

Treatment of Tuberculosis from WHO guidelines 2010

นพ.พรอนันต์ โคมทอง¹, ศ.พญ.วิภา รัชชพิชิตกุล², รศ.นพ.วัชรာ บุญสวัสดิ์²

¹แพทย์ประจำบ้าน, ²สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและเวชบำบัดวิกฤต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

แนวทางการรักษาวัณโรคของ WHO 2010 ซึ่งพิมพ์ขึ้นเป็นครั้งที่ 4 มีข้อเสนอแนะหลายอย่างที่แนะนำให้ปฏิบัติตามหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีอยู่ในปัจจุบัน การตีพิมพ์นี้ได้ปรับปรุงจากครั้งที่ 3 ซึ่งตีพิมพ์ในปี 2003 เป้าหมายเพื่อหยุดยั้งวัณโรคให้ได้ในปี 2050 เนื้อหาในหนังสือดังกล่าว จะกล่าวถึงหลักการรักษาวัณโรคในผู้ใหญ่ โดยครอบคลุมถึงรายละเอียดดังต่อไปนี้

- Case definition
- Standard treatment regimens
- Monitoring during treatment
- Co-management of HIV and active TB case
- Supervision and patient support
- Treatment of drug-resistant tuberculosis
- Treatment of extrapulmonary TB and TB in special situations

Case definition

คำนิยามหรือคำจำกัดความ

TB suspected case: productive cough > 2 weeks and other respiratory symptoms (shortness of breath, chest pain, hemoptysis) and/or consti-

tutional symptoms (loss of appetite, weight loss, fever, night

Case of TB: definite case of TB and decided to treat

Definite case of TB: one or more sputum smear positive AFB or M.tuberculosis identified from clinical specimen, either by culture or molecular line probe assay

Pulmonary TB (PTB): TB involving lung parenchyma or patient with both pulmonary and extrapulmonary TB

Extrapulmonary TB (EPTB): TB involving organs other than lung parenchyma, e.g. pleura, lymph nodes, abdomen, genitourinary tract, skin, joints and bone, meninges

Smear positive case: only one sputum specimen smear positive AFB

Smear negative case: 2 specimens are smear negative AFB (at least one early-morning specimen) in a well functional external quality assurance (EQA) system

Smear not done: pulmonary TB cases without smear results

Registration group: new or previously treated patients, in previously treated patients considered outcome of most recent TB treatment as table 1 (No TB treatment category I – IV)

Table 1 TB registration group by outcome of most recent TB treatment

Registration group (any site of disease)		Bacteriology ^a	Outcome of most recent prior treatment (defined in Table 4.1)
New		+ or –	–
Previously treated	Relapse	+	Cured
			Treatment completed
	Failure	+	Treatment failed
	Default	+	Defaulted
Transfer in: A patient who has been transferred from another TB register to continue treatment		+ or –	Still on treatment
Other		+ or –	All cases that do not fit the above definitions, such as patients • for whom it is not known whether they have been previously treated; • who were previously treated but with unknown outcome of that previous treatment^b (3, 8); and/or • who have returned to treatment with smear-negative PTB or bacteriologically negative EPTB^b (3)

^a + indicates positive smear, culture or other newer means of identifying *M. tuberculosis*
– indicates that any specimens tested were negative.
^b Defined as “other retreatment” in other WHO documents cited above.

HIV status: TB register include date of HIV testing, starting co-trimoxazole, and starting ART

Standard treatment regimens

เป้าหมายในการรักษาวัณโรคเพื่อให้ผู้ป่วยหายจากวัณโรคและมีคุณภาพชีวิตเหมือนคนปกติ

ผู้ป่วยไม่กลับมาเป็นวัณโรคซ้ำ ผู้ป่วยไม่เสียชีวิตจากวัณโรค ลดการแพร่เชื้อวัณโรค ป้องกันการเกิดวัณโรคดื้อยาและป้องกันการแพร่เชื้อวัณโรคดื้อยา
ขนาดยารักษาวัณโรคให้คำนวณตามน้ำหนักตัว ดังตารางที่ 2 โดยการให้ยาในรูปแบบ fixed-dose combinations (FDCs) จะช่วยป้องกันการเลือกريبะทานยาเองบางชนิด ซึ่งจะทำให้เกิดปัญหาการดื้อยาตามมา

Table 2 Recommended doses of first-line antituberculosis drugs for adults

Drug	Recommended dose			
	Daily		3 times per week	
	Dose and range (mg/kg body weight)	Maximum (mg)	Dose and range (mg/kg body weight)	Daily maximum (mg)
Isoniazid	5 (4–6)	300	10 (8–12)	900
Rifampicin	10 (8–12)	600	10 (8–12)	600
Pyrazinamide	25 (20–30)	–	35 (30–40)	–
Ethambutol	15 (15–20)	–	30 (25–35)	–
Streptomycin ^a	15 (12–18)		15 (12–18)	1000

^a Patients aged over 60 years may not be able to tolerate more than 500–750 mg daily, so some guidelines recommend reduction of the dose to 10 mg/kg per day in patients in this age group (2). Patients weighing less than 50 kg may not tolerate doses above 500–750 mg daily (WHO Model Formulary 2008, www.who.int/selection_medicines/list/en/).

