

ชื่อเรื่อง การรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน
(Multidrug-resistant tuberculosis treatment)



จำนวนหน่วยกิต : 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 24 ม.ค. 67

วันหมดอายุ : 23 ม.ค. 68

ผู้เขียน : อ.ภญ.จิตวดี ประดับคำ
รศ.ภก.วิระพล ภิมาลย์

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องแก่
ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

แนวคิดรวบยอด

วัณโรคดื้อยาหลายขนาน (multidrug-resistant tuberculosis; MDR-TB) เป็นปัญหาทางสาธารณสุขทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย เนื่องจากยังมีอัตราความสำเร็จในการรักษาต่ำ อีกทั้งยังเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้สูง เนื่องจากสูตรยาประกอบไปด้วยยาหลายชนิด และมักมียาในรูปแบบฉีดในสูตรยา จึงทำให้ผู้ป่วยขาดความร่วมมือ เกิดความล้มเหลวในการรักษาและมีโอกาสเกิดเชื้อดื้อยาหลายขนานรุนแรงมาก (extensive drug resistant-TB; XDR-TB) ตามมา จึงได้มีแนวคิดในการพัฒนารักษาวัณโรคชนิดใหม่หรือพัฒนาสูตรยาที่มีอยู่เดิมให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น โดยมีแนวคิดใช้ยาในรูปแบบรับประทานเป็นยาหลัก ลดจำนวนยาในสูตรการรักษา และลดระยะเวลาการรักษา เพื่อลดอาการข้างเคียงจากยา แต่ยังคงประสิทธิภาพทางการรักษาที่ดี เช่น ยาสูตร BPaLM regimen (bedaquiline, pretomanid, linezolid และ moxifloxacin) และยาสูตร BPaL regimen (bedaquiline, pretomanid และ linezolid) เป็นต้น

วัตถุประสงค์การเรียนรู้

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจและสามารถอธิบายประเด็นดังต่อไปนี้ได้

1. นิยามของวัณโรคดื้อยา
2. แนวทางการเลือกใช้สูตรยารักษาวัณโรคดื้อยา
3. ข้อมูลทางเภสัชวิทยาและกลไกการออกฤทธิ์ของยารักษาวัณโรคดื้อยา
4. แนวทางในการจัดการและป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากยารักษาวัณโรคดื้อยา

บทนำ

วัณโรค (Tuberculosis; TB) เกิดจากการติดเชื้อมัยโคแบคทีเรียชนิดทูปเบอร์คูโลซิส (*Mycobacterium tuberculosis*; *M. tuberculosis*) สามารถเกิดได้ในทุกอวัยวะของร่างกาย ส่วนใหญ่มักเกิดที่ปอดจึงสามารถแพร่กระจายเชื้อได้ง่าย การตรวจวินิจฉัยและการเข้าถึงยารักษาวัณโรค รวมถึงความร่วมมือในการรับประทานยามีความสำคัญต่อการรักษาให้หายขาด ลดการแพร่กระจายเชื้อ รวมถึงลดโอกาสเกิดเชื้อวัณโรคดื้อยา ข้อมูลขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ปี พ.ศ. 2564 จัดให้ประเทศไทยเป็นประเทศที่เป็นถิ่นระบาดของเชื้อวัณโรค และวัณโรคร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี (Human immunodeficiency virus; HIV) อยู่ในรายชื่อ 30 อันดับแรกของโลก นอกจากนี้ได้ยกเลิกรายชื่อประเทศไทยออกจากกลุ่มประเทศที่เป็นถิ่นระบาดของเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (Multidrug-resistant Tuberculosis; MDR-TB) ^[1] ถึงแม้จะไม่มีรายชื่อของประเทศไทยอยู่ในประเทศกลุ่ม 30 อันดับแรกของโลกที่มีการแพร่ระบาดของเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนานแล้ว แต่ปัญหาวัณโรคดื้อยาหลายขนานก็ยังคงเป็นปัญหาที่สำคัญของสาธารณสุขไทย เนื่องจากยังขาดเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัยที่รายงานผลตรวจอย่างรวดเร็ว รวมถึงประชาชนยังขาดความตระหนักรู้และความสำคัญในการรักษาวัณโรค ทำให้ผู้ป่วยบางส่วนยังคงไม่เข้าถึงการรักษา รวมถึงขาดความร่วมมือในการรับประทานยา อีกทั้งการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานด้วยสูตรยามาตรฐานยังมีอัตราความล้มเหลวที่สูง อีกทั้งยังเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาหลายชนิด ทำให้องค์การอนามัยโลกได้มีการพัฒนาสูตรยาในการรักษาวัณโรคดื้อยา โดยมีทั้งการใช้ยาในรูปแบบยาฉีดในสูตรการรักษา ร่วมกับการใช้ยาต้านวัณโรคหลายขนาน การพัฒนายาใหม่หรือนำยาต้านวัณโรคที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกมาปรับใช้ในสูตรการรักษา การปรับลดระยะเวลาการรักษาให้สั้นลง เพื่อลดโอกาสในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เพิ่มความร่วมมือในการรักษา ส่งผลให้เพิ่มอัตราการหาย ลดอัตราการเสียชีวิต และลดโอกาสในการกลับเป็นซ้ำ บทความนี้ผู้เขียนจึงได้ตระหนักถึงความสำคัญของการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานด้วยสูตรยารักษาวัณโรคที่มีประสิทธิภาพสูง ใช้ระยะเวลารักษาสั้น เกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อย และโอกาสการกลับเป็นซ้ำต่ำ เช่น ยารักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานในสูตร BPaLM (Bedaquiline, Pretomanid, Linezolid, Moxifloxacin) หรือยาสูตร BPaL (Bedaquiline, Pretomanid, Linezolid), สูตรยารับประทานรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานระยะสั้นที่มี bedaquiline (shorter all-oral bedaquiline-containing regimen) และยารักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานสูตรมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย (individualized longer regimen) ^[2-3]

เนื้อหา

วัณโรคดื้อยาหลายขนาน (Multidrug-resistant Tuberculosis; MDR-TB) หมายถึง วัณโรคดื้อยาอย่างน้อย 2 ขนานร่วมกัน คือ isoniazid (H) และ rifampicin (R) และอาจดื้อต่อยาในสูตรทางเลือกแรก ขนานอื่น ๆ ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ ^[2,3] นอกจากนี้ยังได้มีการกำหนดนิยามของวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรง และวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมากใหม่ ในปี พ.ศ. 2564 ^[4] คือ

- วัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรง (Pre-extensively drug-resistant TB; Pre-XDR-TB) หมายถึง วัณโรคดื้อยาหลายขนานที่ดื้อต่อยา H และ R และยาในกลุ่ม fluoroquinolones คือ levofloxacin (Lfx) หรือ moxifloxacin (Mfx)
- วัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก (Extensively drug-resistant TB; XDR-TB) หมายถึง วัณโรคดื้อยาหลายขนานที่ดื้อยา H และ R และยาในกลุ่ม fluoroquinolones (Lfx หรือ Mfx) และดื้อต่อยาในกลุ่ม A คือ bedaquiline (Bdq) หรือ linezolid (Lzd) อย่างน้อย 1 ขนาน

