรัม | |
| 2. Linezolid 600 มิลลิกรัม | |
| 3. Moxifloxacin 400 มิลลิกรัม | |
| 4. Capreomycin injection 1 กรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ วันจันทร์ ถึง ศุกร์ | |

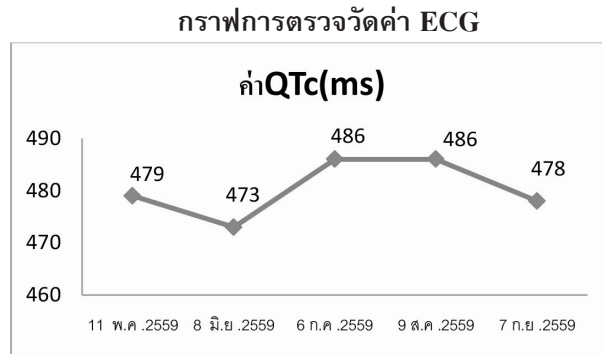


หยุดยา Capreomycin injection

21 ตุลาคม พ.ศ.2559
ถึง 11 พฤษภาคม พ.ศ.2561
รวมระยะเวลา 568 วัน

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. Clofazimine 100 มิลลิกรัม | |
| 2. Linezolid 600 มิลลิกรัม | |
| 3. Moxifloxacin 400 มิลลิกรัม | |

กราฟที่ 1 ผลการตรวจวัดค่า Electrocardiogram(ECG)

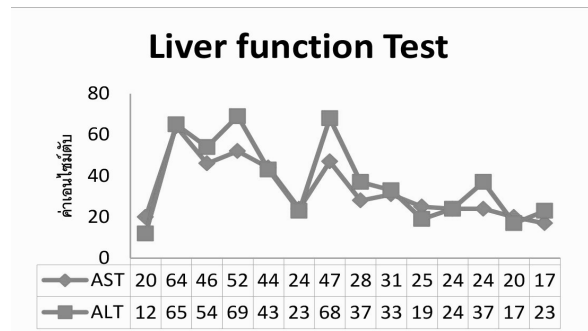
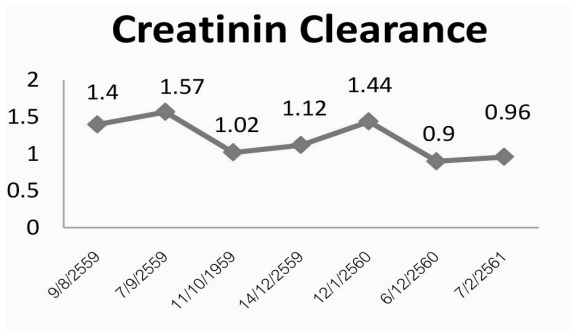


ตารางที่ 2 ผลการตรวจเสมหะด้วยวิธี AFB (Acid Fast Bacilli)

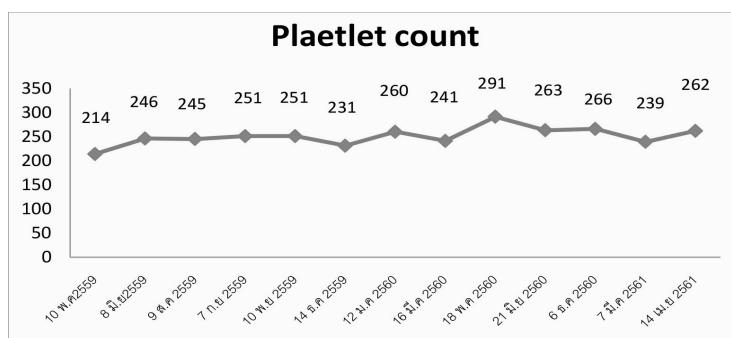
ว/ด/ป	25/3/59	21/4/59	12/5/59	7/7/59	9/9/59	18/11/59	16/2/60	20/4/60	29/6/60
AFB 1	Positive +1	negative	negative	negative	negative	negative	negative	negative	negative
AFB 2	Positive +2	negative	negative	negative	negative	negative	negative	negative	negative

ตารางที่ 3 ผลการติดตามการเพาะเชื้อวัณโรคหลังได้รับยาด้วยวิธี TB Culture

วัน/เดือน/ปี	ผลการ culture	ผล STAIN (from specimen)
21/4/59	No growth for Mycobacterium spp after 42 days	No acid Fast Bacilli Found
12/5/59	No growth for Mycobacterium spp after 42 days	No acid Fast Bacilli Found
7/7/59	No growth for Mycobacterium spp after 42 days	No acid Fast Bacilli Found
9/9/59	No growth for Mycobacterium spp after 42 days	No acid Fast Bacilli Found
18/11/59	No growth for Mycobacterium spp after 42 days	No acid Fast Bacilli Found
16/2/60	No growth for Mycobacterium spp after 42 days	No acid Fast Bacilli Found
20/4/60	No growth for Mycobacterium spp after 42 days	No acid Fast Bacilli Found



