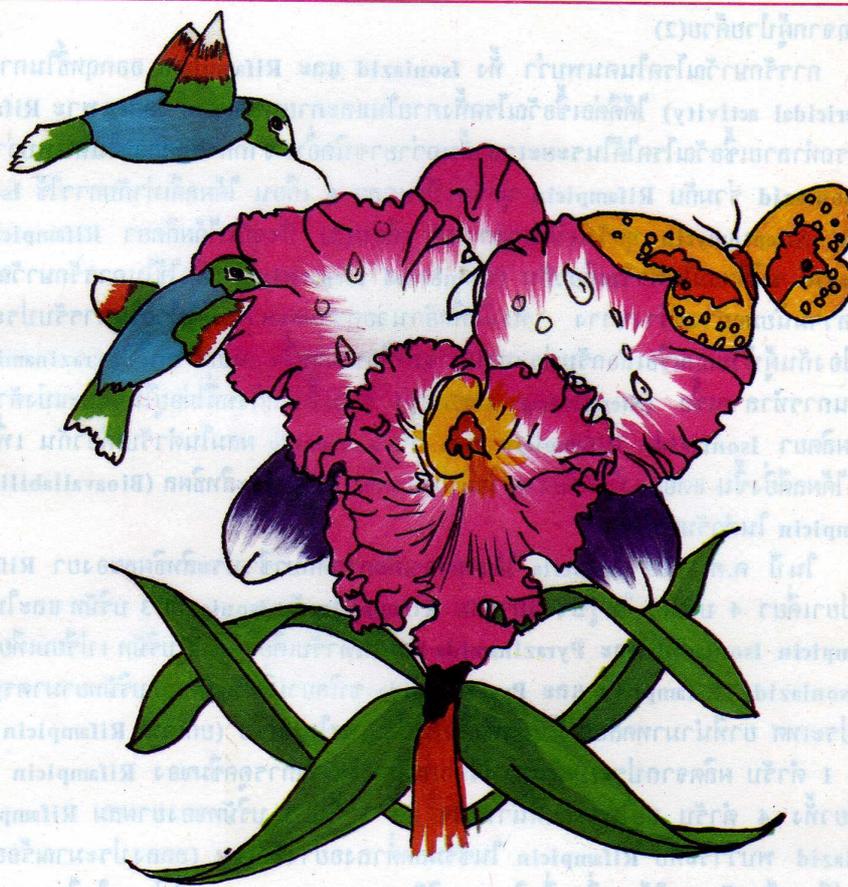


กองระบาดวิทยา สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

# รายงาน การเฝ้าระวังโรคประจำสัปดาห์

WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE REPORT



ศักราชใหม่ 2536

Happy New Year 1993

### ชีวประสิทธิผลของ Rifampicin ในตำรับยาผสม

วัณโรคยังคงเป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุขของประเทศไทย ดังจะเห็นได้จาก อัตราการตายในปี พ.ศ.2529 ซึ่งเท่ากับ 9.8 ต่อประชากร 100,000 คน และอัตราการคิด เชื้อในปี พ.ศ.2530 ในเด็กอายุ 0 - 14 ปี มีถึงร้อยละ 5.18 ซึ่งสูงกว่าเกณฑ์การควบคุมวัณโรค ถึง 2 - 3 เท่า(1) สาเหตุสำคัญของความล้มเหลวในการควบคุมวัณโรค ได้แก่ การที่ผู้ป่วยได้ รับประทานไม่ถูกต้อง, ไม่สม่ำเสมอ, ไม่ครบตามกำหนดเวลาที่สมควร หรือมีการแพ้พิษยาเกิดขึ้น การ ใช้ยารักษาวัณโรคที่ถูกต้อง ถือว่าเป็นสิ่งสำคัญที่สุดในการรักษาวัณโรคในปัจจุบัน วิธีการใช้ยา ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน อาจจะได้ผลถึงร้อยละ 85 - 100 แต่ต้องได้รับความ ร่วมมือจากผู้ป่วยด้วย(2)