วัณโรคดื้อยาหลายขนานเป็นอุปสรรคต่อเป้าหมายยุติวัณโรคขององค์การอนามัยโลก เนื่องจากใช้เวลาในการรักษานาน มีผลข้างเคียงจากยามาก และอัตราการสำเร็จต่ำกว่าการรักษาผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยา จากการรายงานข้อมูลขององค์การอนามัยโลก ปี พ.ศ.2565 ประเทศไทยมีอุบัติการณ์เกิดวัณโรคดื้อยาประมาณ 2,400 ราย และมีอัตราการสำเร็จทางการรักษาเพียงร้อยละ 45 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาสูตรมาตรฐานระยะยาว^[5-6]

จากแนวทางการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานในอดีตนั้น แนะนำการรักษาด้วยยาสูตรมาตรฐานที่ใช้ระยะเวลารักษาน้อยกว่า 18 เดือนหลังผลเพาะเชื้อเป็นลบ (longer MDR-TB regimen) ซึ่งประกอบไปด้วยยาอย่างน้อย 4-5 ขนานในการรักษาผู้ป่วยระยะเข้มข้น และต้องประกอบไปด้วยยาในรูปแบบฉีดในกลุ่ม aminoglycosides อย่างน้อย 6 เดือน และอย่างน้อย 4 เดือนภายหลังผลเพาะเชื้อเป็นลบ โดยจากสูตรยาดังกล่าวถึงแม้ประกอบไปด้วยยาหลายขนาน และมีระยะเวลาในการรักษาที่ยาวนาน แต่อัตราสำเร็จทางการรักษายังค่อนข้างต่ำ รวมไปถึงเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาค่อนข้างสูง^[7-9] จึงทำให้มีการศึกษาเพื่อหาสูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน เพื่อเพิ่มอัตราสำเร็จทางการรักษา การลดอาการข้างเคียงและระยะเวลาการรักษา รวมถึงเพิ่มความร่วมมือทางการรักษา เพิ่มโอกาสของการรักษาครบได้มากขึ้น เช่น การรักษาด้วยสูตรยาระยะสั้น 9 เดือน (shorter regimen) หรือสูตรยาของบังกลาเทศ (9-month Bangladesh regimen) ประกอบไปด้วย kanamycin, gatifloxacin, prothionamide, clofazimine, pyrazinamide, isoniazid ขนาดสูง และ ethambutol (4-6 Km-Gtx-Pto-Cfz-Z-H high dose-E/ 5 Gtx-Cfz-Z-E) โดยมีอัตราสำเร็จทางการรักษาร้อยละ 87.9 และเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่ำ^[10] จากผลลัพธ์ทางการรักษาที่ดีขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาระยะสั้น 9 เดือน หรือสูตรยาของบังกลาเทศ การศึกษา STREAM trial ของ Nunn AJ. และคณะ (2019) จึงได้ทำการศึกษารูปแบบทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized-noninferiority trial) เปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานด้วยสูตรยาระยะสั้น 9 เดือน (โดยใช้ยาในกลุ่ม fluoroquinolones เป็น moxifloxacin) และยาสูตรมาตรฐานระยะยาว (ตามแนวทางการรักษาขององค์การอนามัยโลก พ.ศ. 2554) ภายหลังการติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 132 สัปดาห์ พบผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 383 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาระยะยาว 130 คน และได้รับการรักษาด้วยสูตรยาระยะสั้น 253 คน พบอัตราสำเร็จทางการรักษาร้อยละ 79.8 และ 78.8 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาระยะยาวและสูตรยาระยะสั้นตามลำดับ ซึ่งพบว่าสูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานระยะสั้นไม่ด้อยไปกว่าการรักษาด้วยสูตรยาระยะยาว (adjusted difference 1.0 percentage

points, 95%CI -7.5 to 9.5; P = 0.02 for noninferiority) และไม่พบความแตกต่างของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม^[11] จากการศึกษาข้างต้นทำให้องค์การอนามัยโลกได้แนะนำการรักษาวัณโรคด้วยยาหลายขนานด้วยสูตรยาระยะสั้น 9 เดือน (4-6 Km-Gtx (Mfx)-Pto-Cfz-Z-H high dose-E/ 5 Gtx (Mfx)-Cfz-Z-E) ในผู้ป่วยวัณโรคด้วยยาหลายขนานที่เข้าเกณฑ์การรักษา คือ ไม่มีภาวะดื้อต่อยาในกลุ่ม fluoroquinolones หรือยาฉีดในแนวที่สอง (second line) (kanamycin, amikacin, หรือ capreomycin), ไม่มีประวัติได้รับการรักษาด้วยยาแนวที่สองมากกว่า 1 เดือน, ไม่เคยมีประวัติแพ้ยาหรืออาการข้างเคียงจากยาตัวใดตัวหนึ่งในสูตรการรักษา และไม่มีข้อห้ามในการใช้ยา เช่น ตั้งครรภ์, เป็นวัณโรคนอกปอด, มีค่าเอนไซม์ตับ (ALT หรือ AST) มากกว่า 5 เท่าของค่าขอบบนของค่าปกติ, มี QTc interval มากกว่า 500 msec, และมีความการทำงานของไตลดลงมาก หรือมี CrCl น้อยกว่า 30 mL/min ^[8-9]

จากข้อมูลการศึกษารูปแบบวิเคราะห์ห่อภิณการรักษาผู้ป่วยวัณโรคด้วยยาหลายขนาน (Ahmad และคณะ, 2561) จาก 25 ประเทศ รวบรวมจากการศึกษาทั้งหมด 50 การศึกษา ในผู้ป่วยวัณโรคด้วยยาหลายขนานจำนวน 12,030 ราย ผลการศึกษาพบอัตราสำเร็จในการรักษาสูงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย linezolid (adjusted risk difference (aRD) 0.15, 95%CI 0.11 to 0.18), levofloxacin (aRD 0.10, 95%CI 0.13 to 0.18), moxifloxacin (aRD 0.11, 95%CI 0.08 to 0.14), bedaquiline (aRD 0.10, 0.05 to 0.14), carbapenem (aRD 0.14, 95%CI 0.06 to 0.21) และ clofazimine (aRD 0.06, 95%CI 0.01 to 0.10) และมีอัตราการเสียชีวิตลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย linezolid (aRD -0.20, 95%CI -0.23 to -0.16), levofloxacin (aRD -0.06, 95%CI -0.09 to -0.04), moxifloxacin (aRD -0.07, 95%CI -0.10 to -0.04), หรือ bedaquiline (aRD -0.14, 95%CI -0.19 to -0.10) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ทางการรักษาที่แย่งหากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาฉีดในกลุ่ม aminoglycosids คือ kanamycin หรือ capreomycin ในขณะที่การได้รับ amikacin หรือ streptomycin ยังคงมีประโยชน์ต่อการรักษาวัณโรคด้วยยาหลายขนาน ส่วนยารักษาวัณโรคอื่น ๆ เช่น cycloserine, terizidone, ethambutol, delamanid, pyrazinamide, imipenem-cilastatin, meropenem, ethionamide, prothionamide หรือ para-aminosalicylic acid (PAS) ยังคงมีประโยชน์ต่อการรักษาวัณโรคด้วยยาหลายขนานที่สัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางการรักษาทางคลินิกที่ดีขึ้นเล็กน้อย ^[12]

