



แนวทางการวินิจฉัยและการดูแลรักษา ผู้ป่วยวัณโรคในประเทศไทย

Clinical Practice Guideline (CPG)
of Tuberculosis Treatment in Adult
2018

จัดทำโดย

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

ร่วมกับ

สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์



คำนำ

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่สำคัญและเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขทั่วโลก องค์การอนามัยโลกได้ประกาศให้วัณโรคเป็นปัญหาฉุกเฉินทางด้านสาธารณสุขทั่วโลก ข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่าปัญหาที่สำคัญสามประเด็นของวัณโรคคือ จำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่มีจำนวนมากและมีแนวโน้มจำนวนลดลงช้ากว่าที่จะทำให้สามารถควบคุมวัณโรคในระยะเวลานานใกล้ ประเด็นถัดมาคือวัณโรคในผู้ติดเชื้อโรคเอดส์ที่ทำให้การดูแลรักษายากลำบากมากขึ้น และประเด็นสุดท้ายคือวัณโรคดื้อยาหลายขนานที่จำนวนผู้ป่วยมากขึ้นและการรักษาด้วยระบบยาแนวที่สองมีผลสำเร็จที่ต่ำอีกทั้งมีราคาสูง องค์การอนามัยโลกได้จัดให้ประเทศไทยมีปัญหวัณโรครุนแรงทั้งสามด้าน กระทรวงสาธารณสุขตระหนักถึงปัญหาจึงได้มีการจัดทำแผนงานควบคุมวัณโรค พ.ศ.๒๕๖๐-๒๕๖๔ เพื่อบูรณาการการควบคุมวัณโรคของประเทศในทุกภาคส่วน กรมการแพทย์ซึ่งรับผิดชอบด้านการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคและผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาของประเทศ ประกอบกับแนวโน้มของการดูแลรักษาวัณโรคเปลี่ยนแปลงไปสู่การใช้เทคโนโลยีทางอณูชีววิทยาในการวินิจฉัยวัณโรคและการดื้อยาของเชื้อวัณโรค รวมทั้งการเข้าถึงการรักษาที่ใช้ยารักษาตัวใหม่และสูตรยาใหม่เพื่อเพิ่มอัตราการหายและลดอัตราการเสียชีวิตจากวัณโรคตามที่องค์การอนามัยโลกแนะนำ กรมการแพทย์จึงได้จัดทำคำแนะนำในการดูแลรักษาวัณโรคใหม่ี่ด้วยความร่วมมือของทุกภาคส่วนที่ได้ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคในประเทศไทย และหวังว่าคำแนะนำนี้จะทำให้ผู้ป่วยวัณโรคทุกรายได้รับการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสมและหายจากวัณโรค รวมทั้งส่งผลให้การควบคุมวัณโรคประสบความสำเร็จจนไม่เป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขต่อไป

(นายแพทย์สมศักดิ์ อรรษศิลป์)

อธิบดีกรมการแพทย์



สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537

ชื่อหนังสือ	แนวทางการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคในประเทศไทย (Clinical Practice Guideline (CPG) of Tuberculosis Treatment in Thailand)
ISBN	978-616-11-3657-4
พิมพ์ครั้งที่ 1	1,300 เล่ม
บรรณาธิการ	แพทย์หญิงเปี่ยมลภ สแสงสายัณห์ นายแพทย์เจริญ ชูโชติถาวร แพทย์หญิงนฤมล สวรรค์ปัญญาเลิศ
ผู้ช่วยบรรณาธิการ	นางพรทิพา ชัยเนตรภรณ์ นางรจนา บำรุงศักดิ์ นางแพรวจิต จันทร์จิตติวงศ์
จัดพิมพ์โดย	กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
พิมพ์ที่	บริษัท บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ

แนวทางการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคในประเทศไทย = Clinical practice guideline (CPG) of tuberculosis treatment in Thailand.-- นนทบุรี : กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, 2561.

104 หน้า.

1. วัณโรค I. ชื่อเรื่อง.

616.995

ISBN 978-616-11-3657-4

ISBN: 978-616-11-3657-4



9 786161 136574

สารบัญ

บทที่ 1	สาเหตุและการติดต่อ	1
บทที่ 2	วัณโรคปอด	3
บทที่ 3	ยารักษาวัณโรคแนวที่หนึ่ง (First-line Anti-tuberculosis Drugs, FLD)	13
บทที่ 4	วัณโรคดื้อยา	20
บทที่ 5	แนวทางการรักษาวัณโรคดื้อยา : Mono-, Poly-, Multi-drug resistant TB และ XDR-TB ยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคดื้อยา (MDR-TB)	28
บทที่ 6	ยา กลไกการดื้อยาและการจัดการต่อปัญหาการแพ้ยารักษาวัณโรค	41
บทที่ 7	การรักษาผู้ป่วยวัณโรคในกรณีพิเศษต่างๆ	61
บทที่ 8	วัณโรคนอกปอด	67
ภาคผนวก	แนวทางการจัดการป้องกันวัณโรคสำหรับบุคลากรโรงพยาบาล	72
	คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข	96

บทที่ 1

สาเหตุและการติดต่อ

สาเหตุ

วัณโรคเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย Genus Mycobacterium เชื้อวัณโรคที่ก่อโรคในคนได้ มีหลาย species รวมเรียกว่า *M. tuberculosis complex* ได้แก่ *M. tuberculosis* หรือ *M. TB* (สาเหตุส่วนใหญ่ของวัณโรคของคน), *M. africanum* (เชื้อวัณโรคของคน), *M. bovis* (เชื้อวัณโรคของวัว/ควาย แต่ก่อโรคในคนได้), *M. canetti* และ *M. microti* (เชื้อวัณโรคของสัตว์ชนิดหนึ่งที่มีลักษณะคล้ายหนู), *M. pinnipedii*, *M. caprae* และ *M. mungi* ซึ่งทั้ง 3 species นี้ มี DNA sequences คล้ายคลึงกัน จึงถูกจัดในกลุ่มเดียวกัน วัณโรคในคนส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อ *M. tuberculosis (M. TB)*

การติดต่อ

วัณโรคเป็นโรคติดต่อทางระบบทางเดินหายใจแบบ Airborne-transmitted infectious disease สามารถติดต่อจากคนสู่คนได้ โดยการสูดหายใจเอาเชื้อวัณโรคที่ปนออกมากับละอองน้ำลายหรือเสมหะเมื่อผู้ป่วยไอหรือจาม

การแพร่กระจายของเชื้อวัณโรคจากคนถึงคน มีปัจจัยหลายอย่างที่เกี่ยวข้อง ได้แก่

1. ความสามารถในการแพร่เชื้อวัณโรคของผู้ป่วย อันได้แก่ ผลย่อมเสมหะพบเชื้อวัณโรค หรือการพบฝิในภาพเอกซเรย์ทรวงอก
2. ความสามารถในการรับของผู้รับเชื้อวัณโรค
3. ระยะเวลาการสัมผัสเชื้อวัณโรค
4. ปัจจัยของสิ่งแวดล้อม เช่น การระบายอากาศที่ไม่เหมาะสม