การรักษาวัณโรคในคนพบว่า ทั้ง Isoniazid และ Rifampicin ออกฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ (Bactericidal activity) ได้ดีต่อเชื้อวัณโรคทั้งภายในและภายนอกเซลล์ โดยเฉพาะ Rifampicin สามารถทำลายเชื้อวัณโรคได้ในระยะเวลาสั้นกว่ายาชนิดอื่น จากการทดลองในคนพบว่า การใช้ ยา Isoniazid ร่วมกับ Rifampicin ทุกวันเป็นเวลา 6 เดือน ได้ผลดีเท่ากับการใช้ Isoniazid ร่วมกับ Streptomycin ทุกวันเป็นเวลา 18 เดือน(2) ปัจจุบันได้ผลิตยา Rifampicin และ Isoniazid ชนิดผสมในตำรับเดียวกัน (Combined preparation) เพื่อใช้ในการรักษาวัณโรค ซึ่ง ได้รับความนิยมน้อยกว่าข้างขวาง ทั้งนี้เพื่ออำนวยความสะดวกแก่ผู้ป่วยในการรับประทานยา และป้องกันผู้ป่วยลืมหรือเลือกรับประทานยาชนิดใดชนิดหนึ่ง นอกจากนี้ Pyrazinamide ออก ฤทธิ์ในการทำลายเชื้อ (Sterilizing Activity) ต่อดีต่อเชื้อวัณโรคที่ไม่อยู่ในระยะแบ่งตัวในเซลล์ จึงได้ผลิตยา Isoniazid, Rifampicin และ Pyrazinamide ผสมในตำรับเดียวกัน เพื่อให้การ รักษาได้ผลดียิ่งขึ้น แต่อย่างไรก็ดีก็ยังพบว่ามีความเกี่ยวข้องกับชีวประสิทธิผล (Bioavailability) ของ Rifampicin ในตำรับยาผสม(3)

ในปี ค.ศ.1989 Acocella ได้รายงานผลการศึกษาชีวประสิทธิผลของยา Rifampicin ในรูปยาเดี่ยว 4 บริษัท, ในรูปของยาผสม Rifampicin กับ Isoniazid 3 บริษัท และในรูปของ Rifampicin Isoniazid และ Pyrazinamide ผสมในตำรับเดียวกัน 4 บริษัท เปรียบเทียบกับการ ใช้ Isoniazid, Rifampicin และ Pyrazinamide ชนิดยาเดี่ยวผลิตจากบริษัทมาตรฐานของ ต่างประเทศ ยาที่นำมาทดสอบเป็นยาที่ผลิตในประเทศในเอเชีย (ยกเว้น Rifampicin ชนิดยา เดี่ยว 1 ตำรับ ผลิตจากประเทศในแอฟริกาเหนือ) พบว่าการดูดซึมของ Rifampicin ในตำรับ ยาเดี่ยวทั้ง 4 ตำรับ อยู่ในระดับที่น่าพอใจ แต่ 1 ใน 3 บริษัทของยาผสม Rifampicin กับ Isoniazid พบว่าระดับ Rifampicin ในซีรัมลดต่ำลงอย่างชัดเจน (ลดลงประมาณร้อยละ 50) เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาเดี่ยวที่ผลิตจากบริษัทมาตรฐาน และที่น่าสนใจคือการดูดซึมของ Rifampicin ของบริษัทที่ผลิตยาที่มี Rifampicin, Isoniazid และ Pyrazinamide ผสมในตำรับ เดียวกันทั้ง 4 บริษัท มีปริมาณของยาในซีรัมลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน(4) สาเหตุสำคัญที่มี ต่อการดูดซึมของ Rifampicin ได้แก่ ขนาดของอนุภาค (Particle size), ลักษณะผลึก (Crystalline Form) ของตัวยา Rifampicin, ขบวนการผลิตและส่วนประกอบอื่นๆ ที่ใช้ในการ ผลิต (Excipient) ถ้าไม่มีการควบคุมอย่างเข้มงวดอาจมีผลทำให้การดูดซึมของ Rifampicin