จากข้อมูลการศึกษาระห่อภิณข้างต้น ส่งผลให้องค์การอนามัยโลกได้มีการแบ่งกลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคด้วยยาใหม่ตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาแต่ละชนิด นอกจากนี้ยังแนะนำการเลือกยาตามลำดับเพื่อประกอบสูตรยาระยะยาวให้ครบตามสูตรการรักษา แสดงดังตารางที่ 1 โดยต้องมียาเริ่มต้นอย่างน้อย 4 ขนาน และเมื่อหยุด Bdq จะต้องเหลือยาอย่างน้อย 3 ขนาน เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 18 เดือน และยังคงเลิกการใช้ kanamycin และ capreomycin ในการรักษาวัณโรค โดยได้แนะนำให้ใช้ amikacin แทนในสูตรยาระยะสั้น 9 เดือน คือ 4-6 Am-Mfx-Eto(Pto)-Cfz-Z-H high dose-E/ 5 Mfx-Cfz-Z-E ^[13]

ตารางที่ 1 สูตรยาระยะยาวสำหรับการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (Individual longer regimen for MDR-TB) [3,13]

กลุ่มยาและขั้นตอน	ยา	คำย่อยา
กลุ่ม A เลือกใช้ 3 ขนาน	Levofloxacin หรือ moxifloxacin Bedaquiline Linezolid	Lfx หรือ Mfx Bdq Lzd
กลุ่ม B เลือกใช้ 1 หรือ 2 ขนาน	Clofazimine Cycloserine หรือ terizidone	Cfz Cs หรือ Trd
กลุ่ม C เพิ่มจนกว่าจะจัดสูตรยาได้ครบ และหากจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่ม C จะต้องใช้อย่างน้อย 2 ขนานขึ้นไป	Ethambutol Delamanid Pyrazinamide Imipenem-cilastatin หรือ meropenem Amikacin (streptomycin) Ethionamide หรือ prothionamide Para-aminosalicylic acid	E Dim Z Imp-Cln หรือ Mpn Am (S) Eto หรือ Pto PAS

จากตารางที่ 1 มีแนวทางในการเลือกยาในแต่ละกลุ่ม ดังนี้

- 1) ใช้ยาในกลุ่ม A หรือ B รวมกัน 4 ขนาน ไม่ต้องใช้ยาในกลุ่ม C
- 2) ใช้ยาในกลุ่ม A หรือ B รวมกัน 3 ขนาน ต้องใช้ยาในกลุ่ม C 1-2 ขนาน
- 3) ใช้ยาในกลุ่ม A หรือ B รวมกัน 2 ขนาน ต้องใช้ยาในกลุ่ม C อย่างน้อย 3 ขนาน

ทั้งนี้สามารถพิจารณากำหนดสูตรยาตามผลทดสอบความไวต่อยา และตามลำดับที่องค์การอนามัยโลกจัดกลุ่มไว้

ในปี พ.ศ. 2563 องค์การอนามัยโลกแนะนำแนวทางการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานด้วยสูตรยารับประทานระยะสั้นที่มีระยะเวลาในการรักษานาน 9 -12 เดือน โดยมี Bdq เป็นส่วนประกอบแทนยาฉีดในสูตร (shorter all-oral bedaquiline-containing regimen) คือ 4-6 Bdq(6เดือน)-Lfx(Mfx)-Eto-Cfz-Z-H high dose-E/ 5 Lfx (Mfx)-Cfz-Z-E เนื่องจากมีผลสำเร็จของการรักษามากกว่า (ผลสำเร็จของการรักษา มากกว่าร้อยละ 80) และผู้ป่วยขาดการรักษาน้อยกว่า โดยแนะนำใน (1) ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานที่ไวต่อยาในกลุ่ม fluoroquinolones, (2) ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาแนวที่สอง มากกว่า 1 เดือนมาก่อน, (3) ไม่เป็นวัณโรคนอกปอดรุนแรง (severe forms of extrapulmonary TB) และ (4) ไม่เป็นวัณโรคลุกลามที่มีรอยโรคมาก (extensive TB disease) โดยผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้สูตรยาระยะสั้นได้ แนะนำให้ใช้ยาสูตรระยะยาวแทน [13-14] เช่นเดียวกับแนวทางการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานในประเทศไทยที่มีคำแนะนำให้รักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยสูตรยารับประทานระยะสั้น 9 -12 เดือน ที่มี Bdq เป็นทางเลือกแรกในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาแนวที่สองในสูตรเป็นเวลานานกว่า 1 เดือน (ยกเว้นมีผลทดสอบว่าไวต่อยา) และมีผลการ

ทดสอบว่าไม่ดื้อต่อยาในกลุ่ม fluoroquinolones, ไม่เป็นวัณโรคนอกปอดรุนแรง หรือวัณโรคกระดูกที่มีรอยโรคมาก, ไม่ตั้งครรภ์, มีอายุตั้งแต่ 6 ปี ขึ้นไป สำหรับประเทศไทย คณะผู้เชี่ยวชาญการดูแลรักษาวัณโรคระดับประเทศ ไม่แนะนำการใช้ยาสูตรนี้ในผู้ป่วยที่มีค่าเอนไซม์ตับ ALT หรือ AST มากกว่า 5 เท่าของค่าขอบบนของค่าปกติ และมี QTc interval มากกว่า 450 msec ในผู้ชาย หรือมากกว่า 470 msec ในผู้หญิง^[3,15] ขนาดยาที่แนะนำดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ขนาดยาต่อวันในสูตรยารับประทานระยะสั้นที่มี Bdq รวมด้วย^[3,15]

ยาในสูตร (mg)	กลุ่มน้ำหนัก (kg)					ปรับตามน้ำหนัก mg/kg/day
	30-35	36-45	46-55	56-70	มากกว่า 70	
Bedaquiline	400 mg/day ในช่วง 2 สัปดาห์แรก จากนั้น 200 mg/day รับประทาน 3 ครั้ง/สัปดาห์ ติดต่อกัน 22 สัปดาห์					-
Levofloxacin	750	750	1,000	1,000	1,000	-
Moxifloxacin	400	400	400	400	400	-
Prothionamide	500	500	750	750	1,000	15-20
Ethionamide	500	500	750	750	1,000	15-20
Clofazimine	100	100	100	100	100	-
Pyrazinamide	1,000	1,000	1,500	1,500	2,000	20-30
Isoniazid high dose	400	500	600	600	600	10-15
Ethambutol	800	800	1,200	1,200	1,200	15-25

*ขนาดยาอาจมีการปรับเปลี่ยนตามอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาประสิทธิภาพสูตรยาในการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน โดยเน้นใช้ยาแบบรับประทานเป็นหลัก การลดจำนวนยาที่ใช้ในสูตรและลดระยะเวลาในการรักษาเพื่อหวังผลลดอาการข้างเคียงจากยา เพิ่มความร่วมมือในการรับประทานยา รวมถึงคงประสิทธิภาพทางการรักษาให้ดีขึ้น ทั้งในแง่การกำจัดเชื้อ ลดการกลับเป็นซ้ำ และลดอัตราการเสียชีวิต โดยมีการศึกษาหลักสำคัญที่มีขนาดใหญ่ (landmark studies) ดังนี้