การติดเชื้อ และการป่วยเป็นวัณโรค (TB infection and TB disease)

การติดเชื้อวัณโรค (TB infection) คือ การรับเชื้อวัณโรคเข้าสู่ร่างกายหลังมีการสัมผัสใกล้ชิดผู้ป่วยวัณโรคที่อยู่ในระยะแพร่เชื้อซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 30 ของผู้สัมผัสใกล้ชิด การวินิจฉัยการติดเชื้อทำได้ด้วยการทดสอบการติดเชื้อวัณโรคทางผิวหนัง (Tuberculin skin test; TST) หรือการตรวจวัดระดับ interferon gamma (ซึ่งเป็นภูมิคุ้มกันต่อเชื้อวัณโรค) จากเลือดโดยตรง โดยวิธี Interferon-gamma release assay (IGRA)

โดยทั่วไปหลังติดเชื้อวัณโรค คนส่วนใหญ่จะไม่มีอาการผิดปกติใดๆ เลย เรียกว่า การติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง (latent TB infection; LTBI) ซึ่งไม่ใช่การป่วยเป็นวัณโรค และไม่สามารถแพร่กระจายเชื้อให้ผู้อื่นได้ มีเพียง

ประมาณร้อยละ 10 ของ LTBI เท่านั้นที่ป่วยเป็นวัณโรคในภายหลัง (บางรายอาจเกิดขึ้นหลังการติดเชื้อวัณโรค นานนับสิบปี) เรียกว่า วัณโรคกำเริบ (reactivated TB)

สำหรับวัณโรคปฐมภูมิ (primary TB) คือ การป่วยเป็นวัณโรคหลังมีการติดเชื้อ ซึ่งอาจเกิดได้ภายใน 4-6 สัปดาห์หลังการติดเชื้อ มักเกิดในเด็กเล็ก หรือผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ

ภายหลังการรักษาด้วยสูตรยารักษาวัณโรคสูตรมาตรฐานประมาณ 2 สัปดาห์ จำนวนเชื้อและอาการไอของผู้ป่วยจะลดลง ทำให้การแพร่เชื้อของผู้ป่วยวัณโรคลดลงด้วย

เชื้อวัณโรคที่เจือปนในสิ่งแวดล้อมถูกทำลายได้ง่ายด้วยแสงแดด

คำแนะนำในการลดการแพร่กระจายเชื้อวัณโรค

- ไม่จำเป็นต้องรับตัวผู้ป่วยวัณโรคไว้รักษาในโรงพยาบาลในช่วง 2 สัปดาห์แรก ยกเว้นแต่มีข้อบ่งชี้ทางการแพทย์หรือมีเหตุจำเป็นอื่นๆที่ขึ้นอยู่กับดุลพินิจของแพทย์ (++, I)
- กรณีที่เป็นวัณโรคปอดเสมหะบวก แนะนำให้แยกผู้ป่วยจากบุคคลอื่นอย่างน้อย 2 สัปดาห์แรกของการรักษาด้วยสูตรรักษาวัณโรค เพื่อลดการแพร่กระจายเชื้อ (+, II)
- แนะนำให้ผู้ป่วยวัณโรคปอดใช้หน้ากากอนามัยปิดปากและจมูกตลอดเวลาเมื่ออยู่ร่วมกับผู้อื่นอย่างน้อย 2 สัปดาห์แรกของการรักษาด้วยยารักษาวัณโรค หรือจนกว่าไม่ไอหรือไอน้อยลงมาก หรือตรวจเสมหะไม่พบเชื้อวัณโรคเพื่อลดการแพร่กระจายเชื้อ (++, II)
- ใช้กระดาษเช็ดหน้าปิดปากและจมูกขณะไอหรือจามในช่วงที่ยังตรวจเสมหะพบเชื้อ ทั้งกระดาษในภาชนะที่มีฝาปิดแล้วล้างมือทุกครั้ง (++, II) หรือบ้วนเสมหะใส่ชักโครกหรืออ่างล้างมือ ทำความสะอาดบริเวณดังกล่าว แล้วล้างมือทุกครั้ง (+, IV)
- แนะนำให้บุคคลในครอบครัวหรือผู้อาศัยร่วมบ้านกับผู้ป่วยทุกคน มารับการตรวจคัดกรองหาวัณโรคที่โรงพยาบาล โดยเฉพาะเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี (++, II)

เอกสารอ้างอิง

1. รายงานผลการดำเนินงาน โครงการเฝ้าระวังวัณโรคเชิงรุก เครือข่ายเฝ้าระวังวัณโรคเชิงรุกแห่งประเทศไทย ปี 2548-2552 ศูนย์ความร่วมมือ ไทย-สหรัฐ ด้านสาธารณสุข พ.ศ. 2554
2. Tuberculosis ; Epidemiology and Control. Geneva:World Health Organization, 2002.
3. WHO report 2017. Global tuberculosis control: Geneva, World Health organization (WHO/HTM/TB/2017.05).
4. ATS/CDC/IDSA. clinical practice guideline drug susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis 2016; 63: 853-67.
5. ATS/CDC/IDSA Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis. 2017; 64 (15): e1-e33.

บทที่ 2

วัณโรคปอด

2.1 การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยวัณโรคปอด ใช้องค์ประกอบด้านต่างๆ ดังนี้

2.1.1 ลักษณะทางคลินิก

อาการของวัณโรคปอด ไม่ค่อยมีความจำเพาะ ได้แก่ ไอเรื้อรัง ไอเป็นเลือด เหนื่อยง่าย เจ็บหน้าอก อ่อนเพลีย ไข้ต่ำๆ ซึ่งมักเป็นตอนบ่าย เหงื่อออกตอนกลางคืนหลังไข้ลด เบื่ออาหาร น้ำหนักลดโดยไม่ทราบสาเหตุ เป็นต้น อาจฟังได้ยินเสียง rales ขณะหายใจเข้าตรงบริเวณรอยโรคเมื่อฟังด้วย stethoscope โดยจะได้ยินชัดขึ้น เมื่อให้ผู้ป่วยไอแรงๆ (post-tussive rales) อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยวัณโรคในระยะเริ่มต้นอาจตรวจไม่พบสิ่งผิดปกติใดๆเลย

คำแนะนำ

ผู้มีอาการดังต่อไปนี้

- ไอนานอย่างน้อย 2 สัปดาห์ขึ้นไป (++, II) หรือ
- มีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้ เช่นไอไม่ทราบสาเหตุ ไอปนเลือด น้ำหนักลด ไข้ไม่ทราบสาเหตุ หรือเหงื่อออกกลางคืนควรได้รับการตรวจคัดกรองหาวัณโรคทุกราย (+, II)