ลดลงได้(5) ปัญหาการดูดซึมยา Rifampicin ลดลงในตำรับยาผสม จึงเป็นปัญหาที่น่าเป็นห่วง เนื่องจากในการทำ Clinical Trial ในสหรัฐอเมริกาพบว่า หากระดับของ Rifampicin ลดต่ำกว่า 9 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม จะไม่มีฤทธิ์ในการรักษา(6) Dr.Fox ซึ่งเป็นผู้เชี่ยวชาญขององค์การอนามัยโลก ได้แสดงความคิดเห็นว่าการจะมีการตรวจชีวประสิทธิผลของ Rifampicin ในตำรับยาผสมทุกรุ่นผลิตก่อนจำหน่าย(3)

ในประเทศไทย ได้สั่งใช้ยาผสมทั้งรูปแบบ Isoniazid ผสมกับ Rifampicin และตำรับที่มียาผสมของ Isoniazid, Rifampicin และ Pyrazinamide ทั้งยาที่ผลิตในประเทศและที่สั่งเข้ามาจากต่างประเทศ โดยกรมควบคุมโรคติดต่อดำเนินการและจ่ายยาให้โรงพยาบาลต่างๆ ของรัฐ หากยาไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอ จะเป็นผลร้ายต่อทั้งผู้ป่วยวัณโรคเป็นรายบุคคล และต่อแผนงานควบคุมวัณโรคของประเทศไทยเป็นส่วนรวม โรงงานผลิตยาภายในประเทศยังขาดเทคโนโลยีการผลิตที่ทันสมัย รวมทั้งประสบการณ์ในการผลิต ทำให้การผลิตยาแต่ละรุ่นได้ปริมาณน้อย จึงต้องเพิ่มจำนวนครั้งที่ผลิต ทำให้การศึกษาชีวประสิทธิผลของยาผสมดังกล่าว ทุกรุ่นผลิตเป็นไปได้อย่างยาก และสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายอย่างมาก ดังนั้น การทดสอบการละลายตัว (dissolution test) สำหรับ Rifampicin ในตำรับยาผสม จึงอาจเป็นแนวทางหนึ่งที่จะแสดงถึงชีวประสิทธิผลของ Rifampicin ในขอบเขตที่จำกัดนี้ได้

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ทำการศึกษานำร่อง (pilot study) เกี่ยวกับการละลายตัวของ Rifampicin ในตำรับที่มี Rifampicin ผสมกับ Isoniazid ที่ผลิตจากบริษัทผลิตยาในประเทศ 2 รุ่นผลิต แต่เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีตำรายาเล่มใดกำหนดวิธีการและมาตรฐานยาผสมดังกล่าว จึงต้องอาศัยหลักการและมาตรฐานของ Rifampin Capsules ตาม USP XXII หากผลการทดลองพบว่า การละลายตัวของ Rifampin และ Isoniazid ผิดมาตรฐานทั้ง 2 รุ่นผลิต นอกจากนี้ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบชีวประสิทธิผลของ Rifampicin ในตำรับยาผสมที่มี Rifampicin, Isoniazide และ Pyrazinamide ผสมในเม็ดเดียวกัน ระหว่างตำรับที่ผลิตในโรงงานในประเทศ และบริษัทยาค้นแบบจากต่างประเทศ โดยศึกษาการละลายตัวของ Rifampicin ในตำรับยาทั้งสอง โดยอาศัยหลักการและมาตรฐานของ Rifampin Capsules ตาม USP XXII เช่นกัน พบว่ายาทั้งสองบริษัทมีการละลายตัวของ Rifampicin เข้ามาตรฐานและชีวประสิทธิผลของ Rifampicin ของยาทั้ง 2 ตำรับ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากข้อมูลดังกล่าว ในเบื้องต้นการศึกษาทดสอบการละลายตัวของ Rifampicin ในตำรับยาผสม จึงเป็นแนวทางที่จะใช้แทนการแสดงถึงชีวประสิทธิผลของ Rifampicin ได้ ในขณะเดียวกันควรมีการศึกษาหาวิธีทดสอบการละลายตัวของ Rifampicin ในตำรับยาผสมที่เหมาะสม เพื่อยืนยันว่าสามารถใช้วิธีทดสอบการละลายตัวแทนการทดสอบชีวประสิทธิผลสำหรับยา Rifampicin ในตำรับผสมได้อย่างเหมาะสมเช่นเดียวกับยาชนิดอื่นๆ การที่จะเลือกซื้อยากลับ Rifampicin จึงควรกำหนดให้มีการทดสอบ Dissolution หรือผลการศึกษา Bioavailability เป็นเครื่องบ่งชี้ถึงคุณภาพและประสิทธิภาพของยาคั่ว