New patients

ผู้ป่วยใหม่ให้ถือว่าไวต่อยาต้านวัณโรค ยกเว้น ผู้ที่อยู่ในพื้นที่ที่มีความชุกของวัณโรคคือต่อ isoniazid สูงในผู้ป่วยรายใหม่ หรือมีประวัติสัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคคือยา

ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับยาต้านวัณโรคที่มี rifampicin อยู่ตลอดระยะเวลา 6 เดือนของการรักษา โดยให้ 2HRZE/4HR ไม่ควรให้การรักษาด้วย 2HRZE/6HE เนื่องจากมีอัตราตายและอัตรากลับเป็นซ้ำสูง สูตรการรักษา 2HRZE/4HR นี้สามารถใช้ได้กับ extrapulmonary TB ยกเว้นวัณโรคเยื่อหุ้มสมอง วัณโรคกระดูกและข้อ ซึ่งผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้ยานานขึ้น นอกจากนั้นในผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มสมองแนะนำให้ streptomycin แทน ethambutol จากข้อแนะนำดังกล่าวจะเห็นว่าไม่มีการให้ยา 2HRZ/4HR (CAT III) ตาม guideline เดิม นั่นคือผู้ป่วยทุกรายแนะนำให้ 2HRZE/4HR

การบริหารยาให้คำนวณขนาดยาให้เหมาะสมกับน้ำหนักตัวของผู้ป่วยและถ้าเป็นไปได้แนะนำให้ผู้ป่วยทุกรายรับประทานยาทุกวันตลอดระยะเวลาของการรักษา ในกรณีที่ต้องการให้ยาเป็นบางวัน แนะนำว่าควรให้ยาทุกวันในช่วง intensive

phase แล้วในช่วง continuation phase จึงพิจารณาให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ คือ 2HRZE/4(HR)₃ โดยแต่ละครั้งผู้ป่วยต้องได้รับยาภายใต้การสังเกตตรง (directly observed) ถ้าหากต้องการให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ทั้งช่วง intensive และ continuation phase คือ 2(HRZE)₃/4(HR)₃ ผู้ป่วยรายนั้นต้องไม่ได้อยู่ร่วมกับผู้ป่วย HIV หรืออยู่ในพื้นที่ที่มีความชุกของ HIV สูง และผู้ป่วยต้องได้รับยาภายใต้การสังเกตตรงทุกครั้ง ไม่ควรให้ยา 2 ครั้งต่อสัปดาห์ไม่ว่าจะเป็นช่วง intensive หรือ continuation phase เนื่องจากหากผู้ป่วยล้มรับประทานยาไปหนึ่งครั้งในสัปดาห์นั้น ก็เท่ากับว่าผู้ป่วยได้รับยาเพียงครั้งเดียวของขนาดที่ควรจะได้

ดังนั้นผู้ป่วย HIV หรือผู้ป่วยที่อยู่ในพื้นที่ที่มีความชุกของ HIV สูง ก็มีความชุกของ HIV ในหญิงตั้งครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1 หรือมีความชุกของ HIV ในผู้ป่วยวัณโรคมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 ควรบริหารยาต้านวัณโรคโดยให้รับประทานยาทุกวัน หรือรับประทานยาทุกวันอย่างน้อยในช่วง intensive phase ส่วนระยะเวลาในการรักษาผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำให้ยานานขึ้นในผู้ป่วย HIV

ในที่ที่มีความชุกของวัณโรคคือยา isonia-
zid สูงในผู้ป่วยใหม่ แนะนำให้ 2HRZE/4HRE และ
แนะนำให้ยาทุกวัน ไม่ควรให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์
ไม่ว่าจะเป็นช่วง intensive หรือ continuation phase
ซึ่งข้อมูลปัจจุบันทั่วโลกพบว่า โดยเฉลี่ยพบผู้ป่วย
วัณโรครายใหม่คือยา isoniazid ร้อยละ 7.4

Previously treated patients

จากรายงานทั่วโลกพบผู้ป่วยที่เคยได้รับ
การรักษามาก่อนร้อยละ 13 ของผู้ป่วยวัณโรค ในผู้
ป่วยกลุ่มนี้จะพบ MDR-TB ร้อยละ 15 ซึ่งสูงถึง 5
เท่าเมื่อเทียบกับการพบ MDR-TB ในผู้ป่วยวัณโรค
รายใหม่ (พบ MDR-TB ในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ร้อย
ละ 3) จากการสำรวจขององค์การอนามัยโลกใน 10
ประเทศ พบว่าในผู้ป่วยที่เคยรักษามาก่อน ถ้าเป็น
ผู้ป่วยที่ขาดการรักษา (default) หรือกลับเป็นซ้ำ
(relapse) จะพบ MDR-TB ร้อยละ 32 แต่ถ้าเป็นผู้
ป่วยที่รักษาล้มเหลว (Failure) จะพบ MDR-TB ถึง
ร้อยละ 49 และถ้าสูตรการรักษามี rifampicin ตลอด
6 เดือนของการรักษาแล้วเกิดรักษาล้มเหลว ยังมี
โอกาสพบ MDR-TB สูงถึงร้อยละ 50 ถึง 94

ผู้ป่วยทุกรายต้องส่งเสมหะเพาะเชื้อ (drug
susceptibility testing, DST) ก่อนให้การรักษา
ครั้งใหม่ โดยการเพาะเชื้อขึ้นกับความสามารถ
ของห้องปฏิบัติการในประเทศนั้น ๆ โดยอาจใช้
rapid molecular-based DST (line probe assays) ซึ่ง
สามารถบอกได้ว่าเชื้อคือต่อ rifampicin/isoniazid หรือ
ไม่ภายใน 1 ถึง 2 วัน หรืออาจจะใช้ conventional
DST ซึ่งสามารถบอกผลได้ภายในสัปดาห์ (ประมาณ
10 วัน) ถ้าใช้ liquid media หรือบอกผลได้ภายใน
เดือน (ประมาณ 28 ถึง 42 วัน) ถ้าใช้ solid media
ในประเทศที่ใช้ conventional DST ซึ่งมักจะทราบ
ผลค่อนข้างช้า จึงควรพิจารณาให้การรักษาผู้ป่วย
ด้วย empirical regimen ขณะที่รอผล DST