2.1.2 ภาพถ่ายรังสีทรวงอก

แนะนำให้ใช้ภาพรังสีทรวงอกคัดกรองและช่วยในการวินิจฉัยวัณโรคในผู้ที่มีหรือไม่มีอาการได้ โดยเฉพาะกลุ่มเสี่ยง เนื่องจากผู้ติดเชื้อวัณโรคส่วนหนึ่งไม่มีอาการ ภาพถ่ายรังสีทรวงอกที่อาจเข้าได้กับวัณโรค เช่น รอยโรคลักษณะ reticulonodular หรือ cavity ที่ตำแหน่งปอดกลีบบน แต่อย่างไรก็ตามรอยโรคเหล่านี้อาจเป็น รอยโรคเก่าของวัณโรคที่ไม่จำเป็นต้องให้การรักษา หรือเกิดจากโรคอื่นก็ได้ เช่น เนื้องอก ปอดอักเสบจากการติดเชื้อ เป็นต้น อย่างไรก็ตามภาพถ่ายรังสีทรวงอกมีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรค แต่มีความจำเพาะต่ำ โดยภาพถ่ายรังสีทรวงอกที่อาจเข้าได้กับวัณโรคระยะลุกลาม เช่น patchy infiltrates ที่มีหรือไม่มี cavitory lesion เป็นต้น ภาพถ่ายรังสีทรวงอกที่อาจเข้าได้กับรอยโรคเก่าของวัณโรค เช่น fibroreticular infiltrates ที่มีหรือไม่มี calcification เป็นต้น

คำแนะนำ

- **ไม่ควรใช้**ภาพถ่ายรังสีทรวงอกเพียงอย่างเดียวในการวินิจฉัยวัณโรค เมื่อพบความผิดปกติของภาพถ่ายรังสีทรวงอกที่เข้าได้กับวัณโรค ต้องตรวจสอบหะหาเชื้อวัณโรคร่วมด้วยเสมอ (++, I)
- ในกรณีที่ไม่มีอาการผิดปกติใดๆ แต่ภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบความผิดปกติเข้าได้กับวัณโรค แนะนำให้นำภาพถ่ายรังสีทรวงอกเก่ามาเปรียบเทียบ เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค (+, III)

2.1.3 การตรวจเสมหะหาเชื้อวัณโรค

คำแนะนำ

- อธิบายการเก็บเสมหะที่มีคุณภาพ ให้ผู้ป่วยพยายามไอแรงๆ เพื่อให้ได้เสมหะจากส่วนลึกของหลอดลม (true sputum) เสมหะที่ได้ควรมีปริมาตรมากกว่า 3 มิลลิลิตร (ครึ่งช้อนชา) ขึ้นไป และปริมาตรที่เหมาะสมคือ 5-10 มิลลิลิตร และส่งห้องปฏิบัติการทันที (++, II)
- กรณีไม่สามารถนำเสมหะมาส่งทุกวัน ให้เก็บไว้ในตู้เย็น (ไม่ใช่ในช่องแช่แข็ง) แต่ไม่ควรเก็บนานเกินกว่า 1 สัปดาห์ (++, II) ในกรณีไม่มีตู้เย็นให้วางไว้ที่ร่ม เย็น โคมัยแสงแดด และรีบส่งตรวจให้เร็วที่สุด ไม่ควรเก็บนานเกินกว่า 3 วัน (+, III)
- ตรวจเสมหะที่มีคุณภาพอย่างน้อย 2 ครั้ง ในวันแรกที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ (spot sputum) และวันต่อมาต้องเป็นเสมหะตอนตื่นนอนเช้า (collected sputum) (++, II)
- ในกรณีที่เสมหะไม่มีคุณภาพ เช่น น้ำลายปนเสมหะหรือน้ำลาย/เสมหะปนเลือด ควรส่งตรวจซ้ำมากกว่า 2 ครั้ง (++, IV)
- ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถไอเอาเสมหะออกมาได้หรือไม่มีเสมหะ อาจพิจารณาเก็บเสมหะโดยวิธีต่างๆ ดังต่อไปนี้ (ขึ้นอยู่กับดุลพินิจของแพทย์ และศักยภาพของสถานพยาบาล)
 - สูดดมละอองน้ำเกลือเข้มข้น (3% saline via nebulization) เพื่อให้ไอเอาเสมหะส่งย้อม และเพาะเชื้อ (ต้องทำในบริเวณที่ไม่เสี่ยงต่อการแพร่กระจายเชื้อในสถานพยาบาลเท่านั้น เช่น ในห้องเฉพาะที่มีระบบป้องกันการแพร่กระจายเชื้อวัณโรคผ่านละอองฝอย หรือบริเวณโล่งที่มีการถ่ายเทอากาศตามธรรมชาติที่ดี เป็นต้น) แต่การตรวจนี้ไม่แนะนำให้ทำในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะหลอดลมตีบเฉียบพลัน เช่น ผู้ที่มีภาวะภูมิไวเกินของหลอดลม ผู้ป่วยโรคหืด ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังหรือหลอดลมอักเสบเรื้อรัง ผลการตรวจเพิ่มโอกาสในการย้อมเจอเชื้อไม่มากนัก (+/-, IV)
 - ส่งกล้องตรวจหลอดลมเพื่อดูน้ำล้างหลอดลมส่งย้อมสีตรวจหาเชื้อวัณโรค ตรวจทางอนุชีววิทยา และเพาะเชื้อ และ/หรือตัดชิ้นเนื้อ (biopsy) ส่งตรวจพยาธิวิทยา รวมด้วย ผลการตรวจเพิ่มโอกาสในการย้อมเจอเชื้อไม่มากนัก (+, III) และแนะนำให้ส่งเสมหะซ้ำ 1 วันหลังส่งกล้องเพื่อเพิ่มโอกาสในการพบเชื้อ (+, III)

2.1.3.1 การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์

เป็นวิธีการวินิจฉัยโรคที่ง่าย ได้ผลเร็ว และสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายน้อย สามารถทำได้ทั้งย้อมสีวิธี Ziehl-Neelsen (ZN) และตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา (light microscope) หรือย้อมด้วยสีเรืองแสง และตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์เรืองแสง (fluorescent microscope) ชนิดธรรมดาหรือที่ใช้หลอด light-emitting diode (LED) การตรวจ smear เป็นการตรวจเบื้องต้นเพื่อตรวจหาเชื้อวัณโรค โดยจะตรวจพบเชื้อเมื่อมีปริมาณเชื้ออย่างน้อย 5,000-10,000 ตัว/มิลลิลิตร อย่างไรก็ตามไม่สามารถแยกได้ว่าเป็นเชื้อที่มีชีวิตหรือตายแล้ว หรือเป็นเชื้อวัณโรคดื้อยาหรือไวต่อยา หรือเป็นเชื้อวัณโรคหรือเชื้อ non-tuberculous mycobacteria (NTM)