ภาพที่ 1 ผลการตรวจ Creatinine clearance และ Liver function test



ภาพที่ 2 แสดงผลการตรวจวัดจำนวนเกล็ดเลือด Platlet count

ตารางที่ 4 แสดงผลการตรวจวัดค่า อิเล็กโทรไลต์ในกระแสเลือด

ว/ด/ป	ผลทางห้องปฏิบัติการ	Sodium mmol/L	Potassium mmol /L	Chloride mmol /L	Carbon dioxide mmol /L
10/5/2559		-	3.76	-	-
8/6/2559		-	3.98	-	-
9/8/2559		137	3.88	97	25
7/9/2559		140	3.66	99	29
10/11/2559		145	4.04	110	27
12/1/2560		137	3.51	106	23
6/12/2560		138	4.15	104	23
7/2/2561		140	4.04	103	27
7/3/2561		136	3.66	104	21

ตารางที่ 5 สรุปอาการข้างเคียงของผู้ป่วยที่เกิดขึ้นจากการใช้ยารักษาวัณโรค XDR-TB

สัปดาห์ที่	อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น	แนวทางการแก้ไข
1-2	-ชา ปวดบริเวณที่ฉีดยา -คลื่นไส้ อาเจียน -หุ้อื้อในตอนเช้า ๆ เป็นครั้งคราว	-ชา เป็นมานานก็หายได้เอง นอนพักก็หาย -คลื่นไส้ อาเจียนเกิดหลังทานยาประมาณครึ่งชั่วโมงก็หาย
3-5	-เพลีย คลื่นไส้ อาเจียน ปวดบริเวณที่ฉีด -เริ่มรู้สึกว่าการรับรู้รสชาติเปลี่ยนไป ทานอาหารไม่อร่อย -รู้สึกปลายมือชา ๆ	-อาการอ่อนเพลียหายได้เอง -การรับรู้รสชาติอาหารลดลง ให้ลองทานอาหารที่รสจัดมากขึ้นเช่นอาหารที่มีรสเปรี้ยว -แพทย์ให้ทานวิตามินบีหก
6-8	-รู้สึกเพลียมากขึ้น -สังเกตว่าผิวเริ่มคล้ำขึ้นกว่าเดิม -เบื่ออาหารมากขึ้นกว่าเดิม	-อาการอ่อนเพลียหายได้เอง -แนะนำทาครีมกันแดดหลีกเลี่ยงการสัมผัสแดด -แพทย์ให้ยาช่วยเจริญอาหาร
9-12	-เหนื่อย เพลีย ซีด -ปวดบริเวณที่ฉีดยา -ลิ้นชา ไม่ค่อยรับรส -อาการชาไม่ลดลง	-เพลียหายได้เอง -ปวดบริเวณที่ฉีดยา อาการหายได้เอง -ทานอาหารรสจัดขึ้นทานอาหารเสริมเป็นซูปไก่สกัด -แพทย์ให้วิตามินบีหก
13-18	-การรับรสดีกว่าเดิมเล็กน้อย -อาการเพลียดีขึ้น -สีผิวคล้ำเท่าเดิม	
19-62	-ไม่มีอาการข้างเคียงที่รุนแรง	
63-64	-เริ่มมีอาการคล้ายไข้หวัด -อาการหวัดยังไม่ดีขึ้น	-ทานยาที่มีที่บ้านคือยาลดน้ำมูกและยาลดไข้ -ซื้อยาที่ร้านยามาทานคือ decolgent
65-108	-ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง	

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้มีผลการตรวจ ECG ที่ผิดปกติโดยพิจารณาจากผล QTc ซึ่งการวัดค่า QT interval คือค่าที่นับจาก Q wave ถึง T wave ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับ ventricular depolarization และ repolarization หากส่วนนี้ยาวขึ้นจะทำให้หัวใจเต้นช้าลง ในทางกลับกันหากส่วนนี้สั้นลงจะทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น ซึ่ง QT prolongation สามารถนำไปสู่ torsades de pointes ที่มี