ดังนั้นผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน
ถ้าเป็นผู้ป่วยที่รักษาล้มเหลว (failure) ควรให้
empirical MDR regimen แต่ถ้าเป็นผู้ป่วยที่ขาด
การรักษา (default) หรือกลับเป็นซ้ำ (relapse) อาจ
ให้การรักษาด้วย regimen ที่มี first-line drugs คือ
2HRZES/1HRZE/5HRE ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษา
มาก่อน ควรได้รับการติดตามการรักษาภายใต้การ
สังเกตตรงทุกราย

การเพาะเชื้อนอกจากแนะนำให้ทำในผู้
ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนทุกราย ยังแนะนำให้
ให้ทำในผู้ป่วยที่อยู่ร่วมกับผู้ป่วย HIV ที่ป่วยเป็น
วัณโรค โดยเฉพาะในที่ที่มีความชุกของ MDR-TB
สูง และในบางที่ยังแนะนำให้ทำ DST ใน HIV-
infected TB ที่มี CD4 counts ต่ำกว่า 200 เซลล์/
ลูกบาศก์มิลลิเมตร ส่วนในระหว่างการรักษาผู้ป่วย
ทุกรายไม่ว่า new หรือ previously treated cases ที่
มี sputum smear positive AFB หลังจากสิ้นสุด
intensive phase ให้ตรวจซ้ำอีกหนึ่งเดือน ถ้าหาก
ยัง smear positive AFB แนะนำให้ส่ง DST เพื่อให้
ได้ผลเพาะเชื้อก่อนเดือนที่ 5 ของการรักษา ทำให้
สามารถปรับเปลี่ยนการรักษาได้เร็วขึ้น

Monitoring during treatment

ตรวจเสมหะ AFB staining ทุกรายหลังสิ้น
สุด intensive treatment ดังนั้นถ้าเป็นผู้ป่วยใหม่เมื่อ
ได้รับการรักษาไป 2 เดือน ให้ตรวจเสมหะ ถ้า smear
positive AFB ให้ตรวจซ้ำที่เดือนที่ 3 ถ้าหากยัง
smear positive AFB แนะนำให้ส่ง DST ถ้าผลออก
มาเป็น MDR-TB ถือว่าเป็น treatment failure ในผู้
ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนและได้รับ regimen
8 เดือน (2HRZES/1HRZE/5HRE) ได้รับการรักษา
ไป 3 เดือน ให้ตรวจเสมหะ ถ้า smear positive AFB
ให้ส่ง DST ถ้าผลออกมาเป็น MDR-TB ถือว่าเป็น
treatment failure

ดังนั้นผู้ป่วยรายใหม่ โดยทั่วไป จะติดตาม sputum smear AFB ที่ เดือนที่ 2, 5 และ 6 ถ้าเดือนที่ 2 sputum smear positive AFB ให้ตรวจซ้ำที่เดือนที่ 3 ถ้าได้ผลบวกให้ส่ง DST ส่วนเดือนที่ 5 และ 6 ถ้า sputum smear positive AFB ให้ส่ง DST

ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาก่อนและได้ รับ regimen 8 เดือน (2HRZES/1HRZE/5HRE) จะ ติดตาม sputum smear AFB ที่ เดือนที่ 3, 5 และ 8 ถ้า เดือนที่ 3 sputum smear positive AFB ให้ส่ง DST ส่วนเดือนที่ 5 และ 8 ถ้า sputum smear positive AFB ให้ส่ง DST

การเก็บเสมหะส่งตรวจนั้น ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องหยุดยาต้านวัณโรคและเมื่อได้เสมหะแล้วให้ส่งตรวจทันที แต่ถ้าไม่สามารถส่งตรวจได้ทันที ให้เก็บไว้ในตู้เย็น

การตรวจเสมหะหลังสิ้นสุด intensive treatment แล้วได้ผล positive AFB ไม่ได้บ่งชี้ว่าผู้ป่วยรายนั้นจะเกิด relapse, failure หรือ pretreatment isoniazid resistance อย่างไรก็ตามผลตรวจดังกล่าวจะกระตุ้นให้แพทย์กลับไปติดตามประเมินการรักษาผู้ป่วยให้ดียิ่งขึ้น ซึ่งการตรวจเสมหะหลังสิ้นสุด intensive treatment แล้วได้ผล positive AFB อาจเป็นไปได้หลายกรณีดังต่อไปนี้

- การรักษาในช่วง intensive phase ผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ และได้รับการติดตามการรักษาไม่ดี

- ยาต้านวัณโรคไม่ได้คุณภาพ
- ขนาดยาต้านวัณโรคได้ต่ำกว่ามาตรฐานที่กำหนด

- การตอบสนองต่อการรักษาช้าเนื่องจากมีโพรงฝีขนาดใหญ่ (extensive cavitation) ทำให้มีเชื้อปริมาณมากก่อนการรักษา

- มีโรคประจำตัวซึ่งมีผลทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสดำรงยาไม่สม่ำเสมอหรือตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี

- ติดเชื้อ MDR-TB ซึ่งไม่ตอบสนองต่อ first-line treatment

- smear positive AFB ที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์เป็นเชื้อไม่มีชีวิต

ดังนั้นในผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับการรักษาด้วย regimen ที่มี rifampicin ตลอด 6 เดือน หากผลการตรวจเสมหะหลังสิ้นสุด intensive treatment แล้วได้ผล positive AFB ใน guideline ใหม่ไม่แนะนำให้ extension ช่วง intensive phase ออกไป แต่แนะนำให้กลับไปประเมินว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ได้คุณภาพและรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอหรือไม่ และให้การแก้ไขทันทีเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ถูกต้อง นอกจากนี้ยังแนะนำให้ติดตามเสมหะผู้ป่วยซ้ำในเดือนที่ 3 ถ้ายังได้ผล positive AFB ให้ส่งเสมหะเพาะเชื้อ เพราะอาจเป็น MDR-TB นอกจากติดตามอาการทางคลินิก การย้อมเสมหะ AFB แล้ว การติดตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยจะช่วยบอกว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่