การศึกษา Nix-TB trial ของ Conradie และคณะ (2020) ทำการศึกษารูปแบบ open-label, single group study ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ร่วมกับมีหรือไม่มีการดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolones และยาฉีดในกลุ่ม aminoglycosides โดยใช้ยาสูตร BPaL regimen เป็นระยะเวลา 26 สัปดาห์ ประกอบด้วยยา 3 ขนาน ดังนี้

- 1) Bedaquiline 400 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ จากนั้น 200 mg 3 ครั้ง/สัปดาห์ เป็นเวลา 24 สัปดาห์
- 2) Pretomanid 200 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 26 สัปดาห์

3) Linezolid 1,200 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 26 สัปดาห์

จากการศึกษามีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 109 ราย พบความสำเร็จทางการรักษาสูงถึงร้อยละ 90 (95%CI 83 to 95) โดยมีผู้ป่วย 11 ราย (ร้อยละ 10) ที่มีความล้มเหลวทางการรักษา ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาพบอาการข้างเคียงจากการได้รับ linezolid คือ peripheral neuropathy ร้อยละ 81 โดยมี 2 ราย ที่เป็น optic neuritis และ myelosuppression ร้อยละ 48 ^[16] จากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจำนวนมากในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย linezolid ขนาด 1,200 mg จึงได้มีการศึกษาการใช้ linezolid ในขนาดยาที่แตกต่างกันในยาสูตร BPaL เป็นระยะเวลา 26 สัปดาห์ ในการศึกษา ZeNix trial (2022) โดยทำการศึกษารูปแบบ partially blind, randomized trial เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ร่วมกับมีหรือไม่มีกรดคีโตในยาในกลุ่ม fluoroquinolones และยาชนิดในกลุ่ม aminoglycosides แบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่มการรักษา โดยประกอบด้วยยา 3 ขนาน ได้แก่

- 1) Bedaquiline 200 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์ จากนั้น 100 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 18 สัปดาห์
- 2) Pretomanid 200 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 26 สัปดาห์
- 3) Linezolid แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่มตามขนาดการรักษา ดังนี้
 - กลุ่มที่ 1 linezolid 1,200 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 26 สัปดาห์
 - กลุ่มที่ 2 linezolid 1,200 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 9 สัปดาห์
 - กลุ่มที่ 3 linezolid 600 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 26 สัปดาห์
 - กลุ่มที่ 4 linezolid 600 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 9 สัปดาห์

จากการศึกษาพบว่ามีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 181 ราย โดยมีอัตราสำเร็จในการรักษาคิดเป็นร้อยละ 93 และร้อยละ 89 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย linezolid 1,200 mg เป็นระยะเวลา 26 และ 9 สัปดาห์ ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบอัตราสำเร็จในการรักษาคิดเป็นร้อยละ 91 และ ร้อยละ 84 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย linezolid 600 mg เป็นระยะเวลา 26 และ 9 สัปดาห์ ตามลำดับ โดยพบอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาด้วย linezolid ขนาด 1,200 mg เช่น peripheral neuropathy ร้อยละ 38 และร้อยละ 24 และภาวะโลหิตจาง ร้อยละ 22 และร้อยละ 15 จนส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาหรือหยุดยาในขณะรักษาสูงถึงร้อยละ 51 และร้อยละ 30 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 26 และ 9 สัปดาห์ ตามลำดับ และพบ optic neuropathy ร้อยละ 9 เฉพาะกลุ่มที่ได้รับ linezolid 1,200 mg เป็นเวลา 26 สัปดาห์ ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ linezolid 600 mg พบ peripheral neuropathy ร้อยละ 24 และร้อยละ 13 และภาวะโลหิตจางร้อยละ 2 และร้อยละ 7 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 26 และ 9 สัปดาห์ ตามลำดับ และพบการรักษาล้มเหลว 1 ราย ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย linezolid 600 mg เป็นระยะเวลา 9 สัปดาห์ จากผลการศึกษา ZeNix trial จะเห็นได้ว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาสูตร BPaL ที่มี linezolid 600

mg เป็นระยะเวลา 26 สัปดาห์ มีประสิทธิภาพทางการรักษาที่ดี ทั้งในแง่อัตราสำเร็จในการรักษาสูง และการเกิดอาการข้างเคียงจากยาต่ำ^[17]

การศึกษา TB-PRACTECAL trial ของ Nyang'wa และคณะ (2022) รูปแบบ open-label, multicenter, randomized controlled noninferiority trial ในผู้ป่วยวัณโรคปอดดื้อยาหลายขนาน ร่วมกับมีหรือไม่มีเชื้อในกลุ่ม fluoroquinolones ด้วยยาสูตรระยะสั้น 6 เดือน เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการได้รับการรักษาด้วยยาในสูตรมาตรฐาน 9-20 เดือน และสูตรระยะสั้นซึ่งประกอบไปด้วยยาสูตร BPaL, BPaLC และ BPaLM เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ โดยแต่ละสูตรประกอบไปด้วยยา 3-4 ขนานในการรักษา ดังนี้

- ยาสูตร BPaL ประกอบด้วย
 - Bedaquiline 400 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ จากนั้น 200 mg 3 ครั้ง/สัปดาห์ เป็นเวลา 22 สัปดาห์
 - Pretomanid 200 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์
 - Linezolid 600 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 16 สัปดาห์ จากนั้น 300 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์
- ยาสูตร BPaLC ประกอบด้วย
 - ยาสูตร BPaL ร่วมกับ Clofazimine 100 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์
- ยาสูตร BPaLM ประกอบด้วย
 - ยาสูตร BPaL ร่วมกับ Moxifloxacin 400 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์

ผลการศึกษาพบผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 301 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาสูตรมาตรฐาน 73 ราย, ยาสูตร BPaLM 72 ราย, ยาสูตร BPaLC 72 ราย และยาสูตร BPaL 70 ราย พบอัตราความสำเร็จในการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยาสูตรมาตรฐาน ร้อยละ 52 และกลุ่มที่ได้รับยาสูตร BPaL, BPaLC และ BPaLM ร้อยละ 77, 81 และ 89 ตามลำดับ โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงตั้งแต่เกรด 3 ขึ้นไปในระหว่างการรักษาด้วยยาสูตรมาตรฐาน ร้อยละ 58 และกลุ่มที่ได้รับยาสูตร BPaL, BPaLC และ BPaLM ร้อยละ 23, 26 และ 18 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงตั้งแต่เกรด 3 ขึ้นไป ภายหลังการเข้าร่วมการศึกษาในสัปดาห์ที่ 72 เช่น ตับอักเสบ, QTc prolongation, การทำงานของไตที่ลดลง และภาวะโลหิตจาง ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาสูตรมาตรฐานมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาในสูตร BPaL, BPaLC และ BPaLM คิดเป็นร้อยละ 59, 22, 32 และ 19 ตามลำดับ จากข้อมูลข้างต้นพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาสูตร BPaLM มีอัตราสำเร็จในการรักษาไม่ด้อยไปกว่าการรักษาด้วยยาสูตรมาตรฐาน (risk difference -25, 95%CI -41 to -9) โดยให้ผลสำเร็จในการรักษาที่สูงและอาการไม่พึงประสงค์ที่ต่ำ เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรมาตรฐานและสูตรระยะสั้น ทั้งยาสูตร BPaL และ BPaLC^[18]