ความเสี่ยงก่อให้เกิดภาวะหัวใจวายฉับพลันและอาจเสียชีวิตได้ ทั้งนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยา bedaquiline มีโอกาสทำให้เกิด QT prolongation จึงควรมีการตรวจวัดค่า ECG ก่อนการรักษา และอย่างน้อยสัปดาห์ที่ 2, 4, 8, 12 และ 24 โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ได้รับยา clofazimine และ moxifloxacin ร่วมด้วย จะเพิ่มโอกาสการเกิด QT prolongation ได้สูงขึ้น

อาการผิดปกติของ ECG ของผู้ป่วยรายนี้ที่เกิดจาก

การได้รับยาสอดคล้องกับรายงานการศึกษาการใช้ยา bedaquiline moxifloxacin และ clofazimine ในโรงพยาบาลประเทศเกาหลีใต้⁷ ทำการศึกษาผู้ป่วย 373 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น MDR-TB พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาพร้อมกัน 3 ชนิด ได้แก่ moxifloxacin bedaquiline และ clofazimine มีผล ECG เปลี่ยนแปลงร้อยละ 1 เมื่อเทียบกับการใช้ยาเดี่ยว คือ moxifloxacin หรือ clofazimine ที่มีผลทำให้ ECG เปลี่ยนแปลงร้อยละ 1 และ 3 ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ผลการศึกษานี้จึงสรุปได้ว่าสามารถให้ยาทั้ง 3 ชนิดพร้อมกันได้โดยผู้ป่วยมีผลการเปลี่ยนแปลงของ ECG แต่ไม่พบอาการแสดงทางคลินิก ทั้งนี้ผลต่อ ECG เป็นแบบ reversible คือเมื่อหยุดยาค่า ECG จะลดลงกลับสู่ค่าปกติ ทั้งนี้ยา bedaquiline มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีการตรวจวัดค่า QTc > 500 ms หรือในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะ หรือโรคหัวใจหลอดเลือดตีบอย่างรุนแรง⁸

นอกจากนี้พบว่าระดับอิเล็กโทรไลต์ ได้แก่ โพแทสเซียม แคลเซียม และ แมกนีเซียม มีความเกี่ยวข้องกับอัตราการเต้นของหัวใจซึ่งมีผลต่อค่า ECG ผู้ป่วยจึงควรได้รับการตรวจระดับอิเล็กโทรไลต์ ในกระแสเลือดพร้อมด้วย ค่า QT interval โดยปกติอยู่ที่ 440-470 ms หากวัดค่าได้อยู่ระหว่าง 480-500 ms แนะนำให้ทำ ECG ซ้ำทุกสัปดาห์ เพื่อยืนยันว่าค่านั้นเสถียร ทั้งนี้ผู้ป่วยควรมีค่า อิเล็กโทรไลต์อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ถ้าพบว่า QTc มากกว่า 500 ms โดยผ่านการตรวจซ้ำหรือมีค่าเพิ่มขึ้นจาก baseline ร้อยละ 60 ms แนะนำให้หยุดใช้ยา bedaquiline และยาอื่นๆ ในที่นี้คือ moxifloxacin และ clofazimine เพื่อป้องกันการเกิดภาวะหัวใจวายฉับพลันหรือการเสียชีวิตจากการใช้ยา⁹

ผลการตรวจค่า QT interval ผู้ป่วยรายนี้พบว่าค่าสูงสุดที่วัดได้คือ 486 ms (กราฟที่ 1) ในวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2559 และเมื่อพิจารณาค่าอิเล็กโทรไลต์ร่วมด้วยพบว่าระดับโพแทสเซียมอยู่ที่ 3.8 mEq/l ซึ่งยังอยู่ในเกณฑ์ และผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงทางคลินิกคือไม่พบอาการชัก หรือเป็นลมหมดสติเนื่องจากภาวะ QT prolong จนเมื่อสิ้นสุดการรักษาโดยยา bedaquiline ในวันที่ 22 กันยายน พ.ศ.2559 พบว่าผู้ป่วยมีระดับของ QTc อยู่ที่ 454 ms ซึ่งใกล้เคียงกับค่าปกติ จึงสรุปได้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา bedaquiline มีผลการตรวจ QT interval ที่สูงขึ้นขณะใช้ยา และจะมีค่าลดลงจนใกล้เคียงกับค่าปกติเมื่อหยุดใช้ยา เนื่องจากผลของการเกิด QT prolongation เป็นแบบ reversible

การติดตาม XDR-TB ของผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วยยาดังต่อไปนี้ 1) Capreomycin injection 2) Linezolid tablet 3) Bedaquiline tablet 4) Clofazimine tablet และ 5) Moxifloxacin tablet ซึ่งยาแต่ละชนิดมีผลข้างเคียงที่แตกต่างกัน ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1. Capreomycin เป็นยาในกลุ่ม Aminoglycoside มีผลต่อไตและการได้ยิน โดยยาทำให้เกิด mutation ใน mitochondrial ส่วน cochlea ส่งผลต่อการได้ยิน หรือทำให้