การทำ cohort analysis of treatment outcomes ซึ่งโดยทั่วไปจะทำทุก 3 เดือน โดยเฉพาะการประเมินผลการรักษาของ new pulmonary smear-positive patients จะถือว่าเป็นตัวบ่งชี้สำคัญของคุณภาพของการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค (programme quality) จำกัความของผลการรักษาดังตารางที่ 3 ซึ่งการประเมินผลการรักษาว่า cure นอกจากจะใช้ sputum smear แล้ว ยังใช้การเพาะเชื้อร่วมด้วย

ถ้าผู้ป่วยไม่ได้มาติดตามการรักษาตามนัด ถ้าเป็นช่วง intensive phase จะต้องติดตามผู้ป่วยภายในวันนั้น ส่วนถ้าเป็นช่วง continuation phase จะต้องติดตามผู้ป่วยภายในสัปดาห์นั้น และหาสาเหตุของการไม่มาติดตามการรักษาตามนัด เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาต่อเนื่องและสม่ำเสมอ

Table 3 Definition of treatment outcome

Outcome	Definition
Cure	A patient whose sputum smear or culture was positive at the beginning of the treatment but who was smear- or culture-negative in the last month of treatment and on at least one previous occasion.
Treatment completed	A patient who completed treatment but who does not have a negative sputum smear or culture result in the last month of treatment and on at least one previous occasion ^b
Treatment failure	A patient whose sputum smear or culture is positive at 5 months or later during treatment. Also included in this definition are patients found to harbour a multidrug-resistant (MDR) strain at any point of time during the treatment, whether they are smear-negative or -positive.
Died	A patient who dies for any reason during the course of treatment.
Default	A patient whose treatment was interrupted for 2 consecutive months or more.
Transfer out	A patient who has been transferred to another recording and reporting unit and whose treatment outcome is unknown.
Treatment success	A sum of cured and completed treatment ^c

^a These definitions apply to pulmonary smear-positive and smear-negative patients, and to patients with extrapulmonary disease. Outcomes in these patients need to be evaluated separately.

^b The sputum examination may not have been done or the results may not be available.

^c For smear- or culture-positive patients only.

ผู้ป่วยควรได้รับการป้องกันผลข้างเคียงที่เกิดจากยา เช่นการให้ pyridoxine 10 mg/day ตลอดช่วงที่ผู้ป่วยได้ยาด้านวัณโรค เพื่อป้องกัน isoniazid-induced peripheral neuropathy โดยเฉพาะในผู้ป่วยดังต่อไปนี้คือ หญิงตั้งครรภ์ โรคเอดส์ ดื่มสุราเรื้อรัง ภาวะขาดอาหาร เบาหวาน โรคตับ และโรคไตวาย

ก่อนให้การรักษาคควรบอกผลข้างเคียงจากยาที่อาจจะเกิดขึ้น และติดตามผลข้างเคียงจากยา โดยอาศัยการซักประวัติอาการของผู้ป่วยเป็นหลัก (symptom-base approach) ไม่แนะนำให้เจาะเลือดส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นประจำเพื่อหาผลข้างเคียงจากยา ถ้าเป็น minor adverse effect ส่วนใหญ่สามารถให้ยาด้านวัณโรคต่อได้และให้ยารักษาตามอาการ แต่ถ้าเป็น major adverse effect แนะนำให้หยุดยา และรับผู้ป่วยไว้รักษาตัวในโรงพยาบาล ผลข้างเคียงที่พบบ่อยและการแก้ไขดังตารางที่ 4 และ 5 โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อยมีหลักการแก้ไขดังต่อไปนี้คือ

- Cutaneous reaction ถ้าคันไม่มีผื่นสามารถให้ยาด้านวัณโรคต่อได้ร่วมกับให้ antihis-

tamine และ skin moisturizing ติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ถ้ามีผื่นขึ้น ควรหยุดยาด้านวัณโรคทั้งหมดเมื่อผื่นดีขึ้น ให้เริ่ม challenge ยาที่มีปัญหาให้เกิดผื่นน้อยที่สุดก่อน คือ isoniazid หรือ rifampicin โดยค่อย ๆ เริ่มให้ dose ขนาดต่ำก่อน คือ isoniazid 50 มิลลิกรัม แล้วปรับเพิ่มขนาดจนได้เต็มขนาดภายใน 3 วัน ถ้าไม่มีปัญหาจึงให้ยาตัวถัดไป

- Drug-induced hepatitis ยาในกลุ่ม first-line anti-TB drugs ที่ทำให้เกิด hepatitis คือ isoniazid, pyrazinamide และ rifampicin ส่วนยาที่ทำให้เกิด jaundice คือ rifampicin การรักษา hepatitis ขึ้นกับว่าอาการเกิดขึ้นในช่วง intensive หรือ continuation phase ความรุนแรงของตับอักเสบ ความรุนแรงของวัณโรค ถ้าคิดว่าอาการตับอักเสบเกิดจากยาด้านวัณโรค ให้หยุดยาด้านวัณโรคทุกตัว พร้อมกับหาสาเหตุของภาวะตับอักเสบและตรวจ LFT ถ้าผู้ป่วยไม่ปลอดภัยพอที่จะหยุดยาด้านวัณโรคเนื่องจากเจ็บป่วยรุนแรงจากวัณโรค ให้พิจารณาให้ยากลุ่มที่ไม่มีพิษต่อตับ ได้แก่ streptomycin, ethambutol, และ fluoroquinolone เมื่ออาการดีขึ้นร่วมกับ LFT ดีขึ้น