2.1.3.2 การเพาะเชื้อวัณโรค และการทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยา

การเพาะเชื้อวัณโรคถือเป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยโรค และสามารถวินิจฉัยแยก วัณโรคชนิดแบคทีเรียอื่นที่ไม่ใช่วัณโรค (Non-tuberculous Mycobacterium, NTM) ออกจากวัณโรคได้ และยังสามารถนำไปทดสอบความไวต่อยาได้ การเพาะเชื้อสามารถจะตรวจพบได้แม้ว่าจะมีเชื้อจำนวนน้อยเพียง 10-1,000 ตัว/มิลลิลิตร ขึ้นกับวิธีการและกระบวนการในห้องปฏิบัติการโดยใช้อาหารเลี้ยงเชื้อ 2 แบบ

ก. การเพาะเลี้ยงเชื้อแบบอาหารแข็ง (solid media) เป็นวิธีดั้งเดิม อาหารที่นิยมใช้ คือ Ogawa และ Lowenstein-Jensen ซึ่งใช้เวลาเลี้ยงเชื้อ 6-8 สัปดาห์ พบการปนเปื้อน (contamination rate) ได้ในอัตราร้อยละ 2-5

ข. การเพาะเลี้ยงเชื้อแบบอาหารเหลว (liquid media) มีหลายระบบ เช่น BACTEC-MGIT 960 ใช้เวลาเพาะเลี้ยงเชื้อสั้นเพียง 2-3 สัปดาห์ จะตรวจพบเชื้อในเสมหะประมาณ 100 ตัว/มิลลิลิตร การเพาะเลี้ยงเชื้อแบบอาหารเหลวสามารถเพิ่มผลของการตรวจพบเชื้อมากกว่า solid media ประมาณร้อยละ 10 แต่ก็พบอัตราการปนเปื้อน (contamination rate) สูงได้ถึงร้อยละ 10

ตัวอย่างเสมหะย้อมพบเชื้ออาจจะเพาะเชื้อไม่ขึ้นได้ (no growth) เนื่องจากเป็นเชื้อที่ตายแล้ว หรือขบวนการเพาะเลี้ยงเชื้อมีขั้นตอนย่อยสลายและลดการปนเปื้อน (digestion & decontamination) เพื่อฆ่าแบคทีเรียอื่น ๆ แต่ถ้าใช้เวลานาน หรือใช้สารที่มีความเข้มข้นมากเกินไป อาจจะทำให้เชื้อวัณโรคด้วย ดังนั้นการเพาะเลี้ยงเชื้อต้องทำในห้องปฏิบัติการชั้นสูงที่ได้มาตรฐาน หลังจากเพาะเลี้ยงจนเชื้อเจริญเติบโตขึ้นแล้วต้องนำไปสู่ขบวนการพิสูจน์เชื้อ (identification) เพื่อยืนยันว่าเป็นเชื้อวัณโรค (*M. tuberculosis*) ก่อนจะนำไปทดสอบความไวต่อยา

การเพาะเชื้อในอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดน้ำ และของแข็งทั้ง 2 ชนิด จะเพิ่มโอกาสและความถูกต้องในการวินิจฉัย และลดระยะเวลาการรอคอย (+, I)

การทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยา สามารถช่วยในการวินิจฉัยวัณโรคดีด้อยาชนิดต่างๆ ซึ่งมีประโยชน์ในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยต่อไป

คำแนะนำ

- ควรส่งเสมหะเพาะเชื้อวัณโรค และทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยาก่อนเริ่มการรักษาทุกราย โดยพิจารณาตามความเหมาะสม เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยวัณโรคดีด้อยาเพิ่มขึ้นและการดีด้อยามีผลกระทบต่อผลการรักษา และการกลับเป็นซ้ำเมื่อรักษาด้วยสูตรมาตรฐาน (+, II)

2.1.3.3 การตรวจทางอณูชีววิทยาเพื่อการวินิจฉัยวัณโรคปอด และทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยาบางชนิด (nucleic acid amplification test; NAAT) เช่น PCR, real-time PCR, Xpert MTB/RIF และ line probe assay, LAMP เป็นต้น เป็นการตรวจที่ได้ผลรวดเร็ว (rapid molecular test) อาจนำมาช่วยในการวินิจฉัยวัณโรคปอดที่ไม่พบเชื้อจากการย้อมเสมหะด้วยกล้องจุลทรรศน์ วินิจฉัยวัณโรคปอดบางชนิด วินิจฉัยแยกโรคจาก NTM หรือช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่สงสัยวัณโรคดีด้อยา

คำแนะนำ

- **แนะนำตรวจทางอณูชีววิทยา** เพื่อเพิ่มความไวในการวินิจฉัยวัณโรคปอดในผู้ที่สงสัยวัณโรคแต่ไม่พบเชื้อจากการย้อมเสมหะด้วยกล้องจุลทรรศน์ ให้พิจารณาส่ง Xpert MTB/RIF หรือ LAMP เท่านั้น (+, I) (พิจารณาความเหมาะสมตามดุลพินิจของแพทย์)
 - **แนะนำส่งตรวจทดสอบความไวโดยวิธีทางอณูชีววิทยา** เมื่อสงสัยภาวะวัณโรคดื้อยาในกรณีดังต่อไปนี้*
 1. ผู้ป่วยวัณโรคที่มีประวัติเคยรักษาวัณโรค หรือ มีประวัติการขาดยา
 2. ผู้ป่วยวัณโรคที่มีประวัติ สัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา (closed contact)
 3. ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงเช่นติดเชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยเบาหวาน ถุงลมโป่งพอง รับประทานภูมิคุ้มกัน ซิลิโคลีส ไตวายเรื้อรัง ขาดสารอาหาร ผู้ใช้ยาเสพติดและผิดปกติจากการติดเชื้อ ผู้ป่วยผ่าตัดกระเพาะและลำไส้
- * ในกรณีที่ตรวจไม่พบเชื้อจากการย้อมเสมหะ และตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ให้พิจารณาส่ง Xpert MTB/RIF (+, III) (พิจารณาความเหมาะสมตามดุลพินิจของแพทย์)
- * ถ้าตรวจพบเชื้อจากการย้อมเสมหะ และตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ ให้พิจารณาส่ง line probe assay หรือ Xpert MTB/RIF (+, III) (พิจารณาความเหมาะสมตามดุลพินิจของแพทย์)

2.1.4 การตรวจ Tuberculin skin test (TST), Interferon gamma-released assays (IGRA)

ไม่สามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยวัณโรคปอด เนื่องจากเป็นเพียงการตรวจทดสอบว่ามีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อวัณโรคหรือไม่ ถ้าผลการทดสอบเป็นบวกบอกได้เพียงว่าเคยมีการติดเชื้อวัณโรคในร่างกายมาก่อนเท่านั้น ไม่สามารถแยกได้ว่าเป็นการติดเชื้อวัณโรคระยะสงบ หรือกำลังป่วยเป็นวัณโรค