หูอื้อพบได้ร้อยละ 2-25 นอกจากนี้ตัวยายังสามารถซึมผ่านเข้าไปในส่วนที่เรียกว่า MET channel ของ hair cell ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ vestibular system เกี่ยวข้องกับการทรงตัวเป็นผลให้สูญเสียการทรงตัว หรือ วิงเวียนศีรษะได้ พบประมาณร้อยละ 15 ทั้งนี้พิษต่อหูนี้มีผลแบบ irreversible คือเมื่อหยุดยาอาการดังกล่าวจะไม่ดีขึ้นและอาจทำให้สูญเสียการได้ยินอย่างถาวร¹⁰ ในผู้ป่วยรายนี้พบว่ามีอาการหูอื้อเล็กน้อยในช่วงสัปดาห์แรกๆ ของการรักษา และอาการก็จะค่อยๆ ดีขึ้นจนเมื่อหยุดยาอาการสามารถกลับสู่ปกติในสัปดาห์ที่ 6-8 ของการรักษา ไม่พบการสูญเสียการทรงตัว ภาวะบ้านหมุนหรือเดินเซซึ่งเป็นพิษจากยา capreomycin แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี เนื่องจากผู้ป่วยอายุน้อยและไม่มีโรคอื่น ๆ หรือยาอื่นที่ส่งผลกระทบต่อระบบประสาทการได้ยินทำให้ยาที่มีผลต่อการได้ยินคือทำให้ผู้ป่วยหูอื้อ เพียงชั่วคราวขณะที่ได้รับยาและอาการหายเป็นปกติ เมื่อหยุดยา

ในส่วนของพิษต่อไต พบประมาณร้อยละ 15-25 โดยที่พิษต่อไตจัดอยู่ในระดับที่ไม่รุนแรงและเป็นแบบชั่วคราว ผลของยาจะทำให้ค่า creatinine สูงขึ้นเมื่อยาถูกกรองผ่าน glomerulus ยาจะมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ liposomes บริเวณ proximal tubular cell ก่อให้เกิดภาวะ necrosis ทำให้ไตสูญเสียการดูดซึม และประสิทธิภาพในการกรองของเสียลดลงเป็นผลให้ค่า creatinine เพิ่มขึ้น บางสมมุติฐานกล่าวว่าเกิดจากการที่ตัวยายับยั้งการสร้าง prostaglandin ซึ่งทำหน้าที่ขยายหลอดเลือดที่เกี่ยวข้องกับระบบ rennin-angiotensin ทำให้อัตราการกรองของ glomerular ลดลง¹¹ ตัวยายังสามารถไปสะสมบริเวณ brush border membrane ในส่วน proximal tubule ทำให้การแลกเปลี่ยน อิเล็กโทรไลต์ผิดปกติได้ นอกจากนี้ยายังมีผลต่อการทำงานของ Na-K⁺ ATPs ที่เกี่ยวข้องกับการแลกเปลี่ยนระดับ โซเดียมและโพแทสเซียม ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม Aminoglycoside ควรได้รับการตรวจวัดค่า อิเล็กโทรไลต์ทุกราย

จากภาพที่ 1 ผลการตรวจวัดค่า creatinin clearance ในผู้ป่วยรายนี้พบว่า ค่า creatinine พื้นฐานก่อนได้รับยาอยู่ที่ 0.81 หลังได้รับยา capreomycin injection ไปพบว่ามีค่า creatinine ที่สูงขึ้น และมีค่าสูงสุดที่ 1.57 หลังจากได้รับยาฉีดไป 6 เดือนและเมื่อหยุดยาพบว่า ค่า creatinine จะค่อยๆ ลดลงเหลือ 0.89 ซึ่งใกล้เคียงกับค่าพื้นฐานเดิมก่อนได้รับยาและไม่ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วย ในส่วนของผลการตรวจวัดค่าอิเล็กโทรไลต์(ตารางที่ 4) ไม่พบว่ามีระดับโซเดียมต่ำ (โดยปกติระดับโซเดียมไม่ต่ำกว่า 135 mmol/L)¹² ค่าต่ำสุดที่วัดได้คือ 136 mmol/L และผลการตรวจวัดค่าโพแทสเซียมพบว่าระดับต่ำสุด 3.51 mmol/L (โดยปกติระดับโพแทสเซียมไม่ต่ำกว่า 3.5 mmol/L) แต่อย่างไรก็ตาม แม้มีระดับโพแทสเซียมที่ค่อนข้างต่ำ และผู้ป่วยมีอาการแสดงคืออ่อนเพลียบ้างเล็กน้อย ซึ่งอาการดังกล่าวอาจเกิดจากยาหรือการทำงาน นอกจากนี้ไม่พบอาการแสดงอื่นๆ เช่น อาการ