ซึ่งส่วนใหญ่ใช้เวลา 2 สัปดาห์ จึงเริ่ม challenge ยา เนื่องจาก rifampicin ทำให้เกิด hepatotoxicity น้อยกว่า isoniazid และ pyrazinamide นอกจากนั้น rifampicin เองยังเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดในการรักษาวัณโรค จึงแนะนำให้ challenge ยา rifampicin ก่อน แล้วรอ 3 ถึง 7 วัน จึง challenge ยา isoniazid ต่อ โดยทั่วไปถ้าผู้ป่วยเคยมีปัญหาเหลือจากยา หลังจาก challenge ยา rifampicin และ isoniazid ได้แล้ว มักจะไม่ challenge ยา pyrazinamide ต่อ ดังนั้นสูตรยาที่ผู้ป่วยจะได้รับขึ้นอยู่กับว่าแพ้ยาอะไร เช่น ถ้าไม่สามารถใช้ pyrazinamide และปัญหา

hepatitis เกิดในช่วง intensive phase สูตรยาที่ได้จะเป็น 2HRES/6HR ถ้าไม่สามารถใช้ pyrazinamide และปัญหา hepatitis ในช่วง continuation phase สูตรยาที่ได้จะเป็น 2HRZE/4HR ถ้าไม่สามารถใช้ isoniazid พิจารณาให้ RZE เป็นเวลา 6 ถึง 9 เดือน ถ้าไม่สามารถใช้ rifampicin และ pyrazinamide สูตรยาที่ได้จะเป็น 2HES/10HE ถ้าไม่สามารถใช้ isoniazid และ rifampicin สูตรยาที่ได้จะเป็น streptomycin, ethambutol และ fluoroquinolone เป็นเวลา 18 ถึง 24 เดือน

Table 4 Symptom-based approach to managing minor side-effects of anti-TB drugs

Minor		Continue anti-TB drugs, check drug doses
Anorexia, nausea, abdominal pain	Pyrazinamide, rifampicin, isoniazid	Give drugs with small meals or just before bedtime, and advise patient to swallow pills slowly with small sips of water. If symptoms persist or worsen, or there is protracted vomiting or any sign of bleeding, consider the side-effect to be major and refer to clinician urgently.
Joint pains	Pyrazinamide	Aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drug, or paracetamol
Burning, numbness or tingling sensation in the hands or feet	Isoniazid	Pyridoxine 50–75 mg daily (3)
Drowsiness	Isoniazid	Reassurance. Give drugs before bedtime
Orange/red urine	Rifampicin	Reassurance. Patients should be told when starting treatment that this may happen and is normal
Flu syndrome (fever, chills, malaise, headache, bone pain)	Intermittent dosing of rifampicin	Change from intermittent to daily rifampicin administration (3)

Table 5 Symptom-based approach to managing major side-effects of anti-TB drugs

Major		Stop responsible drug(s) and refer to clinician urgently
Skin rash with or without itching	Streptomycin, isoniazid, rifampicin, pyrazinamide	Stop anti-TB drugs
Deafness (no wax on otoscopy)	Streptomycin	Stop streptomycin
Dizziness (vertigo and nystagmus)	Streptomycin	Stop streptomycin
Jaundice (other causes excluded), hepatitis	Isoniazid, pyrazinamide, rifampicin	Stop anti-TB drugs
Confusion (suspect drug-induced acute liver failure if there is jaundice)	Most anti-TB drugs	Stop anti-TB drugs
Visual impairment (other causes excluded)	Ethambutol	Stop ethambutol
Shock, purpura, acute renal failure	Rifampicin	Stop rifampicin
Decreased urine output	Streptomycin	Stop streptomycin

Co-management of HIV and active TB case

ควรขออนุญาตผู้ป่วยวัณโรคทุกรายตรวจ HIV testing เพื่อให้ผู้ป่วยเข้าถึงยา antiretroviral therapy (ART) ให้เร็วที่สุดภายใน 8 สัปดาห์หลังจาก starting anti-TB drugs ซึ่งจากการศึกษาพบว่าทำให้ survival ของผู้ป่วยดีขึ้นและช่วยลดการเกิด TB recurrence rate ยาที่แนะนำให้ใช้เป็น first-line ART คือ standard-dose efavirenz (EFV) ร่วมกับ 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) ซึ่งอาจจะเป็น AZT (หรือ TDF) + 3TC (หรือ FTC) + EFV ถ้าในหญิงตั้งครรภ์ซึ่งไม่สามารถให้ efavirenz เนื่องจากทำให้เกิด teratogenic effect ได้ ให้พิจารณาให้ nevirapine (NVP) แทน เป็น AZT (หรือ TDF) + 3TC (หรือ FTC) + NVP และพิจารณาให้ cotrimoxazole prophylaxis ทุกวันเพื่อป้องกันการติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกรายควรส่งเสมหะทำ drug susceptibil-

ity testing (DST) ก่อนให้การรักษา เนื่องจากพบอัตราการเสียชีวิตสูง ถ้าผู้ป่วย HIV ติดเชื้อวัณโรคคือยาโดยเฉพาะ MDR-TB นอกจากนั้นสมาชิกในครอบครัวทุกรายควรได้รับการตรวจเพราะมีโอกาสได้รับเชื้อวัณโรคจากผู้ป่วย การให้ยาด้านวัณโรคในผู้ป่วย HIV-positive TB patients นั้น ไม่แนะนำให้ intermittent TB therapy โดยเฉพาะในช่วง intensive phase เพราะมีโอกาสเกิด relapse และ failure สูงกว่าการให้ daily intensive phase ประมาณ 2 ถึง 3 เท่า นอกจากนั้นยังมีการศึกษาที่ประเทศอินเดียพบว่าผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วย three times weekly short-course intermittent regimen จะมีโอกาสเกิด acquired rifampicin resistance สูง ดังนั้นสูตรการรักษาที่แนะนำ คือ 2HRZE/4HR อย่างไรก็ตามผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำให้รักษาวัณโรคในผู้ป่วย HIV positive นานขึ้นกว่าผู้ป่วย HIV negative เนื่องจากมีบางการศึกษาพบว่าการรักษาด้วยสูตรที่มี rifampicin-containing regimen นานมากกว่าหรือ