## รายงานโดย

กองวิเคราะห์ยา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์  
เอกสารอ้างอิง

1. บัญญัติ ปรีชานนท์ และ สงคราม ทรัพย์เจริญ, การใช้ยาป้องกันวัณโรค, วารสารวัณโรค และโรคทรวงอก, 2532: 119-126.
2. บัญญัติ ปรีชานนท์ และ สมบุญ ฟองอักษร, วัณโรค (พิมพ์ครั้งที่ 2) สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์, 2524: 204-238.
3. Fox W., Drug combination and the bioavailability of rifampicin Tubercle, 1990: 71-245.
4. Acocella G, Human bioavailability studies, Bull IUATLE, 1989: 64: 38-40.
5. Geiter LJ, O'Brien RJ, Combs DL, Snides DE, United States Public Health Service tuberculosis therapy trial 21: preliminary results of an evaluation of a combination tablets of isoniazid rifampin and pyrazinamide, Tubercle Suppl 1987: 68: 41-46.
6. Long MW, Snider DR, Farer LS, US Public Health Service cooperation trial of three rifampicin - isoniazid regimens in treatment of pulmonary tuberculosis, Am Rev Respir Dis 1979: 119: 879-894.
7. สุรชนี เสวตศิลา, อากาศรณ ทองบุญรอด, ชีวประสิทธิผลของไรแฟมปีนในตำรับที่มีไรแฟมปีน, ไอโซไนอาซิด และไพราซิनाไมด์ ผสมในเม็ดเดียวกัน, เอกสารการประชุมทางวิชาการ ครั้งที่ 4 กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 12 - 13 ธันวาคม 2534: 47.