กล้ามเนื้อกระตุก ท้องเสีย หรืออาเจียนรุนแรง ซึ่งเป็นผลจากระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ

2. Linezolid มีอาการข้างเคียงต่อระบบปลายประสาทอักเสบ ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ภาวะซีด anemia thrombocytopenia มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับผลของยา linezolid ที่ก่อให้เกิดอาการชาในประเทศเกาหลีใต้ โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับขนาดยา 600 มิลลิกรัมต่อวัน และ 300 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่า ขนาดยา 600 มิลลิกรัม มีผลทำให้เกิดอาการชา (peripheral neuropathy) ได้ร้อยละ 57 เมื่อเทียบกับ ขนาด 300 มิลลิกรัมที่พบเพียงร้อยละ 24 ดังนั้นอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น สัมพันธ์กับขนาดยาและระยะเวลาที่ได้รับยา ทั้งนี้อาการชาจากปลายประสาทสามารถหายได้หลังหยุดใช้ยา¹³ ผลของยา linezolid ต่อ ภาวะซีดหรือ thrombocytopenia พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา linezolid ควรมีการตรวจวัดค่า complete blood count เพื่อติดตามภาวะซีดเนื่องจากยา ตามที่มีรายงานการศึกษาถึงผลของยา linezolid ต่อภาวะโลหิตจาง หรือ thrombocytopenia พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา linezolid ขนาด 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง มีโอกาสเกิดภาวะ thrombocytopenia สูงถึงร้อยละ 32 และพบว่า มีค่า platelet count < 100,000 platelet/mm³ หลังรับประทานยาต่อเนื่องกัน 10 วัน ทั้งนี้ภาวะ thrombocytopenia จากการใช้ยา linezolid สามารถกลับสู่ปกติได้หลังหยุดยา 4-12 วัน¹⁴

ในผู้ป่วยรายนี้มีอาการชาจากยา linezolid พบได้ในช่วงแรกของการรับยาและมีอาการดีขึ้นหลังได้รับยาไป 13 สัปดาห์ (ตารางที่ 5) ซึ่งอาการชาดังกล่าวแพทย์ได้พิจารณาให้วิตามินบี หก เพื่อป้องกันการเกิดอาการชาจากปลายประสาทที่เป็นผลจากการรับประทานยา linezolid ส่วนผลการติดตามภาวะ thrombocytopenia พบว่าผลการตรวจค่า platelet count (ภาพที่ 2) เหลืออยู่ที่ประมาณ 260,000 platelet/mm³ (ค่าปกติ 150,000-450,000 platelet/mm³)¹⁵ ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติ และจากการซักประวัติ พบว่าผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงของภาวะเกล็ดเลือดต่ำ กล่าวคือไม่พบจุดแดง หรือจ้ำเลือดบริเวณใต้ชั้นผิวหนัง¹⁶

3. Bedaquiline ได้รับการยืนยันถึงประสิทธิภาพในการใช้ยาโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ในปี พ.ศ. 2555 ให้ใช้รักษาวัณโรคคือยาโดยขนาดยาที่แนะนำคือ 400 มิลลิกรัม 2 สัปดาห์แรก หลังจากนั้น 200 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 3 ครั้ง อาการข้างเคียงที่พบนอกเหนือจากการเกิด QT prolongation คือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดข้อ ปวดศีรษะ ผื่นคัน และมีผลทำให้ระดับเอนไซม์ตับสูงขึ้นพบได้ร้อยละ 8-12 โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการแสดงของภาวะตับอักเสบ กลไกของการเกิดตับอักเสบไม่ทราบแน่ชัดแต่มีการคาดการณ์ว่าเกิดจากการที่ตัวยาก่อ toxic intermediate ภายหลังจากมีการ metabolism ผ่านระบบ P450 ยาจึงมีพิษต่อตับโดยปกติแล้วแนะนำให้หยุดยา หากตรวจพบว่า เอนไซม์ตับที่สูงกว่าค่าปกติ 8 เท่าหรือมีค่า bilirubin สูงกว่า 2 เท่าของ