เท่ากับ 8 เดือน มี relapse น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้สูตรดังกล่าว 6 เดือน อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวที่นำมากล่าวถึงนี้มีคุณภาพการศึกษาค่อนข้างต่ำ ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิดเพราะมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากยาโดยเฉพาะผื่นสูงกว่าคนทั่วไป เพราะได้ทั้ง anti-TB drugs, ART และ cotrimoxazole และเนื่องจากผู้ป่วยได้ยาหลายชนิด จึงอาจจะมีปัญหา compliance ของการรักษาได้

Supervision and patient support

ผู้ป่วย ครอบครัว ชุมชน บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค ต้องช่วยกันให้การดูแลผู้ป่วยเพื่อให้มั่นใจว่าผู้ป่วยรับประทานยาถูกต้องตามที่กำหนด เพื่อให้ผู้ป่วยรักษาหายขาดและไม่แพร่เชื้อ ดังนั้นการให้ยาด้านวัณโรคแนะนำให้ภายใต้การดูแลกำกับ (supervision) และรับประทานยาด้านวัณโรคภายใต้การสังเกตตรง (directly observed therapy, DOT) โดยยึดผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง (patient-centred care) ทั้งนี้ทั้งนั้นเพื่อให้ผู้ป่วยขาดการรักษาหรือได้รับการรักษาไม่สม่ำเสมอ จากรายงานทั่วโลกพบว่าผู้ป่วย new smear-positive cases ที่ได้รับการรักษาภายใต้ DOTS ในปี 2006 มีเปอร์เซ็นต์ default ร้อยละ 5

Treatment of drug-resistant tuberculosis

ยังไม่มี standard treatment สำหรับการรักษา MDR-TB สำหรับทุกประเทศ ดังนั้นจึงขึ้นกับข้อมูลพื้นฐานของประเทศนั้น ๆ ว่ามีปัญหาด้วยอะไรมาอย่างน้อยเพียงใด เพื่อจะออกแบบ standard empiric MDR-TB สำหรับประเทศนั้น ๆ แพทย์ควรประเมินประวัติการรักษาที่ผู้ป่วยเคยได้รับมาก่อน ถ้าผู้ป่วยมีประวัติได้รับยาด้านวัณโรคที่เชื่อยังไวต่อยาในสูตรนั้นเพียงชนิดเดียวแต่คือต่อยาชนิด

อื่นทั้งหมด (functional equivalent of only one drug treatment) มามากกว่า 1 เดือน จะมีโอกาสคือต่อยาชนิดนั้นสูง ส่วนผลการตรวจ DST จะช่วยทำให้การปรับเปลี่ยนการรักษาได้ง่ายขึ้น อย่างไรก็ตามต้องแปลผลพร้อมกับการดูการตอบสนองทางคลินิก

โดยทั่วไปแนะนำให้ยาอย่างน้อย 4 ชนิดที่มีประสิทธิภาพ ไม่เลือกใช้ยาที่อาจจะมีปัญหา cross-resistance กัน ควรให้ยาลดร่วมด้วยอย่างน้อย 6 เดือน หรือให้ต่ออีก 4 เดือนหลังจาก smear หรือ culture negative ระยะเวลาในการรักษาคือ ให้ยาต่ออย่างน้อย 18 เดือนหลังจาก culture negative ในบางรายอาจให้ยานานถึง 24 เดือน เช่น ผู้ป่วยเรื้อรังและมีการทำลายเนื้อปอดอย่างมาก การติดตามการรักษาในผู้ป่วย MDR-TB ให้ติดตาม sputum smear และ culture ทุกเดือนจนกระทั่ง negative หลังจากนั้นให้ติดตาม smear ทุกเดือน และ culture ทุก 3 เดือน จะบอกว่าผู้ป่วยรายนั้นมี sputum conversion ก็ต่อเมื่อมี smear และ culture negative 2 ครั้งติดต่อกัน ในระยะเวลาห่างกัน 30 วัน

ปัจจุบันยาที่พิจารณาใช้ในการรักษา MDR-TB มีอยู่ 5 กลุ่มดังนี้คือ

Group 1: First-line oral agents ได้แก่ pyrazinamide (Z), ethambutol (E), และ rifabutin (Rfb) ยากลุ่มนี้เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดและผู้ป่วยทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ดีที่สุด ถ้าผลการตรวจ DST และการตอบสนองทางคลินิกบ่งชี้ว่าผู้ป่วยยังตอบสนองต่อยา ควรเลือกใช้ยากลุ่มนี้ร่วมด้วยในการรักษา อย่างไรก็ตาม ถ้าในสูตรการรักษาครั้งที่แล้วที่ล้มเหลว มียากลุ่มนี้ อาจจะต้องระมัดระวังว่าผู้ป่วยคือยาแม้ว่าผล DST จะไวต่อยาดังกล่าว ส่วนยา rifabutin มี cross-resistance กับ rifampicin