จากการศึกษาข้างต้น ทำให้องค์การอนามัยโลกได้ออกแนวทางการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา พ.ศ. 2565^[2] โดยแนะนำแนวทางการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) และผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา

หลายขนานชนิดรุนแรง (pre-XDR-TB) ด้วยสูตรยาต้านทานระยะสั้น 6 เดือน ด้วยยาสูตร BPaLM (และ BPaL สำหรับ pre-XDR-TB) ซึ่งประกอบไปด้วยยา 4 ขนาน ได้แก่ bedaquiline, pretomanid, linezolid และ moxifloxacin เป็นทางเลือกแรก โดยแนะนำขนาดยา ดังนี้

- 1) Bedaquiline 400 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ จากนั้น 200 mg 3 ครั้ง/สัปดาห์ เป็นเวลา 22 สัปดาห์ (on-label) หรือ 200 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์ จากนั้น 100 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 18 สัปดาห์ (off-label)
- 2) Pretomanid 200 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์
- 3) Linezolid 600 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์
- 4) Moxifloxacin 400 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์

โดยแนะนำสำหรับผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน หรือผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรง (Pre-XDR-TB) ที่เข้าเกณฑ์การรักษา ดังต่อไปนี้

- 1) มีผลความไวต่อยาในกลุ่ม fluoroquinolones ให้เลือกใช้ยาสูตร BPaLM หากมีผลดื้อต่อยา fluoroquinolones แนะนำให้ใช้ยาสูตร BPaL แทน
- 2) ผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันวัณโรคปอด หรือวัณโรคนอกปอด ที่ไม่ใช่วัณโรคในระบบประสาทส่วนกลาง, วัณโรคในกระดูกและข้อ, วัณโรคชนิดแพร่กระจาย (disseminated/ miliary TB)
- 3) อายุตั้งแต่ 14 ปีขึ้นไป
- 4) สามารถใช้ได้ทั้งผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย (HIV infection)
- 5) ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาในสูตร เช่น bedaquiline, linezolid, pretomanid หรือ delamanid มากกว่า 1 เดือนมาก่อน (ยกเว้นมีผลทดสอบว่าไวต่อยา)
- 6) ไม่ตั้งครรภ์หรืออยู่ระหว่างให้นมบุตร เนื่องจากมีข้อมูลการใช้ pretomanid ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ค่อนข้างจำกัด

ถึงแม้แนวทางการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานของประเทศไทยยังไม่มีคำแนะนำการใช้ยาสูตรระยะสั้น BPaLM 6 เดือน เป็นยาทางเลือกแรก เนื่องจากอยู่ระหว่างการนำเข้ายา อย่างไรก็ตามได้เริ่มมีการประชาสัมพันธ์ถึงข้อมูลการใช้ยาสูตร BPaLM และ BPaL ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน และผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรง โดยกรมควบคุมโรค กองวัณโรค ซึ่งได้มีข้อเสนอเพิ่มเติมในการใช้ยาจากคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก โดยให้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญวัณโรคดื้อยาก่อนการใช้ยา โดยเฉพาะ (1) ผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin level) น้อยกว่า 8 mg/dL หรือเกล็ดเลือด (platelet count) น้อยกว่า 75,000/mm³, (2) ผู้ที่มีค่าดัชนีมวลกาย (BMI) น้อยกว่า 17 kg/m², (3) ในผู้ที่มีเอนไซม์ตับ AST หรือ ALT มากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าของค่าขอบบนของค่าปกติขึ้นไป ควรติดตามอย่างใกล้ชิด, (4) ผู้ที่มีโรคประสาทส่วนปลายอักเสบอย่างรุนแรง (5) ผู้ที่มีประวัติโรคหัวใจเต้นผิดปกติ และ (6) ผู้ที่มีค่า QTc interval ก่อนเริ่มยา มากกว่า 450 msec ^[20]

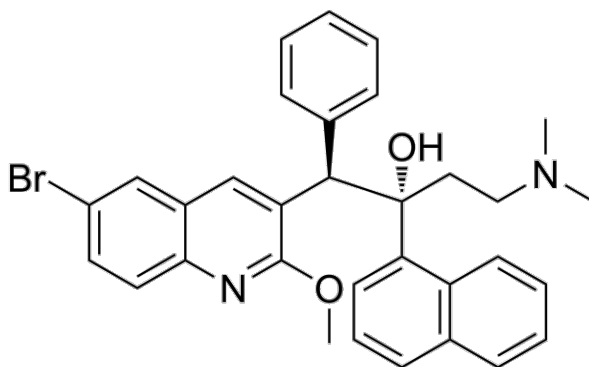
ข้อมูลทางเภสัชวิทยาและกลไกการออกฤทธิ์ของยารักษาวัณโรคในยาสูตร BPaLM มีรายละเอียดดังนี้
Bedaquiline (Bdq) ^[20]

Bedaquiline จัดเป็นยาในกลุ่ม diarylquinolines มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ adenosine 5-triphosphate (ATP) synthase ของเชื้อมัคโคแบคทีเรีย ในภาวะปกติการสร้างพลังงานในเซลล์ของเชื้อมัคโคแบคทีเรียจำเป็นต้องใช้ ATP synthase ทำให้เชื้อไม่สามารถสร้างพลังงานได้ จึงมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อมัคโคแบคทีเรีย ซึ่งมีฤทธิ์ต่อทั้งเชื้อที่กำลังแบ่งตัว (replicating mycobacteria) และเชื้อที่ไม่ได้แบ่งตัว (non-replicating mycobacteria)

Bdq สามารถดูดซึมในทางเดินอาหารได้ดีเมื่อรับประทานพร้อมอาหาร โดยมีค่าพื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve; AUC) ของการให้ยาสูงขึ้น 2-2.4 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกรรับประทานตอนท้องว่าง ภายหลังการรับประทานยาจะมีระดับยาในพลาสมาสูงสุดในช่วง 4-6 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา ยามีค่าครึ่งชีวิต 4-5 เดือน และถูกขับออกจากร่างกายผ่านทางอุจจาระ

ข้อบ่งใช้

Bdq ครอบคลุมการออกฤทธิ์ทั้งเชื้อวัณโรคที่ไวต่อยา และวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ^[20] นอกจากนี้ยังใช้ในการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรง และวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมากอีกด้วย ยามีข้อมูลจำกัดในด้านการแพร่ผ่านไปยังระบบประสาทส่วนกลาง จึงไม่แนะนำการใช้ยารักษาวัณโรคในระบบประสาทส่วนกลาง



รูปที่ 1 โครงสร้างของ bedaquiline ^[21]

ขนาดและการบริหารยา

Bdq เป็นรูปแบบเม็ด ความแรง 100 mg แนะนำการรับประทานแบบเต็มเม็ด ไม่บดหรือแบ่งยา แนะนำการรับประทานยาดังนี้

สัปดาห์ที่ 1-2: 400 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง พร้อมมื้ออาหาร