2.2 การรักษาวัณโรค

2.2.1 การพิจารณาก่อนเริ่มการรักษา

คำแนะนำ

- **พิจารณาตรวจหาการติดเชื้อเอชไอวี** ในผู้ป่วยวัณโรคทุกราย (++, I)
- **พิจารณาเจาะเลือดตรวจการทำงานของตับ** ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบ ได้แก่ ผู้สูงอายุ > 60 ปี, ดื่มสุราเป็นประจำ, เคยมีประวัติโรคตับหรือติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเรื้อรัง, ติดเชื้อเอชไอวี, มีภาวะทุพโภชนาการ, หญิงตั้งครรภ์ เป็นต้น (++, II)
- **พิจารณาเจาะเลือดดูการทำงานของไต** ในผู้ป่วยที่มีโรคไตหรือเสี่ยงต่อการเกิดไตวายเฉียบพลัน เช่น nephrotic syndrome, ไตวายเรื้อรัง, โรคเบาหวานที่มีการทำหน้าที่ของไตบกพร่อง, ผู้สูงอายุ หรือผู้ที่ต้องใช้ยากุ่ม Aminoglycosides (++, II)
- **พิจารณาตรวจสายตา** ในผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ที่มีความผิดปกติของสายตาอยู่เดิม (+, III)
- **ผู้ป่วยที่ดื่มเหล้าทุกราย** ต้องได้รับคำแนะนำให้หยุดเหล้า และระมัดระวังการใช้ยาอื่นที่อาจมีผลต่อดับ (ควรได้รับยาต่างๆภายใต้คำแนะนำของแพทย์) (++, II)

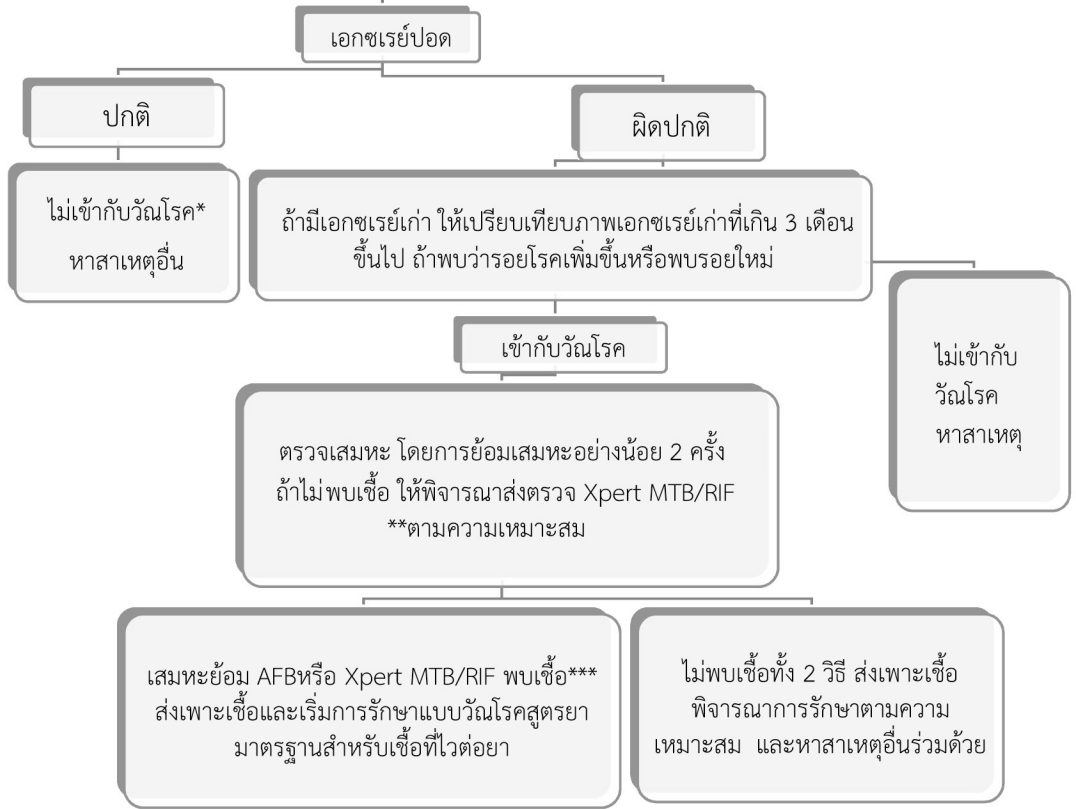
หลักปฏิบัติในการวินิจฉัยวัณโรคปอด ตามแผนภูมิที่ 2.1

แผนภูมิที่ 2.1 หลักปฏิบัติในการวินิจฉัยวัณโรคปอด

ผู้ที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงที่สงสัยวัณโรค อาจมีหรือไม่มีอาการ เช่น มีประวัติสัมผัสผู้ป่วยวัณโรค ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูง เช่น ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยเบาหวาน ถุงลมโป่งพอง ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ซิลิโคสิส ไตวายเรื้อรัง ขาดสารอาหาร ผู้ติดยาเสพติดและผิดปกติจากการติดเชื้อ ผู้ป่วยผ่าตัดกระเพาะและลำไส้

หรือ ผู้ป่วยที่มีอาการที่สงสัยวัณโรค: ไอนานอย่างน้อย 2 สัปดาห์ขึ้นไป

หรือ ผู้ป่วยมีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้ ไอไม่ทราบสาเหตุ ไอปนเลือด น้ำหนักลด ไข้ไม่ทราบสาเหตุ หรือเหงื่อออกกลางคืน



* ผู้ป่วยโรคเอดส์ร่วมกับวัณโรคอาจมีภาพเอกซเรย์ปกติ แนะนำให้ตรวจเสมหะย้อม AFB ถ้าสงสัยวัณโรค

** ผู้ป่วยดังต่อไปนี้ ควรส่ง Xpert MTB/RIF ถึงแม้ว่าจะพบหรือไม่พบเชื้อจากการย้อมเสมหะด้วยกล้องจุลทรรศน์ก็ตาม

1. ผู้ป่วยที่เคยรักษาวัณโรคแล้วกลับเป็นอีก หรือ ขาดการรักษา
2. มีประวัติสัมผัสวัณโรคคือยา
3. ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง ได้แก่ ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยเบาหวาน ถุงลมโป่งพอง ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ซิลิโคสิส ไตวายเรื้อรัง ขาดสารอาหาร ผู้ติดยาเสพติดและผิดปกติจากการติดเชื้อ ผู้ป่วยผ่าตัดกระเพาะและลำไส้
4. ผู้ป่วยในเรือนจำ