Group 2: Injectable agents ได้แก่ kanamycin (Km), amikacin (Am), capreomycin (Cm),

และ streptomycin (S) ในการรักษา MDR-TB แนะนำให้ยาฉีด aminoglycosides ร่วมด้วย ในกลุ่มยาฉีด aminoglycosides นี้ ยาที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดคือ kanamycin และ amikacin ส่วน streptomycin จะพบปัญหาของการดื้อยามากกว่า นอกจากนั้น kanamycin และ amikacin ยังเป็นยาที่มีราคาสูงกว่า และมีผลข้างเคียง ototoxicity น้อยกว่า streptomycin เนื่องจากยา kanamycin และ amikacin มีลักษณะโครงสร้างเหมือนกันจึงมี cross-resistance กันได้ แพทย์จึงต้องพิจารณาปัญหาดังกล่าวในการเลือกใช้ยา และถ้าหากเชื่อติดต่อกัน kanamycin และ amikacin ให้พิจารณาให้ capreomycin

Group 3: Fluoroquinolones ได้แก่ levofloxacin (Lfx), moxifloxacin (Mfx), ofloxacin (Ofx) แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมด้วยในการรักษา MDR-TB ยา levofloxacin และ moxifloxacin มีประสิทธิภาพดีกว่า ofloxacin ส่วน ciprofloxacin ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ในการรักษา drug-susceptible หรือ drug-resistant TB

Group 4: Oral bacteriostatic second-line agents ได้แก่ para-aminosalicylic acid (PAS), cycloserine (Cs), terizidone (Trd), ethionamide (Eto), prothionamide (Pto) ยาในกลุ่มนี้ ethionamide มักเป็นยาที่ถูกเลือกใช้ในการรักษา MDR-TB เนื่องจากยามีราคาถูก แต่ถ้าไม่คำนึงถึงราคา ยา para-aminosalicylic acid ในรูป enteric-coated ควรเป็นยาชนิดแรกที่จะเลือกในกลุ่มนี้ เนื่องจากไม่มี cross-resistance กับยาชนิดอื่น ถ้าต้องการใช้ยา 2 ชนิดในกลุ่มนี้ ควรเลือก para-aminosalicylic acid และ cycloserine เพราะการให้ para-aminosalicylic acid ร่วมกับ ethionamide จะมีโอกาสเกิด GI side-effect และ hypothyroidism มากขึ้น ดังนั้นจะเลือกใช้ยาก็ต่อเมื่อแพทย์ต้องการยา 3 ชนิดในกลุ่มนี้ โดยให้เป็น ethionamide, cycloserine และ para-aminosalicylic

acid ส่วนยา terizidone อาจเลือกใช้แทน cycloserine เนื่องจากมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน

Group 5: Agents with unclear role in treatment of drug resistant-TB ได้แก่ clofazimine (Cfz), linezolid (Lzd), amoxicillin/clavulanate (Amx/Clv), thioacetazone (Thz), imipenem/cilastatin (Ipm/Cln), high-dose isoniazid (16-20 mg/kg/day), clarithromycin (Clr) เป็นกลุ่มยาที่ WHO ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาในกลุ่มแรกในการรักษา MDR-TB เนื่องจากประสิทธิภาพของยาไม่ชัดเจน จะพิจารณาใช้ยาในกลุ่มนี้ก็ต่อเมื่อไม่สามารถเลือกยาในกลุ่มที่ 1 ถึง 4 ในการรักษา เช่น ผู้ป่วย XDR-TB ซึ่งในกรณีดังกล่าวต้องปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

Treatment of extrapulmonary TB and TB in special situations

รายงานของ extrapulmonary TB พบได้ร้อยละ 20 ถึง 25 ของผู้ป่วยวัณโรค โดยอาจจะพบเป็นวัณโรคต่อมน้ำเหลือง วัณโรคเยื่อหุ้มปอด วัณโรคกระดูกและข้อ ส่วน extrapulmonary TB ที่มีอัตราการตายสูงได้แก่ วัณโรคเยื่อหุ้มหัวใจ วัณโรคเยื่อหุ้มสมอง และวัณโรคแพร่กระจาย

ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการขอตรวจเลือด HIV testing เนื่องจากผู้ป่วยโรคเอดส์พบว่ามีกรณีติดเชื้อ extrapulmonary TB ได้บ่อย การรักษา extrapulmonary TB ใช้ regimen เดียวกับ pulmonary TB คือ 2HRZE/4HR อย่างไรก็ตามผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำให้ย่นาน 9 ถึง 12 เดือน ในการรักษาวัณโรคเยื่อหุ้มสมอง เนื่องจากมีโอกาสเกิด disability และ mortality สูง และแนะนำให้ย่นาน 9 เดือน ในการรักษาวัณโรคกระดูก เนื่องจากเป็นวัณโรคที่ประเมินผลการรักษายาก ในกรณีที่ไม่มีคิดถึงวัณโรคคือยา แนะนำให้ corticosteroid ในผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มสมองและวัณโรคเยื่อหุ้มหัวใจ สูตรการรักษา

วัณโรคเชื้อหุ้มสมองแนะนำให้ streptomycin แทน ethambutol การผ่าตัดอาจจะมีบทบาทในบางกรณี ซึ่งมักจะเป็น late complication ได้แก่การผ่าตัดในกรณีที่เกิด hydrocephalus, obstructive uropathy, constrictive pericarditis, และ neurological involvement จาก Pott's disease ในกรณีที่ต่อมน้ำเหลืองมีขนาดใหญ่และมี fluctuation การทำ aspiration หรือ incision และ drainage จะมีประโยชน์

