

สำนักเลขาธิการคณะรัฐมนตรี
รับที่ 1855 คส.2
วันที่ 13 ส.ค. 2549 เวลา 13.50 น.

ส่ง 2/122.

13 ส.ค. 49

14.00 น.

ที่ สธ 0604.02/1209

กระทรวงสาธารณสุข

ถนนติวานนท์ จังหวัดนนทบุรี 11000

13 มีนาคม 2549

เรื่อง การศึกษาการดื้อยา Oseltamivir (Tamiflu) ของไวรัสไข้หวัดนก A/ H5N1 ในผู้ป่วย
ที่แยกได้ในประเทศไทย 2547-2548

เรียน เลขาธิการคณะรัฐมนตรี

จัดเข้าวาระ 14 ส.ค. 2549

- สิ่งที่ส่งมาด้วย
1. สรุปผลการศึกษาการดื้อยา Oseltamivir (Tamiflu) ของไวรัสไข้หวัดนก A/H5N1 ในผู้ป่วยที่แยกได้ในประเทศไทย 2547-2548 จำนวน 70 ชุด
 2. โครงการศึกษาการดื้อยา Oseltamivir (Tamiflu) ของไวรัสไข้หวัดนก A/H5N1 ในผู้ป่วยที่แยกได้ในประเทศไทย 2547-2548 จำนวน 70 ชุด

สืบเนื่องจากการระบาดของโรคไข้หวัดนกในประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก ซึ่งได้มีการรักษาผู้ป่วยโดยให้ยา Oseltamivir หรือ tamiflu ทันทีเมื่อผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเพื่อช่วยลดอัตราการตาย แต่เมื่อเดือนตุลาคม 2548 มีรายงานจากคณะผู้วิจัยของมหาวิทยาลัยโตเกียวและวิสคอนซินพบเชื้อไข้หวัดนก H5N1 ที่แยกได้จากเด็กหญิงชาวเวียดนามมีการดื้อยาต่อ Oseltamivir ทำให้เกรงว่าเชื้อไข้หวัดนกจะมีการกลายพันธุ์และดื้อยามากขึ้น

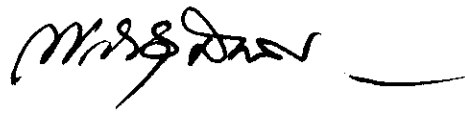
กระทรวงสาธารณสุข โดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ จึงได้ศึกษาวิจัยการดื้อยาของเชื้อไข้หวัดนก โดยได้นำเชื้อไข้หวัดนกที่แยกได้จากผู้ป่วยในประเทศไทยจำนวน 10 สายพันธุ์มาศึกษาการดื้อยาต่อ Oseltamivir ที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมโดยวิธี Microneutralization และ Enzyme linked immunosorbent assay ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานและพัฒนาโดย Dr. Robert G. Webster และคณะจากมหาวิทยาลัยเทนเนสซี สหรัฐอเมริกา

/ซึ่งผลการศึกษา...

ซึ่งผลการศึกษาไม่พบการดื้อยาของเชื้อไข้หวัดนก A/H5N1 กับยา Osetamivir หรือ Tamiflu
ที่ได้รับจากองค์การเภสัชกรรม รายละเอียดตามเอกสารที่ส่งมาด้วย 1 และ 2

จึงเรียนมาเพื่อโปรดทราบ และพิจารณาเสนอคณะรัฐมนตรีในวาระเพื่อทราบ
ต่อไปด้วย จะเป็นพระคุณ

ขอแสดงความนับถือ

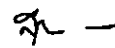


(นายพินิจ จารุสมบัติ)

รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข

พท. 3/4
ค.ม. ได้นำเสนอคณะรัฐมนตรี
เมื่อวันที่ 14 ส.ค. 2549
(ทราบเพื่อเป็นข้อมูล)

จัดอยู่ในประเภทเรื่องทราบเพื่อเป็นข้อมูล



(นายสุรัช กุประเสริฐ)