สัปดาห์ที่ 3-24: 200 mg รับประทาน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ พร้อมมื้ออาหาร โดยให้ยาแต่ละมื้อห่างกันอย่างน้อย 48 ชั่วโมง

กรณีผู้ป่วยลืมนับรับประทานยาให้แนะนำจำแนกตามช่วงสัปดาห์ที่รับประทานยา หากลืมนับในช่วง 2 สัปดาห์แรกให้ข้ามยามื้อนั้นไปและรับประทานยาตามเดิม หากลืมนับรับประทานยาในช่วงสัปดาห์ที่ 3-24 ให้รับประทานยาเม็ดที่ลืมนับที่ที่นึกได้และรับประทานยาตามเดิม

อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลจากการศึกษา ZeNix trial ได้แนะนำการรับประทาน Bdq 200 mg วันละครั้ง ในช่วง 8 สัปดาห์แรก จากนั้น 100 mg วันละครั้ง นาน 18 สัปดาห์ ซึ่งในอนาคตอาจจะมีแนวโน้มเปลี่ยนแปลงขนาดและการรับประทาน Bdq ใหม่ ซึ่งต้องติดตามแนวทางการรักษาและขนาดแนะนำในการรับประทานยาเพิ่มเติมจากองค์การอนามัยโลกต่อไป

ข้อควรระวังและผลข้างเคียงที่พบบ่อย

- Bdq ทำให้เพิ่มความยาวของ QT interval ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ แนะนำให้ติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างใกล้ชิดระหว่างการรับประทานยา
- ยามีความเป็นพิษต่อตับ (hepatotoxicity) แนะนำให้ตรวจเอนไซม์ตับ เช่น ALT หรือ AST อย่างสม่ำเสมอ
- อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบได้ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ เป็นต้น

อันตรกิริยาระหว่างยา

Bdq ผ่านการเปลี่ยนแปลงที่จับด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 ชนิด CYP3A4 เป็นหลัก จึงต้องระวังการใช้ยาร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำหรือยับยั้ง CYP3A4 เช่น

- ยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4 เช่น efavirenz จะทำให้ระดับ Bdq ลดต่ำลง จึงไม่แนะนำการใช้ยาทั้งสองชนิดนี้ร่วมกัน
- ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 เช่น ketoconazole จะทำให้ระดับ Bdq เพิ่มสูงขึ้น ส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก Bdq ได้

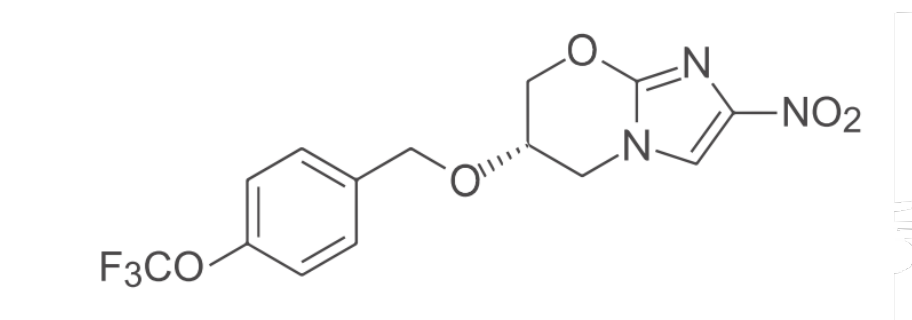
นอกจากนี้ต้องระวังการใช้ยาร่วมกับยาที่มีผลเพิ่มความยาว QT interval เช่น clofazimine, moxifloxacin เนื่องจากเสริมฤทธิ์การเพิ่มความยาว QT interval

Pretomanid (Pa) ^[22]

Pretomanid จัดเป็นยาในกลุ่ม nitroimidazooxazines เมื่อยาเข้าไปในเซลล์ของเชื้อวัณโรคยาจะถูกกระตุ้นด้วยเอนไซม์ deazaflavin F420 dependent nitroreductase (Ddn) แล้วปลดปล่อยอนุมูลอิสระไนโตรเจน เช่น nitric oxide ซึ่งมีฤทธิ์ทำลายเซลล์ของแบคทีเรีย นอกจากนี้ยังออกฤทธิ์ทำลายเชื้อวัณโรคผ่าน การยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อวัณโรคโดยยับยั้งการสังเคราะห์ mycolic acid ชนิด methoxymycolic acid และ ketomycolic acid ยามีฤทธิ์ฆ่าเชื้อมัคโคแบคทีเรียทั้งเชื้อที่กำลังแบ่งตัวและเชื้อที่ไม่ได้แบ่งตัว

Pa สามารถดูดซึมในทางเดินอาหารได้ดีเมื่อรับประทานพร้อมอาหาร โดยเฉพาะอาหารที่มีไขมันสูง และแคลอรีสูง จะสามารถเพิ่มค่าพื้นที่ใต้กราฟได้ถึงร้อยละ 88 เมื่อเปรียบเทียบกับรับประทานตอนท้องว่าง ภายหลังจากรับประทานยาจะมีระดับยาในพลาสมาสูงสุดในช่วง 4-5 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา ยามี

ค่าจับตัวกับโปรตีนร้อยละ 86.4 มีค่าครึ่งชีวิต 17 ชั่วโมง และถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะร้อยละ 53 และทางอุจจาระร้อยละ 38



รูปที่ 2 โครงสร้างของ pretomanid ^[22]

ข้อบ่งใช้

Pa ครอบคลุมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนาน โดยรับรองให้ใช้ร่วมกับ Bdq, Lzd หรือ Mfx ในการรักษาวัณโรคปอดดื้อยาหลายขนาน วัณโรคปอดดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรง และวัณโรคปอดดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก เนื่องจากยามีข้อมูลจำกัดในด้านการแพร่ผ่านไปยังระบบประสาทส่วนกลาง จึงไม่แนะนำการใช้ยารักษาวัณโรคในระบบประสาทส่วนกลาง

ขนาดและการบริหารยา

Pa เป็นรูปแบบเม็ด ความแรง 200 mg แนะนำการรับประทานแบบเต็มเม็ด ไม่บดหรือแบ่งยา โดยให้รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง รับประทานพร้อมอาหาร

ข้อควรระวังและผลข้างเคียงที่พบบ่อย

- ยามีความเป็นพิษต่อตับ (hepatotoxicity) พบร้อยละ 28 ของผู้ที่รับประทานยา จึงควรแนะนำให้ตรวจเอนไซม์ตับ เช่น ALT หรือ AST อย่างสม่ำเสมอระหว่างการรับประทานยา
- อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบได้บ่อย เช่น ปลายประสาทอักเสบ (ร้อยละ 22), ภาวะซีด, ระคายเคืองกระเพาะอาหาร คลื่นไส้ อาเจียน เป็นต้น
- ไม่แนะนำการใช้ยาในผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรเนื่องจากมีข้อมูลการศึกษาค่อนข้างจำกัด

อันตรกิริยาระหว่างยา

ระวังการใช้ Pa ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนาหรือยับยั้ง CYP3A4 ระดับปานกลางถึงรุนแรง เนื่องจากส่งผลต่อระดับ Pa