ค่าปกติ หรือ ผู้ป่วยมีอาการแสดงของภาวะตับอักเสบ¹⁷ สำหรับการใช้ยา bedaquiline ในผู้ป่วยโรคตับพบว่าไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา bedaquiline ในผู้ป่วยโรคตับระดับเล็กน้อย ถึงปานกลาง ส่วนผู้ป่วยโรคตับชนิดรุนแรงให้พิจารณาใช้ยาอย่างระมัดระวังโดยพิจารณาถึงประโยชน์และความเสี่ยงจากการใช้ยาร่วมด้วย⁸

ในผู้ป่วยรายนี้มีค่าเอนไซม์ตับ เริ่มต้นก่อนได้รับยา คือ ค่า AST และ ALT อยู่ที่ 20 และ 12 ตามลำดับ (ภาพที่ 1) หลังจากได้รับยาไป 1 สัปดาห์ ตรวจพบค่า AST และ ALT เพิ่มขึ้นเป็น 64 และ 65 ตามลำดับ ซึ่งถือว่ามีค่าเพิ่มขึ้นจากเดิม 3 เท่า โดยที่ผู้ป่วยมีอาการแสดงทางคลินิกเล็กน้อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร¹⁸ และอาการดังกล่าวสามารถหายได้เองทั้งนี้อาการดังกล่าวอาจเป็นผลจากอาการของวัณโรค หรืออาจเกิดจากการใช้ยาก็เป็นไปได้

4. Clofazimine เป็น iminophenazine dye คือ สีที่ละลายได้ดีในเซลล์ไขมันจึงสามารถสะสมในบริเวณ กระจุกตา ต่อมน้ำเหลือง และใต้ชั้นผิวหนัง เดิม clofazimine ใช้ในการรักษาโรคเรื้อรังเนื่องจากมีฤทธิ์ ต่อเชื้อ mycobacterium leprae ต่อมาถูกนำมาใช้ในการรักษาวัณโรคคือยา ตัวยามีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนาน ประมาณ 70 ชั่วโมง ดังนั้นเมื่อหยุดยาไปแล้วผลของการเปลี่ยนแปลงสีผิว หรือกระจุกตา ยังคงอยู่นาน 8-12 เดือน จึงจะมีอาการดีขึ้น¹⁹ มีรายงานการศึกษาถึงการให้ยา clofazimine ใน MDR-TB และ XDR-TB พบว่าการใช้ยา clofazimine ร่วมกับยาอื่น มีผลเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ทำให้ sputum convert เหลือ ร้อยละ 75-80 โดยพบอาการข้างเคียง คือ ปัสสาวะหรือผิวมีสีส้มหรือน้ำตาลสูงถึงร้อยละ 75-100 โดยอาการข้างเคียงดังกล่าวสามารถกลับเป็นปกติได้หลังจากหยุดใช้ยา ส่วนอาการข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ อาการของระบบทางเดินอาหารร้อยละ 40 อาการคันบริเวณผิวหนัง ร้อยละ 8-25 เป็นต้น²⁰ ทั้งนี้ภาวะไวต่อแสง อาจเกิดขึ้นได้จึงแนะนำให้ผู้ป่วยทาครีมกันแดด งดออกแดดจ้า เป็นต้น

ในผู้ป่วยรายนี้พบว่าผู้ป่วยเริ่มสังเกตเห็นสีผิวคล้ำขึ้น หลังจากรับประทานยาไป 6-8 สัปดาห์และยังคงมีสีผิวที่คล้ำ อยู่จนสิ้นสุดการรักษา เนื่องจากตัวยา clofazimine มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนาน อาการจะค่อยๆ ดีขึ้นหลังหยุดยาประมาณ 8-12 เดือน

5. Moxifloxacin อาการข้างเคียงที่พบส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสีย คลื่นไส้ และปวดศีรษะ ร้อยละ 6.2 , 7.9 และ 5.6 ตามลำดับ²¹ นอกจากนี้ยังมีผลทำให้เกิด hypoglycemia โดยตัวยากจะไปเพิ่มการหลั่งอินซูลิน ผ่าน blockade of ATP-sensitive K⁺ channels²² เป็นผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง

ในผู้ป่วยรายนี้มีอาการข้างเคียงที่พบคือ คลื่นไส้ อาเจียนพบได้ใน 5 สัปดาห์แรกของการได้ยาและลดลงใน สัปดาห์ที่ 6 ของการได้รับยา (ตารางที่ 5) ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีการตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดเนื่องจากผู้ป่วยไม่มีโรคเบา

หวานที่เสี่ยงต่อการเกิด hypoglycemia และผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงของภาวะ hypoglycemia คือ ใจสั่น มือสั่น เหงื่อออก หรือ กระสับกระส่าย²³