รองเลขาธิการคณะรัฐมนตรี ปฏิบัติราชการแทน
เลขาธิการคณะรัฐมนตรี

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

โทร. 0 2951 0000 ต่อ 98462

โทรสาร 0 2589 9868

**การศึกษาการดื้อยา Oseltamivir (Tamiflu) ของไวรัสไข้หวัดนก A/ H5N1
ในผู้ป่วยที่แยกได้ในประเทศไทย 2547-2548**

นพ.ไพจิตร วราจิต
อธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ในประเทศไทย ได้เกิดการระบาดของไข้หวัดนกในคน ระหว่างปี 2547 - 2548 พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจยืนยันว่าเป็นไข้หวัดนก ทั้งสิ้น 22 ราย และมีผู้ป่วยเสียชีวิต 17 ราย ศูนย์ไข้หวัดใหญ่แห่งชาติ (National Influenza Center) กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ทำการแยกเชื้อไวรัสไข้หวัดนกจากผู้ป่วยทั้งหมด 20 ราย ได้เชื้อไวรัสไข้หวัดนกในผู้ป่วยคนไทย จำนวน 10 สายพันธุ์

ปัจจุบันมีผู้ป่วยไข้หวัดนกทั่วโลก 173 ราย เสียชีวิต 93 ราย ซึ่งมีอัตราการตายสูงการรักษาผู้ป่วยไข้หวัดนกในปัจจุบันโดยให้ยา Oseltamivir หรือ tamiflu ทันทีเมื่อผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจะช่วยลดอัตราการตายได้ แต่เมื่อเดือนตุลาคม 2548 มีรายงานจากคณะผู้วิจัยของมหาวิทยาลัยโตเกียวและวิสคอนซินพบเชื้อไข้หวัดนก H5N1 ที่แยกได้จากเด็กหญิงชาวเวียดนามมีการดื้อยาต่อ Oseltamivir ทำให้ประชาชนทั่วโลกหวาดกลัวว่าเชื้อ ไข้หวัดนก จะมีการกลายพันธุ์และดื้อยามากขึ้น

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์เล็งเห็นความสำคัญของการศึกษาวิจัยการดื้อยาของเชื้อไข้หวัดนกได้นำเชื้อไข้หวัดนกที่แยกได้จากผู้ป่วยในประเทศไทยจำนวน 10 สายพันธุ์มาศึกษาการดื้อยาต่อ Oseltamivir ที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมโดยใช้วิธี Microneutralization และ Enzyme linked immunosorbent assay ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานและพัฒนาโดย Dr. Robert G. Webster และคณะจากมหาวิทยาลัยเทนเนสซี สหรัฐอเมริกา

ผลการศึกษา

ความเข้มข้นของยาที่ลดปริมาณเชื้อไวรัสไข้หวัดนกได้ 50% (EC 50) อยู่ในช่วงตั้งแต่ 3.48 ถึง 32 μM ซึ่งน้อยกว่าเชื้อไข้หวัดใหญ่ของคนที่แยกได้ในประเทศไทย คือสายพันธุ์ A/New Caledonia/20/99 (H1N1) มีค่า EC 50 = 44.32 μM และ A/California/7/2004 (H3N2) มีค่า EC 50 = 12.52 ที่ใช้เป็นไวรัสควบคุมในการทดสอบ

สรุป

- ไม่พบการดื้อยาของเชื้อไข้หวัดนก A/H5N1 กับยา Oseltamivir หรือ Tamiflu ที่ได้รับจากองค์การเภสัชกรรม

แบบเสนอโครงการวิจัย (Project)

ประกอบการของบประมาณเพื่อการวิจัย ประจำปีงบประมาณ พ.ศ.2549

ลักษณะโครงการวิจัย

สอดคล้องกับยุทธศาสตร์การพัฒนาสังคม การแก้ไขปัญหาความยากจนและยกระดับคุณภาพชีวิต

ส่วน ก : สารสำคัญของโครงการวิจัย (Project)

1. ชื่อโครงการ

การศึกษาการดื้อยา Oseltamivir (Tamiflu) ต่อไวรัสไข้หวัดนก
A/H5N1 ในผู้ป่วยที่แยกได้ในประเทศไทย (2547-2548)