การบริหารยาวัณโรคร่วมกับยาตัวอื่น ๆ ต้องคำนึงถึง drug interactions โดยเฉพาะยา rifampicin จะทำให้ metabolize ของยาอื่น ๆ ที่ผ่านตับเร็วขึ้น ได้แก่ยา anti-infectives (protease inhibitor, mefloquine, azole antifungal agents, clarithromycin, erythromycin, doxycycline, atovaquone, chloramphenicol), hormone therapy (ethinylestradiol, norethindrone, tamoxifen, levothyroxine), methadone, warfarin, cyclosporine, corticosteroids, anticonvulsants (phenytoin), cardiovascular agents (digoxin, digitoxin, verapamil, nifedipine, diltiazem, propranolol, metoprolol, enalapril, losartan, quinidine, mexiletine, tocainide, propafenone), theophylline, sulfonyleurea hypoglycemic drug, hypolipidaemic drugs (simvastatin, fluvastatin), nortriptyline, haloperidol, quetiapine, benzodiazepines (diazepam, triazolam), zolpidem, และ buspirone ดังนั้นถ้าจำเป็นต้องให้ยาดังกล่าวร่วมกับ rifampicin จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยา อย่างไรก็ตามแพทย์อาจพิจารณาให้ยาชนิดอื่นหรือการรักษาอื่นทดแทน เช่น การเปลี่ยนการคุมกำเนิดเป็นการคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่นหรือการให้ higher dose estrogen (50 µg) และเมื่อสิ้นสุดการรักษาคือหยุดใช้ยา rifampicin ผล metabolism-inducing ของ rifampicin จะหมดไปภายใน 2 สัปดาห์ ดังนั้นเมื่อหยุดยา rifampicin แพทย์ต้องลดขนาดยาอื่น ๆ ที่ให้ร่วมลงมาเป็นขนาดปกติก่อนที่ผู้ป่วยจะได้ยา rifampicin

ผู้ป่วยตั้งครรภ์และให้นมบุตร สามารถให้การรักษาเหมือนคนทั่วไป คือ 2HRZE/4HR เนื่องจาก first-line anti-TB drugs ทุกตัวปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์ ยกเว้น streptomycin ซึ่งทำให้เกิด ototoxic กับเด็กในครรภ์ จึงห้ามให้ในหญิงตั้งครรภ์ หญิงให้นมบุตรสามารถให้นมบุตรและอยู่ร่วมกันกับบุตรได้ มารดานอกจากจะได้ยาด้านวัณโรคแล้ว ควรใช้ผ้าปิดปากเวลาไอจาม เพื่อป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อวัณโรค บุตรควรได้รับการตรวจว่าเป็น active TB หรือไม่ ซึ่งถ้าไม่เป็น active TB แพทย์ควรให้ isoniazid prophylaxis เป็นเวลา 6 เดือนแล้ว ตามด้วยการให้ BCG vaccination ขณะให้การรักษาวัณโรคซึ่งมี isoniazid ใน regimen ทั้งในหญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตรควรได้รับ pyridoxine supplement ทุกราย

ผู้ป่วยที่มีโรคตับอยู่เดิมที่รุนแรง ควรได้รับการตรวจ LFT ก่อนการให้ยาด้านวัณโรค ถ้า serum alanine aminotransferase level มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ การให้ยาด้านวัณโรคควรพิจารณาใช้จำนวนชนิดของยาด้านวัณโรคที่มีผลต่อดับลดลง ซึ่งขึ้นกับความรุนแรงของโรคตับ ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการดูแลรักษาผู้ป่วย ให้ติดตามอาการทางคลินิกและ LFT เป็นระยะในระหว่างที่ผู้ป่วยได้ยาด้านวัณโรค ดังนั้น regimen ที่อาจจะพิจารณาใช้ได้แก่

- การเลือกใช้ hepatotoxic drug 2 ชนิด แทนการใช้ hepatotoxic drugs 3 ชนิดตาม standard regimen ดังนั้น regimen ที่เลือกใช้จะเป็น 9HRE หรือ 2HRSE/6HR หรือ 6-9RZE

- การเลือกใช้ hepatotoxic drugs 1 ชนิด ดังนั้น regimen ที่เลือกใช้จะเป็น 2HES/10HE

- การไม่ใช้ hepatotoxic drugs ใน regimen ของการรักษา ดังนั้น regimen ที่เลือกใช้จะเป็น 18 ถึง 24 เดือนของ streptomycin, ethambutol และ fluoroquinolone

ผู้ป่วยที่มีโรคไตวายรุนแรงควรพิจารณาให้เป็น 2HRZE/4HR โดยไม่จำเป็นต้องปรับขนาดของยา isoniazid และ rifampicin เนื่องจากยาทั้งสองขับออกทางน้ำดี ส่วนยา ethambutol และ pyrazinamide ขับออกทางไต จึงจำเป็นต้องปรับการบริหารยาโดยให้บริหารยาทั้งสองเป็นแบบ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ โดยให้ pyrazinamide 25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง และ ethambutol 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง ซึ่งเท่ากับขนาดยาที่ให้ในคนปกติต่อวัน แต่ในผู้ป่วยโรคไตวายให้เป็น 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคไตวายทุกรายขณะที่ได้รับยา isoniazid ใน regimen ควรให้ pyridoxine เพื่อป้องกันการเกิด peripheral

neuropathy ยาที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยโรคไตวายคือ streptomycin เพราะมีความเสี่ยงที่จะเกิด nephrotoxicity และ ototoxicity สูงขึ้น ซึ่งหากจำเป็นจะต้องใช้ แนะนำให้ streptomycin 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง โดยบริหารยา 2 หรือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และติดตามการทำงานของไตและ serum level ของ streptomycin เป็นระยะ

บรรณานุกรม

1. World Health Organization. Treatment of tuberculosis guidelines. 4th ed., 2010.