สรุป

ในผู้ป่วยรายนี้ที่ได้รับยารักษาตั้งแต่ 8 เมษายน พ.ศ. 2559 และสิ้นสุดการรักษา 11 พฤษภาคม พ.ศ.2561 รวมระยะเวลาในการรักษาทั้งสิ้น 109 สัปดาห์ผลปรากฏว่า ผู้ป่วยมีผลการรักษาเป็นแบบหายขาด คือมีการรักษาครบ โดยไม่มีหลักฐานว่าล้มเหลว และมีผลเพาะเชื้อเป็น ลบ อย่างน้อย 3 ครั้งติดต่อกันในระยะต่อเนื่อง ห่างกันไม่น้อยกว่า 30 วัน ดังตารางที่ 2 โดยที่ไม่เกิดการข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยา และผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี อาการข้างเคียงที่พบส่วนใหญ่คือ คลื่นไส้ อาเจียน จากยา moxifloxacin และอาการสามารถหายได้เองหลังรับประทานยาไปครึ่งถึงหนึ่งชั่วโมง พบอาการอ่อนเพลียร่วมกับภาวะซีดเล็กน้อย เนื่องมาจากยา linezolid อาการดังกล่าวอาจเป็นผลจากตัวโรคหรือเกิดขึ้นจากยาที่เป็นได้ซึ่งอาการดังกล่าวไม่รุนแรงและสามารถหายได้เอง พบอาการของสีผิวที่เข้มขึ้น จากยา clofazimine ซึ่งอาการสีผิวที่เข้มขึ้นสามารถหายได้เอง โดยใช้ระยะเวลาอย่าง 8-12 เดือนหลังหยุดยาไปแล้ว อาการข้างเคียงอื่นๆที่ตรวจวัดได้ทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่การเกิด QT prolongation จากวัดค่า QTc พบว่าผู้ป่วยมีค่า QTc ที่เพิ่มขึ้น โดยไม่มีอาการแสดงทางคลินิก ผลการตรวจวัดค่า creatinine และค่าอิเล็กโทรไลต์ พบว่ามีค่า creatinine เพิ่มขึ้นเนื่องจากยาฉีด capreomycin แต่ค่า creatinine สามารถลดลงและกลับสู่ค่าปกติได้หลังจากหยุดใช้ยา capreomycin นอกจากนี้ไม่พบภาวะอิเล็กโทรไลต์เสียสมดุล (electrolyte imbalance) รวมถึงไม่มีอาการแสดงทางร่างกายของภาวะอิเล็กโทรไลต์เสียสมดุล มีการตรวจวัดค่า liver function test เพื่อติดตามภาวะตับอักเสบจากการใช้ยา bedaquiline พบว่าแม้มีค่าเอนไซม์ตับที่สูงขึ้น 3 เท่าจากค่าปกติแต่ผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงของภาวะตับอักเสบ จึงสรุปได้ว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี และมีผลการรักษาที่หายขาดจากวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นและช่วยลดการแพร่กระจายเชื้อโรคไปสู่ชุมชน

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ หน่วยงานดูแลผู้ป่วยคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลชลบุรี หัวหน้าฝ่ายยาและเวชภัณฑ์, หน่วยงานระบาดวิทยา และเจ้าหน้าที่ศูนย์ส่งเสริมและพัฒนาการวิจัยโรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา ที่ให้คำปรึกษาในการจัดทำบทความวิชาการ

เอกสารอ้างอิง

1. วิภา รัชย์พิชิตกุล, กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ, อะเคื้อ อุณหเลขกะ, ทวี โชติพิทยสุนนท์, พิรังกูร เกิดพานิช,

อังคณา ฉายประเสริ, และคณะ. แนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ.2561. กรุงเทพมหานคร: สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2561.