2. หน่วยงานที่รับผิดชอบและที่อยู่

สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
88/7 ซอยโรงพยาบาลบาราศนราคร ถนนติวานนท์
อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000

3. คณะผู้วิจัย

3.1 หัวหน้าโครงการ

นายแพทย์ไพจิตร วราชิด

3.2 ผู้ร่วมวิจัย

3.2.1 นางปราณี ธวัชสุภา

3.2.2 นายวัฒนา อุ้วณิชย์

3.2.3 นางสาวมาลินี จิตตกานต์พิชัย

3.2.4 นางสาวสุนทรียา วัชรเจริญ

3.3 ที่ปรึกษาโครงการ

3.3.1 นายแพทย์พงศ์พันธ์ วงศ์มณี

3.3.2 นายแพทย์ปฐม สวรรค์ปัญญาเลิศ

4. ประเภทของการวิจัย

การวิจัยประยุกต์

5. สาขาวิชาการและกลุ่มวิชาการที่ทำการวิจัย

วิทยาศาสตร์การแพทย์

6. คำสำคัญ (Keywords) ของโครงการวิจัย

Oseltamivir , avian influenza virus

7. ความสำคัญ และที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย และการทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้อง (Reviewed Literature)

ปี 2547 เป็นครั้งแรกที่ประเทศไทยมีการระบาดของไข้หวัดนกในคน ซึ่งผลการตรวจยืนยัน H5N1 จำนวนทั้งสิ้น 17 ราย เสียชีวิต 12 ราย ปี 2548 มีการระบาดไข้หวัดนกในคนเกิดขึ้นอีก พบผู้ป่วยได้รับการตรวจยืนยันไข้หวัดนก H5N1 เป็นจำนวนทั้งสิ้น 5 ราย เสียชีวิต 2 ราย จากการระบาดปี 2547-2548 พบจำนวนผู้ป่วยไข้หวัดนก H5N1 รวมทั้งสิ้น 22 ราย เสียชีวิต 17 ราย ศูนย์ไข้หวัดใหญ่แห่งชาติ (National Influenza Center) กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ทำการแยกเชื้อผู้ป่วยไข้หวัดนก H5N1 จากจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 20 ราย สามารถแยกเชื้อผู้ป่วยในปี 2547 จำนวน 9 ราย และ 2548 อีก 1 ราย

ปัจจุบันมีผู้ป่วยไข้หวัดนกทั่วโลก 173 ราย เสียชีวิต 93 ราย ซึ่งมีอัตราการตายสูง การรักษาผู้ป่วยไข้หวัดนกในปัจจุบันโดยให้ยา Oseltamivir หรือ tamiflu ทันทีเมื่อผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล จะช่วยลดอัตราการตายได้แต่เมื่อเดือนตุลาคม 2548 มีรายงานจากคณะผู้วิจัยของมหาวิทยาลัยโคเกียและวิสคอนซิน พบเชื้อไข้หวัดนก H5N1 ที่แยกได้จากเด็กหญิงชาวเวียดนาม มีการดื้อยาต่อ Oseltamivir ทำให้ประชาชนทั่วโลกหวาดกลัวว่าเชื้อไข้หวัดนกจะมีการกลายพันธุ์และคือยามากขึ้น

การวิจัยครั้งนี้ได้นำเชื้อไข้หวัดนกที่แยกได้จากผู้ป่วยในประเทศไทยจำนวน 10 สายพันธุ์ มาศึกษาการดื้อยาต่อ Oseltamivir ที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมโดยใช้วิธี Microneutralization และ Enzyme linked immunosorbent assay ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานและพัฒนาโดย Dr.Robert G. Webster และคณะจากมหาวิทยาลัยเทนเนสซี สหรัฐอเมริกา⁽¹⁾

7. วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

7.1 เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา Oseltamivir ที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมต่อเชื้อไข้หวัดนก A/H5N1 ที่แยกได้ในประเทศไทย

7.2 เพื่อศึกษาการดื้อยา Oseltamivir ของไวรัสไข้หวัดนก A/H5N1

8. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ และหน่วยงานที่นำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์

ข้อมูลจากการศึกษาจะนำมาใช้ประโยชน์ในการป้องกันและควบคุมการระบาดของไข้หวัดนก

9. เอกสารอ้างอิง (Reference) ของโครงการวิจัย

1. Govorkova, E.A., Leneva, I.A., Goloubeva, O.G., Bush, K., Webster, R.G. 2001. Comparison of efficacies of RWJ-270201, zanamivir, and oseltamivir against H5N1, H9N2 and other avian influenza viruses. Antimicrob. Agents Chemother. 45(10), 2723-2732.