*** ผู้ป่วยรายใหม่ ไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดวัณโรคคือยา ตรวจเสมหะโดยการย้อม AFB ไม่พบเชื้อ แต่ตรวจเสมหะโดยวิธี Xpert MTB/RIF พบเชื้อวัณโรคร่วมกับมีภาวะคือต่อยา rifampicin (rifampicin resistance) แนะนำให้ตรวจหาภาวะคือต่อยา โดยวิธี Xpert MTB/RIF หรือ LPA ซ้ำอีกครั้ง เนื่องจากอาจพบ false positive ได้สูงในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการคือต่อยา

2.2.2 สูตรยารักษาวัณโรค

แนวทางการรักษาวัณโรคขององค์การอนามัยโลก ปี พ.ศ. 2560 แนะนำสูตรยามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยใหม่ที่เชื้อไวต์ดอยา (**New patient regimen with drug susceptible**) ที่ยังไม่เคยรักษา หรือ เคยรักษามาไม่เกิน 1 เดือน

2HRZE / 4HR

(H= INH, R= Rifampicin, Z= Pyrazinamide, E= Ethambutol)

คำแนะนำในการใช้ยาสูตรมาตรฐาน

- ก่อนเริ่มการรักษาพิจารณาตามคำแนะนำในหัวข้อ 2.1.3.2 การเพาะเชื้อวัณโรค และการทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยา
- **ขั้นทะเบียนผู้ป่วยเป็น “new case”**
- **ในผู้ป่วยบางรายที่ตอบสนองการรักษาไม่ดีได้แก่** ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่มีแผลโพรงขนาดใหญ่ มีเสมหะตรวจพบเชื้อและผลเพาะเชื้อวัณโรคในเดือนที่ 2 หรือ 3 เป็นบวก และผลทดสอบความไวไม่พบเชื้อดื้อยา **สามารถยืดการรักษาในระยะต่อเนื่อง (continuation phase) จาก 4 เดือนเป็น 7 เดือน แต่ทั้งนี้** ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาเป็นรายๆไป (++, II)

2.2.3 การติดตามการรักษา

พิจารณาตรวจย้อมเสมหะ และร่วมกับลักษณะทางคลินิก เป็นสำคัญระหว่างการรักษาผู้ป่วยอาจจะไอน้อยลง ไม่ค่อยมีเสมหะ แม้ว่าเสมหะที่ส่งอาจไม่ใช่เสมหะที่มีคุณภาพ แต่แนะนำให้ตรวจย้อม เพื่อประเมินการรักษาภาพถ่ายรังสีทรวงอก เมื่อ

- 1) ลักษณะทางคลินิกเลวลงระหว่างการรักษา ก่อนพิจารณาเปลี่ยนแนวทางการรักษา
- 2) สิ้นสุดการรักษาระยะเข้มข้น
- 3) ก่อนการพิจารณาหยุดยา

คำแนะนำในการติดตามการตรวจย้อมเสมหะ (++, II)

กรณีใช้สูตรมาตรฐาน New patient regimen (ตารางที่ 2.1)

คำอธิบาย

1. ก่อนเริ่มการรักษา ดูคำแนะนำในข้อ 2.1.3.2 การเพาะเชื้อวัณโรค และการทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยา
2. ติดตามการตรวจย้อมเสมหะเมื่อ**สิ้นสุด**ระยะเข้มข้นของการรักษาทุกราย (สิ้นเดือนที่ 2 ของการรักษา) **ไม่ว่าก่อนรักษาจะเป็นผู้ป่วยวัณโรคปอดตรวจเสมหะพบเชื้อหรือไม่ก็ตาม**
 - 2.1 ถ้าผลย้อมเสมหะเมื่อสิ้นสุดเดือนที่ 2 ไม่พบเชื้อ
 - ให้ลดยาเหลือ HR
 - ให้ติดตามตรวจย้อมเสมหะอีกครั้งเมื่อสิ้นสุดเดือนที่ 5 และเดือนสุดท้ายของการรักษาตามลำดับ

ตารางที่ 2.1 การวินิจฉัย และการติดตามการรักษาในผู้ป่วยวัณโรคปอดรายใหม่

	ก่อนเริ่มการรักษา	สิ้นสุดการรักษาเดือนที่					
		1	2	3	4	5	6
อาการทางคลินิก		ประเมินทุกครั้ง					
ตรวจย้อมเสมหะ	ทำทุกรายอย่างน้อย 2 ครั้ง	ตรวจ ทุกราย	ตรวจ (ถ้าย้อม เสมหะเมื่อ สิ้นสุดเดือนที่ 2 พบเชื้อ)		ตรวจ (ถ้าไม่มี เสมหะให้บันทึก ไว้เป็นหลักฐาน)	ตรวจ (ถ้า ไม่มีเสมหะ ให้บันทึก ไว้เป็น หลักฐาน)	
การตรวจทาง อณูชีววิทยา	<ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง <ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยที่เคยรักษาวัณโรค มีประวัติสัมผัสวัณโรค ดื้อยา ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงเช่นติด เชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยเบาหวาน ถุงลมโป่งพอง ได้รับยากด ภูมิคุ้มกัน ซิลิโคลิส ไตวาย เรื้อรัง ขาดสารอาหาร ผู้ใช้ ยาเสพติดและผิปกติจาก การติดยา ผู้ป่วยผ่าตัด กระเพาะและลำไส้ ผู้ป่วยในเรือนจำ ผู้ป่วยรายใหม่ ที่เสมหะ ย้อมไม่เจอเชื้อวัณโรค อย่างน้อย 2 ครั้ง (พิจารณา ตามความเหมาะสม) 	ตรวจ (ถ้า ย้อมเสมหะ เมื่อสิ้นสุด เดือนที่ 2 พบเชื้อ)		ตรวจ (ถ้ายังพบ เชื้อวัณโรค หรือ กลับมาพบเชื้อ วัณโรค แต่ผล อณูชีววิทยาใน เดือนที่ 2 ไม่พบ ภาวะการดื้อยา)			
เพาะเชื้อและ ทดสอบความไว ของเชื้อต่อยา	แนะนำทำการเพาะเชื้อตาม ความเหมาะสม ถ้าการเพาะ เชื้อเป็นบวกทำการทดสอบ ความไวของเชื้อต่อยาทุกราย	ตรวจ (ถ้า ย้อมเสมหะ เมื่อสิ้นสุด เดือนที่ 2 พบเชื้อ)		ตรวจ (ถ้ายังพบ เชื้อวัณโรค หรือ กลับมาพบเชื้อ วัณโรค แต่ผล อณูชีววิทยา หรือ เพาะเชื้อในเดือน ที่ 2 ไม่พบ)			
ภาพเอกซเรย์	ทำทุกราย	สิ้นสุดระยะ เข้มข้น				สิ้นสุดการ รักษา	