2. เพชรวรรณ พึ่งรัมย์, พลิน กมลวิทย์, อรรถกร จันทร์มาทอง, เอกราช มีแก้ว, สนจิตร พงษ์พานิช, ทศนีย์ มนูญพาณิชย์, และคณะ. แนวทางปฏิบัติแผนการรักษาใหม่ในการรักษาใหม่ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาในประเทศไทย. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2559.
3. Migliori GB, Loddenkemper R, Blasi F, Raviglione MC. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus the new XDR-TB threat is "science" enough to take the epidemic. European respiratory journal [internet]. 2007 [cited 2018 Dec 15]. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2007/08/09/09031936.00077307>
4. สถานการณ์วัณโรคของประเทศไทย กลุ่มยุทธศาสตร์ และประเมินผลปรับปรุงวันที่ 10 พฤศจิกายน 2560. กรุงเทพมหานคร: กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2560.
5. แนวทางการบริหารจัดการผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา (Guideline for programmatic management of drug-resistant tuberculosis). กรุงเทพมหานคร: สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2558.
6. Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliiman K, Lange C, Toungousova O.S, et al. Clinical and Operational value of the XDR-TB definition. European respiratory Journal [internet]. 2008 [cited 2018 Dec 15]. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/early2007/08/09/09031936.00077307>
7. Yoon HY, Jo KW, Nam GB, Shim TS. Clinical significance of QT- prolonging drug use in patient with MDR-TB or NTM disease. Department of pulmonary and critical care medicine and cardiology Asan medical center of Ulsan college of medicine Seoul Korea [internet]. 2017 [cited 2019 January 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28826448>
8. Companion Handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, editorial. US National library of medicine national institutes of medicine [internet]. 2014 [cited 2019 Aug 14]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247420/pdf/Bookshelf_NBK247420.pdf
9. Pym AS, Diacon AH, Tang SJ, Conradie F, Danilovits

- M, Chuchottaworn C, et al. Bedaquiline in treatment of multidrug and extensively drug resistant tuberculosis. *European respiratory journal* [internet]. 2016 [cited 2018 Dec 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26647431>
10. Huth ME, Ricci AJ, Cheng AG. Mechanism of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection. *Journal otolaryngology* [internet]. 2011 [cited 2019 Jan 25]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ijoto/2011/937861/>
 11. Paule M, Leclerg M, Tulkens PM. Aminoglycosides nephrotoxicity. *Antimicrobial agent and chemotherapy* [internet]. 1999 [cited 2019 Jan 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC89104>
 12. Zahid M, Ahmed S, Anjum S. Electrolyte imbalance associated with aminoglycosides - an experimental study. *Department of pharmacology and therapeutic*. 2013;7 : 1090-3.
 13. Koh WJ, Kwon OJ, Gwak H, Chung JW, Cho SN, Kim WS, et al. Daily 300 mg dose of linezolid for the treatment of intractable multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Journal of antimicrobial chemotherapy* [internet]. 2009 [cited 2019 Jan 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19468028>
 14. Attassi K, Hershberger E, Alam R, Marcus JS. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *clinical infectious diseases* [internet]. 2002 [cited 2019 Jan 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11803505>
 15. National heart lung and blood institute, editorial. U.S. Department of health & human service [internet]. 2019 [cited 2019 Feb 27]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/thrombocytopenia>
 16. ดารินทร์ ซอโสตถิกุล, อ่ำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์. แนวทางการวินิจฉัยและการดูแลภาวะเลือดออกง่าย. *ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์. สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย* [อินเทอร์เน็ต]. 2560 [เข้าถึงเมื่อ 29 มกราคม 2561]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.thaipediatrics.org/Media/media-20161215143311.pdf>
 17. Clinical and research information on drug induced liver injury, editorial. National institutes of health U.S Department of health & human services [internet]. 2018 [cited 2019 Feb 3]. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes>
 18. Andrade RJ, Robles M, Feadez-Castaner A, Lopez-Ortega S, Lopez-Vega MC, Lucena M. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists world. *Journal of gastroenterology* [internet]. 2007 [cited 2019 Feb 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4065885/14>
 19. Stephen HT, Tarun S. Drug induced retinal toxicity. US National library of medicine national institutes of health [internet]. 2018 [cited 2019 Feb 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30578521>
 20. Gopal M, Padayatchi N, Metcalfe JZ, O'Donnell MR. Systematic review of clofazimine for treatment of drug-resistant tuberculosis. *Journal of tuberculosis lung disease* [internet]. 2013 [cited 2019 Jan 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23541151>
 21. Tulkens PM, Arvis P, Kruesmann F. Moxifloxacin safety: an analysis of 14 years of clinical data. US National library of medicine national institutes of health [internet]. 2012;2 :71-100. [cited 2019 Jan 29]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3585838/pdf/40268_2012_Article_12020071.pdf
 22. Chou Hw, Wang JL, Chang CH, Lee JJ, Shau WY Lai MS. Risk of severe dysglycemia among diabetic patient receiving levofloxacin, ciprofloxacin or moxifloxacin in Taiwan. US National library of medicine national institutes of health [internet]. 2013 [cited 2019 Feb 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23948133>
 23. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระราชูปถัมภ์ สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี. สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย, สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. *แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2560* [อินเทอร์เน็ต]. 2560 [เข้าถึงเมื่อ 11 มกราคม 2561]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.dms.moph.go.th/dmsweb/cpgcorner/54-22.pdf>
-