2. Puthavathanna, P., Auewarakul, P., Charoenying, P.C., Sangsiriwut, K., Pooruk, P., Boonnak, K., Khanyok, R., Thawatsupha, P., Kijphati, R., Sawanpanyalert, P. 2005 Molecular characterization of the complete genome of human influenza H5N1 virus isolates from Thailand. *Journal of General Virology*. 86, 423-433.

10. ระเบียบวิธีวิจัย

- 10.1 เตรียมเชื้อไขหวัดนกให้มีความเข้มข้น 100 TCID₅₀
- 10.2 นำเชื้อไขหวัดนกความเข้มข้น 100 TCID₅₀ ปริมาณ 50 ไมโครลิตร ผสมกับยา oseltamivir ที่ความเข้มข้นตั้งแต่ 1 ถึง 256 ไมโครโมลาร์ (μM) ปริมาณ 50 ไมโครลิตร
- 10.3 หยดส่วนผสมของยาและเชื้อลงในเซลล์ MDCK ที่เลี้ยงใน 96 well plate บ่มใน CO₂ incubator 37°C นาน 1 ชม.
- 10.4 ถ้างส่วนผสมของยาและเชื้อ หยดอาหารเลี้ยงเชื้อที่มียา oseltamivir ที่ความเข้มข้นตั้งแต่ 1 ถึง 256 ไมโครโมลาร์ (μM) ปริมาณ 100 ไมโครลิตร บ่มใน CO₂ incubator 37°C นาน 18 ชม.
- 10.5 ถ้างอาหารเลี้ยงเชื้อและยาทิ้งไป เติม 80% acetone ทิ้งที่อุณหภูมิห้อง 15 นาที
- 10.6 เติม specific MAb ต่อ nucleoprotein ของเชื้อไขหวัดนก บ่มที่อุณหภูมิห้อง 1 ชม.
- 10.7 ถ้าง 3 ครั้ง เติม anti-mouse conjugate HRP บ่มที่อุณหภูมิห้อง 1 ชม.
- 10.8 ถ้าง 3 ครั้ง เติม substrate OPD บ่มที่อุณหภูมิห้อง 10-15 นาที
- 10.9 อ่านค่า OD ที่ 490 nm
- 10.10 คำนวณหาค่า 50% effective concentration (EC₅₀)