2.2 ถ้าผลย้อมเสมหะเมื่อสิ้นสุดเดือนที่ 2 พบเชื้อ

- แนะนำส่ง การตรวจทางอณูชีววิทยา (rapid molecular testing) และเพาะเชื้อวัณโรคทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยา
- พิจารณาการรักษาตามผลการตรวจ ทางอณูชีววิทยา ร่วมกับผลการเพาะเชื้อวัณโรคและทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยาซึ่งส่งก่อนการรักษา ตามความเหมาะสม หรือปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ

3. ติดตามการตรวจย้อมเสมหะเมื่อสิ้นสุดเดือนที่ 5

3.1 ถ้าผลย้อมเสมหะเมื่อสิ้นสุดเดือนที่ 5 ไม่พบเชื้อ

- ตามผลการเพาะเชื้อวัณโรคและทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยาที่มี (ในกรณีได้ส่งตรวจไว้ก่อนการรักษา)
 - กรณีไม่พบวัณโรคดื้อยา ให้ HR ต่อ ติดตามการตรวจย้อมเสมหะเดือนสุดท้ายของการรักษา
 - กรณีพบวัณโรคดื้อยา ให้พิจารณาปรับสูตรยาให้เหมาะสม หรือปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

3.2 ถ้าผลย้อมเสมหะเมื่อสิ้นสุดเดือนที่ 5 (และเดือนสุดท้ายของการรักษา) พบเชื้อ

- ติดตามภาพถ่ายรังสีทรวงอก
- จำหน่ายผู้ป่วยเป็น treatment failure* ส่งเสมหะเพาะเชื้อวัณโรค และทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยา และ ตรวจทางอณูชีววิทยา และติดตามผลเพื่อพิจารณาปรับสูตรยาให้เหมาะสม หรือปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

(*ในกรณีที่มีข้อสงสัยเช่น เสมหะยังพบเชื้อ แต่ลักษณะทางคลินิกหรือภาพถ่ายรังสีปอดดีขึ้นก่อนจำหน่ายผู้ป่วยเป็น treatment failure ให้ปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญพิจารณาเป็นรายๆ ไป)

2.3 การพิจารณาการรักษาใหม่หลังการขาดยา หรือหยุดยาด้วยเหตุผลใดๆ (Treatment after interruption)

ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งต้องหยุดยาเนื่องจากความจำเป็นบางประการ เช่น อาการแพ้ยารุนแรง เหตุการณ์ความไม่ปกติใดๆทำให้ไม่สามารถมารับยาตามนัดได้หรือยาไม่พอจนถึงเวลานัด จึงต้องทราบหลักการในการรักษาโดยมีแนวทางการพิจารณาการรักษาใหม่หลังการขาดยา หรือหยุดยาด้วยเหตุผลใดๆ (ดังแผนภูมิที่ 2.2)

อย่างไรก็ตามการใช้แนวทางดังแผนภูมิที่ 2.2 จะเลือกใช้เฉพาะในกรณีดังต่อไปนี้คือ

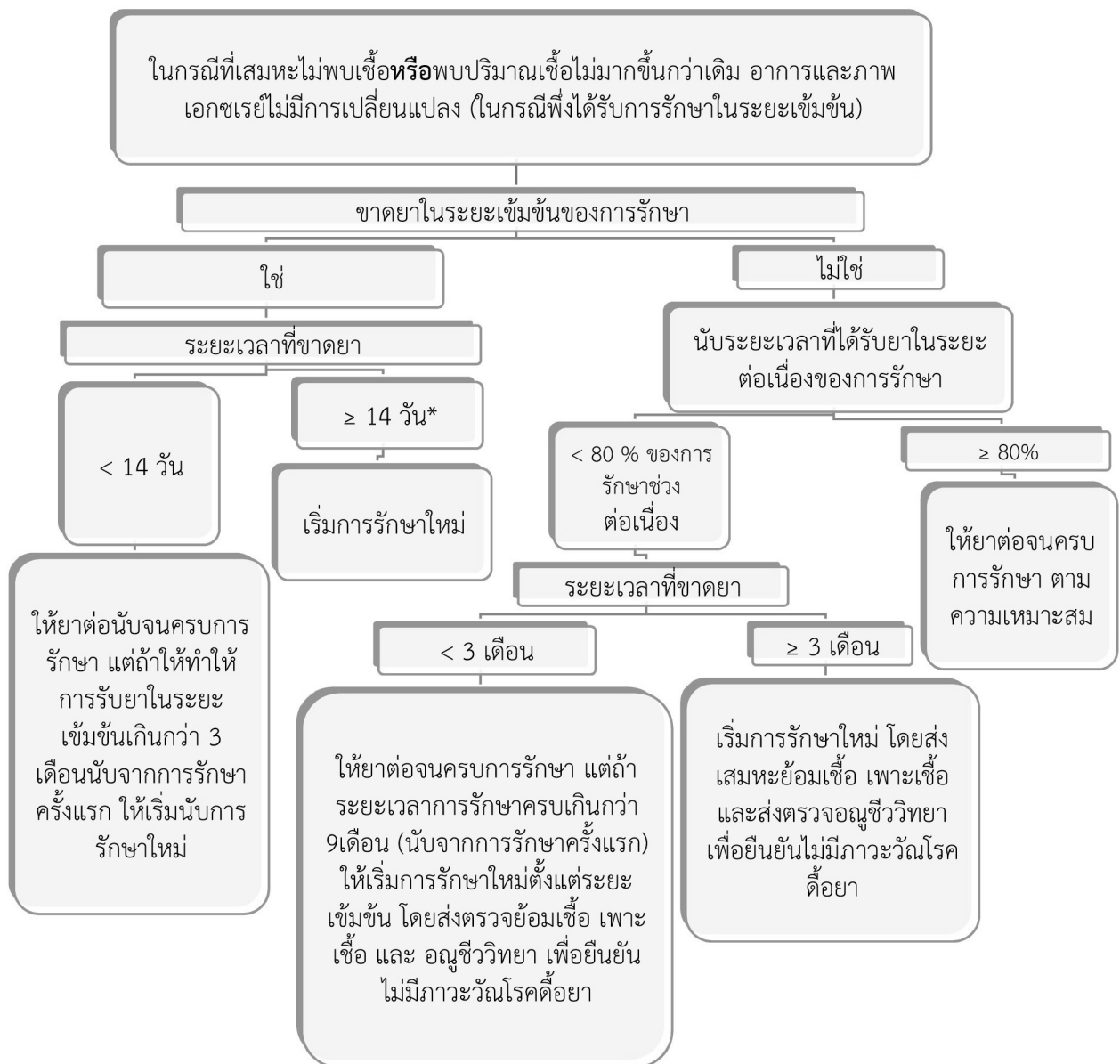
1. ไม่มีลักษณะทางคลินิกที่เลวลง และ
2. ภาพถ่ายรังสีทรวงอกไม่เลวลง และ
3. ตรวจเสมหะไม่พบเชื้อหรือพบปริมาณเชื้อไม่มากขึ้นกว่าเดิม

คำแนะนำ treatment after interruption (+, III)