#####

### รายงานผลการเฝ้าระวังไข้หวัดใหญ่ในกรุงเทพมหานคร

ไข้หวัดใหญ่เป็นโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบหายใจ ซึ่งมีสาเหตุจากไวรัสไข้หวัดใหญ่ พบมีการระบาดทุกปีและพบได้ทั่วทุกภูมิภาคโลก การระบาดใหญ่เกิดจากความผันแปรในโครงสร้างระดับโมเลกุลภายในอนุภาคของไวรัส ดังนั้น การแยกเชื้อไวรัสจากผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง จึงเป็นกลวิธีหนึ่งในการเฝ้าระวังโรคและคัดลอกเชื้อที่แยกได้ใหม่ไปเป็นส่วนประกอบของวัคซีน ศูนย์ไข้หวัดใหญ่แห่งชาติ สถาบันวิจัยไวรัส กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ได้รวบรวมผลการแยกเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่จากผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและศูนย์บริการสาธารณสุข เขตกรุงเทพมหานคร ด้วยอาการของโรคระบบทางเดินหายใจส่วนบนอักเสบ (URI) ตั้งแต่ มกราคม 2526 ถึงกันยายน 2535 แยกเชื้อได้ทั้งหมด 480 สายพันธุ์ จากจำนวนตัวอย่างตรวจ 2,339 ราย ดังแสดงในตารางที่ 1 พบเป็นไวรัสไข้หวัดใหญ่ ชนิด เอ 318 สายพันธุ์ คิดเป็นร้อยละ 66.25 ของไวรัสไข้หวัดใหญ่ทั้งหมดที่แยกได้ และชนิด บี 162 สายพันธุ์ สามารถตรวจพบไวรัสไข้หวัดใหญ่ ชนิด เอ ได้ทุกปี แต่พบชนิด บี ได้ประปราย และเริ่มมีบทบาทสำคัญมากขึ้นในช่วงปี 2532 - 2534 (รูปที่ 1) เนื่องจากไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิด เอ มีการเปลี่ยนแปลงแอนติเจนมากกว่าชนิดอื่นๆ จึงทำให้สามารถแบ่งออกเป็นชนิดย่อย (subtype) ได้ จากผลการตรวจพิสูจน์เพื่อแยกชนิดย่อยของไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิด เอ พบเป็นชนิด เอ subtype H1N1 77 สายพันธุ์ ชนิด เอ subtype H3N2 203 สายพันธุ์ (ที่เหลือ 38 สายพันธุ์ ไม่ได้ตรวจแยกชนิดย่อย) พบไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิด เอ subtype H3N2 ได้เกือบทุกปีแต่ชนิด เอ subtype H1N1 นั้น ตรวจพบได้เป็นช่วงๆ โดยพบครั้งสุดท้ายเมื่อเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2532 ราวกลางเดือนสิงหาคม 2535 เริ่มตรวจพบไข้หวัดใหญ่ชนิด เอ subtype H1N1 ซึ่งคาดการณ์ว่าอาจทำให้เกิดการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่และมีอาการรุนแรงในกลุ่มประชากรที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสชนิดนี้ เพราะภูมิคุ้มกันต่อไวรัสไข้หวัดใหญ่เป็นภูมิคุ้มกันเฉพาะต่อชนิด (type), ชนิดย่อย (subtype) และ antigenic structure เท่านั้น จากการศึกษาฤดูกาลระบาดของไวรัสไข้หวัดใหญ่พบว่า สามารถแยกเชื้อไวรัสชนิดนี้ได้ตลอดทั้งปี แต่พบชุกชุมมากในระหว่างเดือนมิถุนายนถึงกันยายนซึ่งเป็นช่วงฤดูฝน (รูปที่ 2) ผู้ป่วยร้อยละ 83.5 ที่แยกเชื้อได้อยู่ในกลุ่มอายุ 0 - 14 ปี (ตารางที่ 2) คิดเป็นอัตราส่วน ชาย : หญิง เท่ากับ 1.1 : 1 ดังนั้น สรุปได้ว่าในช่วง 10 ปี (มกราคม 2526 - กันยายน 2535) ของการเฝ้าระวังโรคไข้หวัดใหญ่ในกรุงเทพมหานคร พบไวรัสไข้หวัดใหญ่ชุกชุมในช่วงเดือนมิถุนายนถึงกันยายน ซึ่งชนิด เอ เป็นตัวที่มีบทบาทสำคัญในการก่อให้เกิดโรคไข้หวัดใหญ่มากที่สุด

ตารางที่ 1 จำนวนชนิดของไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่แยกได้ในกรุงเทพมหานครในแต่ละปี

ระหว่างมกราคม 2526 ถึง กันยายน 2535

พ.ศ. (ม.ค.-ธ.ค.)	จำนวนเชื้อ/จำนวนตรวจ (%) (สายพันธุ์) (ราย)	ไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิด เอ			ไวรัส ไข้หวัดใหญ่ ชนิด บี
		ชนิดย่อย (subtype)		ไม่ได้แยก ชนิดย่อย	
		H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>		
2526	41/210 (19.5)	41	-	-	-
2527	42/133 (31.6)	-	37	-	5
2528	56/155 (36.1)	-	56	-	-
2529	14/48 (29.2)	-	-	13	1
2530	11/25 (44.0)	8	1	-	2
2531	7/83 (8.4)	2	4	-	1
2532	98/467 (21.0)	14	43	-	41
2533	20/258 (7.8)	-	5	-	15
2534	134/564 (23.8)	-	37	-	97
2535*	57/396 (14.4)	12	20	25	-
รวม	480/2339 (20.5)	77	203	38	162