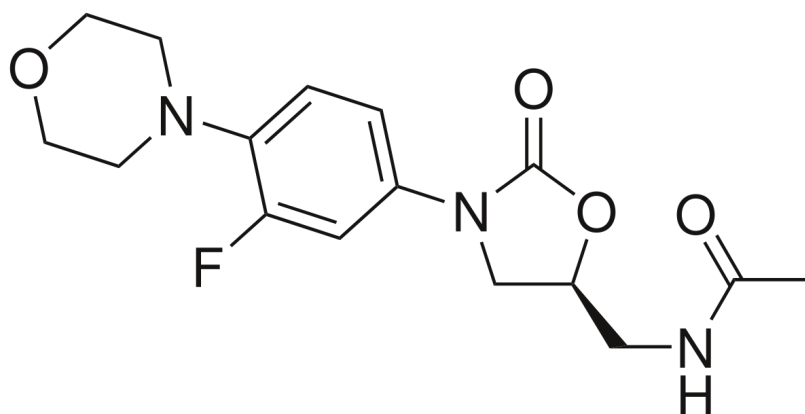
Linezolid (Lzd) ^[23]

Linezolid เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม oxazolidinones ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน โดยการจับกับ 23S rRNA ที่อยู่ใน 50S ribosomal subunit มีผลยับยั้งเชื้อมัยโคแบคทีเรียทั้งเชื้อวัณโรคและเชื้อที่ไม่ใช่วัณโรค (Nontuberculous mycobacteria; NTM)

Lzd ยามีค่าชีวประสิทธิผลร้อยละ 100 สามารถดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหาร โดยอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา ภายหลังการรับประทานยาจะมีระดับยาในพลาสมาสูงสุดในช่วง 1-2 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา ยามีค่าจับตัวกับโปรตีนร้อยละ 31 มีค่าครึ่งชีวิต 5 ชั่วโมง และถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะร้อยละ 30 และทางอื่นที่ไม่ใช่ทางปัสสาวะ ร้อยละ 65 (non-renal clearance) ยามีคุณสมบัติแพร่ผ่านไปยังอวัยวะต่างๆ ของร่างกายได้ดีทั้งในปอด กระดูก ระบบประสาทส่วนกลาง กล้ามเนื้อ หรือไขมัน

ข้อบ่งใช้

Lzd ได้รับการรับรองจากองค์การอนามัยโลกให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา ทั้งวัณโรคดื้อยาหลายขนาน วัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรง และวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก



รูปที่ 3 โครงสร้างของ linezolid ^[23]

ขนาดและการบริหารยา

ยารูปแบบเม็ด ขนาดความแรง 600 mg แนะนำการรับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง

ข้อควรระวังและผลข้างเคียงที่พบบ่อย

- ระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 8 mg/dL หรือมีเกล็ดเลือดน้อยกว่า 75,000 /mm³
- อาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่อาจพบได้ เช่น เส้นประสาทตาอักเสบ (optic neuritis)
- อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆที่พบบ่อย เช่น ภาวะซีด, ปลายประสาทอักเสบ, lactic acidosis

อันตรกิริยาระหว่างยา

- ระมัดระวังการใช้ Lzd ร่วมกับยาในกลุ่ม serotonergic agents เช่น SSRIs, SNRIs เนื่องจากสามารถเสริมฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์ MAOI ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะ serotonin syndrome
- ระมัดระวังการใช้ยา Lzd ร่วมกับยาอื่นที่มีผลลดการทำงานของไขกระดูกซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยมีภาวะซีดได้ เช่น co-trimoxazole, flucytosine, zidovudine เป็นต้น

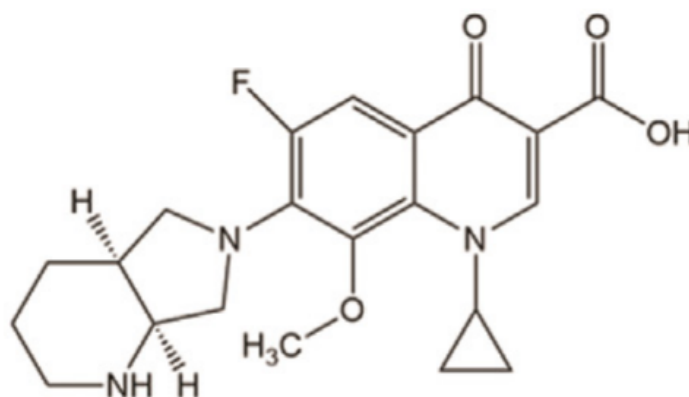
Moxifloxacin (Mfx) ^[24]

Moxifloxacin เป็นยาในกลุ่ม respiratory fluoroquinolones ออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์สายรหัสพันธุกรรมของเชื้อแบคทีเรีย (DNA replication) และเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์ โดยมีเอนไซม์ DNA gyrase และ topoisomerase IV เป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์

Mfx มีค่าชีวประสิทธิผลร้อยละ 90 สามารถดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหาร โดยอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา ยามีค่าจับตัวกับโปรตีนร้อยละ 30-50 มีค่าครึ่งชีวิต 12-16 ชั่วโมง และถูกขับออกจากร่างกายในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงทางปัสสาวะร้อยละ 20 และทางอุจจาระร้อยละ 25 ยามีคุณสมบัติแพร่ผ่านไปยังอวัยวะต่างๆ ของร่างกายได้ดีทั้งในปอด กระจก ระบบประสาทส่วนกลาง

ข้อบ่งใช้

Mfx ได้รับการรับรองจากองค์การอนามัยโลกให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา ที่ยังไวต่อยาในกลุ่ม fluoroquinolones ทั้งวัณโรคดื้อยาหลายขนาน วัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรง และวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก



รูปที่ 4 โครงสร้างของยา moxifloxacin ^[25]

ขนาดและการบริหารยา

ยารูปแบบเม็ด ขนาดความแรง 400 mg แนะนำการรับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง

ข้อควรระวังและผลข้างเคียงที่พบบ่อย

- ยาอาจมีผลเพิ่มความยาว QT interval ของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ จึงแนะนำให้ติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างใกล้ชิดระหว่างการรักษาด้วยยานี้
- อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบได้ เช่น ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ, เหนื่อยหวายนอกเสบ, ระคายเคืองกระเพาะอาหาร และ คลื่นไส้อาเจียน

อันตรกิริยาระหว่างยา

- ระวังการใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีผลเพิ่มความยาว QT interval เช่น bedaquiline, clofazimine เนื่องจากเสริมฤทธิ์การเพิ่มความยาว QT interval
- หลีกเลี่ยงการรับประทานยาพร้อมนม ยาลดกรด หรือผลิตภัณฑ์ที่มี Ca, Mg, Al, Fe และ Zn เนื่องจากลดการดูดซึมยา โดยแนะนำการรับประทานยา Mfx ก่อน 4 ชั่วโมง หรือหลังผลิตภัณฑ์เหล่านี้ 8 ชั่วโมง

จากแนวทางการรักษาวัณโรคคือยาในปัจจุบันจึงได้สรุปแนวทางในการเลือกสูตรยาสำหรับการรักษาผู้ป่วยวัณโรคคือยาดังแสดงในตารางที่ 3