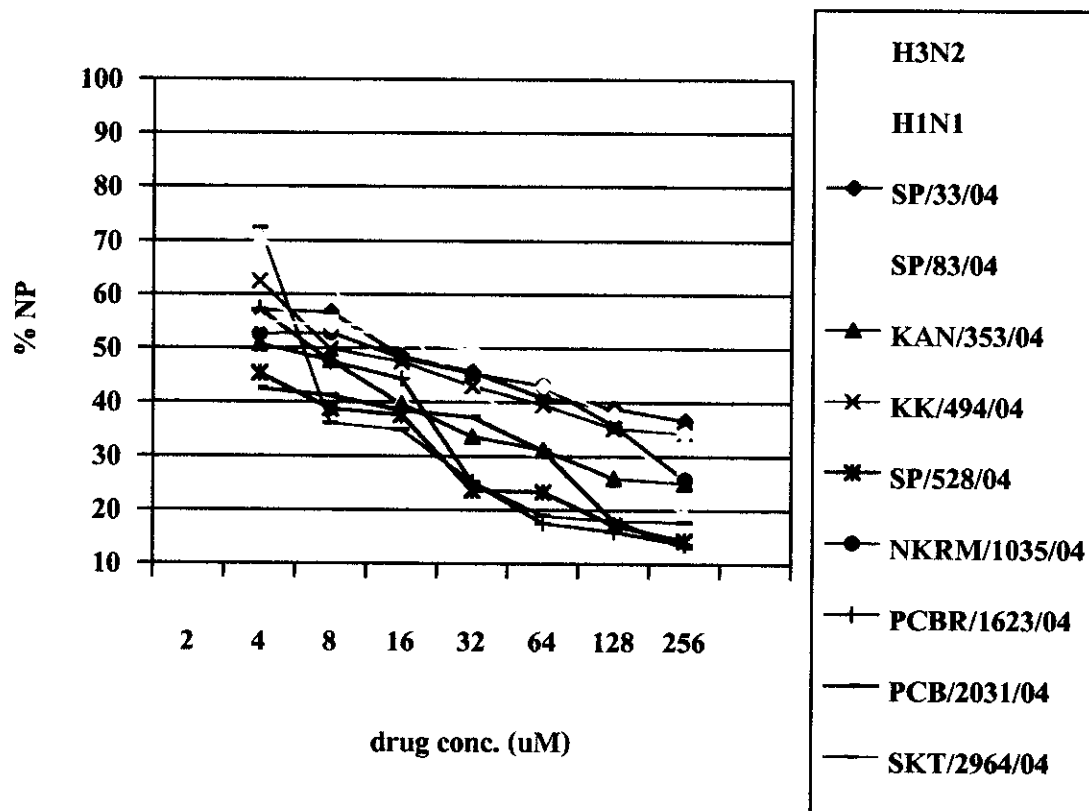
11. ระยะเวลาที่ทำการวิจัย

1-28 กุมภาพันธ์ 2549

12. งบประมาณ

- 12.1 ค่าวัสดุวิทยาศาสตร์ 300,000 บาท
- 12.2 ค่าตอบแทน 30,000 บาท

กราฟที่ 1 แสดงความเข้มข้นของยาที่มีผลต่อปริมาณ nucleoprotein ของเชื้อไข้หวัดนก



กราฟแสดงให้เห็นว่าเชื้อไวรัสไข้หวัดนก A/H5N1 ที่แยกได้จากผู้ป่วยทั้ง 10 ราย มีความไวต่อยา Oseltamivir (Tamiflu) ยาที่สามารถลดปริมาณไวรัสได้สูงสุด 80% ที่ความเข้มข้นของยา 256 ไมโครโมลาร์(uM)

หมายเหตุ จากการทดสอบพบว่าไม่สามารถใช้ความเข้มข้นของยามากกว่า 256 uM เพราะเป็นพิษต่อ MDCK cell

สรุปผลการศึกษาเชื้อไข้หวัดนก A/H5N1 ที่แยกได้จากผู้ป่วยในประเทศไทยทั้ง 10 สายพันธุ์มีความไวต่อยา Oseltamivir (Tamiflu) ที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม

หัวหน้าโครงการ

ผลการศึกษา

ตารางที่ 1 แสดงความเข้มข้นของยาที่ลดปริมาณไวรัสไข้หวัดนกได้ 50% (EC 50)

No.	Human H5N1 Confirmed cases	NIH Isolate	Oseltamivir sensitivity test	
			EC 50 (μ M)	result
1	SP/33/04	+		
2	SP/83/04	+		
3	KAN/353/04	+		
4	KAN/494/04	+		
5	SP/528/04	+		
6	NKRM/1035/04	+		
7	PCBR/1623/04	+		
8	PCB/2031/04	+		
9	SKT/2964/04	+		
10	NKNY/3698/05	+		

ตารางที่ 1 แสดงความเข้มข้นของยาที่ลดปริมาณเชื้อไวรัสไข้หวัดนกทั้ง 10 สายพันธุ์ที่ 50% (EC 50) อยู่ในช่วงตั้งแต่ 3.48 ถึง 32 μ M ซึ่งน้อยกว่าเชื้อไข้หวัดใหญ่ของคนที่ยกได้ในประเทศไทย คือ สายพันธุ์ A/New Caledonia/20/99 (H1N1) มีค่า EC 50 = 44.32 μ M และ A/California/7/2004 (H3N2) มีค่า EC 50 = 12.52 ที่ใช้เป็นไวรัสควบคุมในการทดสอบ