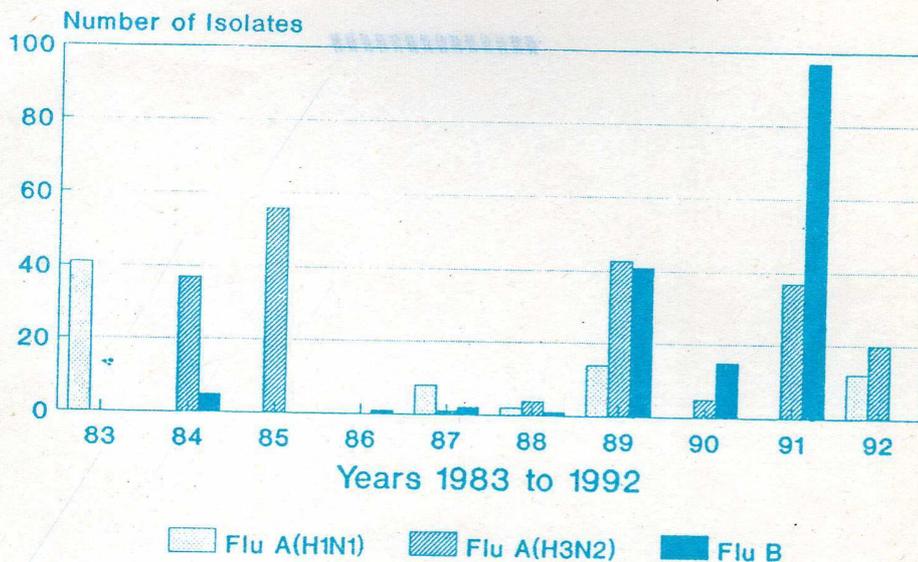
\* รายงานผลรวมตั้งแต่เดือนมกราคม - กันยายน 2535

ตารางที่ 2 การจำแนกจำนวนผู้ป่วยที่แยกเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ได้ตามกลุ่มอายุ

กลุ่มอายุ (ปี)	จำนวนผู้ป่วยที่แยกเชื้อได้ (%)	
	จำนวนผู้ป่วยที่แยกเชื้อได้ (ราย)	(%)
0 - 14	209	(43.6)
5 - 14	191	(39.9)
15 - 24	37	(7.7)
25 - 59	39	(8.2)
> 60	3	(0.6)

จำนวนผู้ป่วยที่แยกเชื้อได้ทั้งหมด 479 ราย

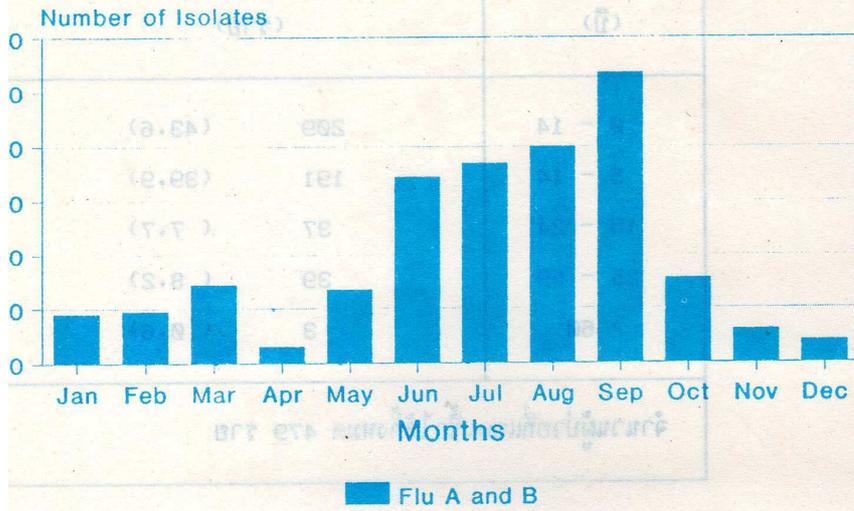
## Influenza Surveillance in Bangkok 1983-1992



Note: not show 13 and 25 unsubtype of influenza A in 1986 and 1992

Virus Research Institute

### Seasonality of Influenza Total number of virus isolates, by month, in Bangkok from Jan 1983-Sep 1992



โดย  
นายไพจิตร วราชาติ สถาบันวิจัยไวรัส กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