สรุป

วัณโรคคือยาหลายขนานเป็นปัญหาทางสาธารณสุขทั่วโลกรวมทั้งประเทศไทย เนื่องจากยังมีอัตราความสำเร็จในการรักษาที่ไม่สูงมากนัก รวมทั้งการไม่สามารถเข้าถึงการรักษาและขาดความร่วมมือในการรักษา จึงมีความพยายามในการพัฒนายาสูตรใหม่หรือสูตรยาที่มีอยู่เดิมให้เป็นสูตรยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา โดยเน้นการใช้รูปแบบรับประทาน ลดขนานยาในสูตรให้น้อยลงแต่ยังคงประสิทธิภาพการรักษา รวมไปถึงลดระยะเวลาในการรักษา เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาและลดอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยปัจจุบันแนะนำการใช้ยาสูตร BPaLM ซึ่งประกอบด้วยยา 4 ขนาน คือยา bedaquiline, pretomanid, linezolid และ moxifloxacin ใช้ระยะเวลารักษานาน 24 สัปดาห์ ซึ่งมีอัตราความสำเร็จในการรักษาที่สูงและพบอาการไม่พึงประสงค์จากยาก่อนข้างต่ำ อย่างไรก็ตามสิ่งสำคัญอีกประการที่ต้องนึกถึงในการดูแลผู้ป่วยวัณโรค คือ การเน้นย้ำให้ผู้ป่วยรับประทานยาครบถ้วนไม่ขาดยา และมาตรวจติดตามอาการตามนัดอย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้เกิดผลการรักษาที่ดีที่สุด ไม่กลับเป็นซ้ำและไม่ก่อให้เกิดวัณโรคคือยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก

ตารางที่ 3 แนวทางในการเลือกสูตรยาสำหรับการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา ^[26]

สูตรยา	MDR/RR-TB ที่ยังไวต่อ FOs	Pre-XDR	XDR-TB	วัณโรคปอดลุกลาม	วัณโรคนอกปอด	อายุน้อยกว่า 14 ปี
6-month BPaLM/ BPaL	ใช้ได้ (BPaLM)	ใช้ได้ (BPaL)	ใช้ไม่ได้	ใช้ได้	ใช้ได้ <u>ยกเว้นวัณโรค</u> ในระบบประสาท, กระดูกและข้อ, วัณโรคชนิด แพร่กระจาย	ใช้ไม่ได้
9-month all oral with Bdq containing	ใช้ได้	ใช้ไม่ได้	ใช้ไม่ได้	ใช้ไม่ได้	ใช้ได้ <u>ยกเว้นวัณโรค</u> ในเยื่อหุ้มสมอง วัณโรคในเยื่อหุ้มหัวใจ, วัณโรค กระดูกและข้อ, วัณโรคชนิด แพร่กระจาย	ใช้ได้
Longer individualized 18-month regimen	ใช้ได้*	ใช้ได้*	ใช้ได้	ใช้ได้	ใช้ได้	ใช้ได้

*ในกรณีที่สูตร BPaLM/ BPaL หรือ 9-month all oral regimen ไม่สามารถใช้ได้

อ้างอิง

1. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.
2. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022.
3. Division of Tuberculosis. National Tuberculosis Control Programme Guideline, Thailand 2021. Bangkok: Division of Tuberculosis; 2021.
4. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021.
5. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022.
6. พลิน กมลวัฒน์. เอกสารประกอบการนำเสนอ. Update TB situation in Thailand, DR-TB case Consulting Conference. กองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. May 2023.
7. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update. World Health Organization; 2011.
8. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. World Health Organization; 2016.
9. แนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2561 National Tuberculosis control Programme Guidelines, Thailand, 2018 .กรุงเทพฯ : สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค, 2561.
10. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, Das PK, Sarker MR, Daru P, Rieder HL. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 1;182(5):684-92.
11. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, Chiang CY, et al.; STREAM Study Collaborators. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019 Mar 28;380(13):1201-1213.
12. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017; Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018 Sep 8;392(10150):821-834.
13. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019.
14. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
15. แนวทางการเลือกใช้สูตรยารักษาวัณโรคดื้อยา ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2563. กรุงเทพฯ: กองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข, 2563.

16. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, Mendel CM, Egizi E, Moreira J, Timm J, McHugh TD, Wills GH, Bateson A, Hunt R, Van Niekerk C, Li M, Olugbosi M, Spigelman M; Nix-TB Trial Team. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):893-902.
17. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, Samoiloa A, Skornykova S, Tudor E, Variava E, Yablonskiy P, Everitt D, Wills GH, Sun E, Olugbosi M, Egizi E, Li M, Holsta A, Timm J, Bateson A, Crook AM, Fabiane SM, Hunt R, McHugh TD, Tweed CD, Foraida S, Mendel CM, Spigelman M; ZeNix Trial Team. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022 Sep 1;387(9):810-823.
18. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, Solodovnikova V, Liverko I, Moodliar R, Dodd M, Ngubane N, Rassool M, McHugh TD, Spigelman M, Moore DAJ, Ritmeijer K, du Cros P, Fielding K; TB-PRACTECAL Study Collaborators. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022 Dec 22;387(25):2331-2343.
19. แนวทางการรักษาด้วยสูตรยา BPaLM/ BPaL. กรมควบคุมโรค กองวินโรค กระทรวงสาธารณสุข. [updated 2023 Aug 23; cited 2023 Sep 11]. Available from https://www.tbthailand.org/fileExaDSM/%E0%B9%81%E0%B8%99%E0%B8%A7%E0%B8%97%E0%B8%B2%E0%B8%87%E0%B8%81%E0%B8%B2%E0%B8%A3%E0%B8%A3%E0%B8%B1%E0%B8%81%E0%B8%A9%E0%B8%B2%E0%B8%94%E0%B9%89%E0%B8%A7%E0%B8%A2%E0%B8%AA%E0%B8%B9%E0%B8%95%E0%B8%A3%E0%B8%A2%E0%B8%B2OL_BPaLM-BPaL.pdf
20. Chahine EB, Karaoui LR, Mansour H. Bedaquiline: a novel diarylquinoline for multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Pharmacother*. 2014 Jan;48(1):107-15.
21. Pinheiro M, Amenitsch H, Reis S. Antituberculosis Drug Interactions with Membranes: A Biophysical Approach Applied to Bedaquiline. *Membranes* (Basel). 2019 Oct 30;9(11):141.
22. Stancil SL, Mirzayev F, Abdel-Rahman SM. Profiling Pretomanid as a Therapeutic Option for TB Infection: Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther*. 2021 Jun 28;15:2815-2830.
23. Negatu DA, Aragaw WW, Cangialosi J, Dartois V, Dick T. Side-by-Side Profiling of Oxazolidinones to Estimate the Therapeutic Window against Mycobacterial Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023 Apr 18;67(4):e0165522.

24. Naidoo A, Naidoo K, McIleron H, Essack S, Padayatchi N. A Review of Moxifloxacin for the Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *J Clin Pharmacol*. 2017 Nov;57(11):1369-1386.
25. Qiao M, Ren W, Guo H, Huo F, Shang Y, Wang Y, Gao M, Pang Y. Comparative in vitro susceptibility of a novel fluoroquinolone antibiotic candidate WFQ-228, levofloxacin, and moxifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Infect Dis*. 2021 May;106:295-299.
26. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022.