- แนะนำส่งเสมหะตรวจทางอณูชีววิทยา และเพาะเชื้อวัณโรค ทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยาก่อนพิจารณาการรักษาใหม่หลังการขาดยา (พิจารณาตามความเหมาะสม)

- o ในผู้ป่วยที่ต้องพิจารณาการรักษาใหม่หลังการขาดยา โดยไม่มีเหตุอันควร ต้องหาวิธีแก้ปัญหาที่ทำให้ผู้ป่วยขาดยา และแนะนำให้รักษาภายใต้ DOT ทุกราย
- o ในกรณีที่มีข้อสงสัยหรือตัดสินใจไม่ได้ ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญพิจารณาเป็นรายๆ

แผนภูมิที่ 2.2 แผนภูมิแนวทางการพิจารณาการรักษาใหม่หลังการขาดยา หรือหยุดยาด้วยเหตุผลใดๆ



* ถ้าสงสัยภาวะดื้อยาให้พิจารณาตรวจย้อมเชื้อ เพาะเชื้อ และ อนุชีววิทยาตามความเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis Am J Respir Crit Care Med 2003; 67:603-62.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. MMWR 2003;52(No. RR-11):1-77.
3. Drug Information Handbook with International Trade names index 2008-2009. 17th edition. American Pharmacist Association. Senior Editor: Charles F Lacy, Lora L Armstrong, Morton P Goldman, Loonard L Lance.
4. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2009. 39th edition. Editors: David N Gilbert, Robert C Moollering Jr, George M Eliopoulos, Henry F(Chip) Chambers, Michael S Saag.
5. World Health Organization 2003. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes. 3rd Edition. WHO, Geneva, 2003. WHO/CDS/TB/2003.313
6. World Health Organization 2010. Treatment of tuberculosis: Guidelines. 4th edition. WHO/HTM/TB/2009.420
7. WHO Model Formulary 2008. Available at http://www.who.int/selection__medicines/list/WMF_2008.pdf
8. ATS/CDC/IDSA clinical practice guideline drug susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis 2016;63:853-67.
9. World Health Organization 2016. Chest Radiography in Tuberculosis Detection. Available at <http://www.who.int/tb/publications/chest-radiography/en/>.
10. World Health Organization 2016. Treatment guidelines for drug resistance Tuberculosis. Available at <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>.
11. ATS/CDC/IDSA Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis. 2017; 64 (15): e1-e33.
12. World Health Organization 2017. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. Available at <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf>

บทที่ 3

ยารักษาวัณโรคแนวที่หนึ่ง (First-line Anti-tuberculosis Drugs, FLD)

3.1 ขนาดยารักษาวัณโรคแนวที่หนึ่งในผู้ใหญ่

ขนาดของยาที่แนะนำสำหรับผู้ใหญ่ (อายุมากกว่า 15 ปี) ดังตารางที่ 3.1

ตารางที่ 3.1 ขนาดยารักษาวัณโรคแนวที่หนึ่ง

น้ำหนักก่อนเริ่ม การรักษา (กก.)	ขนาดของยา				
	H (มก.)** (4-8 มก./กก./วัน)	R (มก.) (8-12 มก./กก./วัน)	Z (มก.) (20-30 มก./กก./วัน)	E (มก.) (15-20 มก./กก./วัน)	S (มก.)
35*-49	300	450	1,000	800	
50-69	300	600	1,500	1,000	15 มก./กก./วัน (ไม่เกิน 1 กรัมต่อวัน)
> 70*	300	600	2,000	1,200	

* ในกรณีน้ำหนัก < 35 หรือ > 70 กิโลกรัม ให้คำนวณขนาดยาตามน้ำหนักตัว

** Isoniazid สามารถปรับตามน้ำหนักตัว และชนิดของ Acetylator ผู้ป่วย (NAT2 genotype) ได้

คำแนะนำ

- การใช้ยาเม็ดรวม (FDC) เช่น HR, HRZE จะช่วยเพิ่มความสะดวกในการจัดการ และรับประทานยา และหลีกเลี่ยงการเลือกรับประทานยาบางขนานได้ แต่ต้องให้ขนาดยาตามน้ำหนักตัวตามคำแนะนำอย่างถูกต้อง
- หลีกเลี่ยงการให้ Streptomycin ในหญิงที่กำลังตั้งครรภ์ (++, II)
- การให้ Streptomycin ในผู้ป่วยสูงอายุ (> 60 ปี) ไม่ควรให้ขนาดเกิน 750 มิลลิกรัมต่อวัน แม้ขนาดยาคำนวณตามน้ำหนักจะเกิน 750 มิลลิกรัมต่อวันก็ตาม (++, III)

3.2 หลักการให้ยารักษาวัณโรคแนวที่หนึ่ง

การรักษาด้วยสูตรยามาตรฐานระยะสั้นที่ใช้ในปัจจุบัน (standard short-course; SSC) เป็นระบบยาที่ได้รับการยอมรับในระดับสากลว่ามีประสิทธิภาพ และประสิทธิผลดีที่สุดในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคให้หายได้เกือบ 100% ถ้าผู้ป่วยได้รับการดูแลที่ดีโดยคำนึงถึงสิ่งต่อไปนี้

3.2.1 ให้อาาถูกต้องทั้งชนิดและจำนวน ยาบางชนิดมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ ในขณะที่บางชนิดมีฤทธิ์หยุดยั้ง การเจริญเติบโตของเชื้อ การรักษาวัณโรคไม่สามารถใช้ยาเพียงหนึ่งหรือสองขนานได้ โดยเฉพาะในระยะเข้มข้นของการรักษา (initial phase หรือ intensive phase) เป็นระยะที่สำคัญ ซึ่งต้องการยาหลายชนิดที่ออกฤทธิ์แตกต่างกัน เพื่อช่วยกำจัดเชื้อวัณโรคให้มีปริมาณลดลงอย่างรวดเร็ว ทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ควบคุมโรค และพ้นระยะแพร่กระจายเชื้อในที่สุด หลังจากนั้นในระยะต่อเนื่องของการรักษา (continuation phase) จะใช้ยาน้อย 2 ชนิด ซึ่งจะมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อวัณโรคที่หลงเหลืออยู่ เพื่อให้เหลือเชื้อที่เป็น dormant form น้อยที่สุด เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

3.2.2 ให้อาาถูกต้องตามขนาด ถ้าขนาดของยาดำเกินไปเชื้อวัณโรคจะไม่ตายและจะก่อให้เกิดปัญหาการดื้อยา ในขณะที่เดียวกันหากขนาดของยาลดเกินไป ผู้ป่วยจะได้รับอันตรายจากผลข้างเคียงของยา

3.2.3 ให้อาาระยะนานเพียงพอ ระบบยามาตรฐานระยะสั้นมีระยะเวลาแตกต่างกันตั้งแต่ 6 เดือนถึงประมาณ 12 เดือน การได้ยาครบตามกำหนดจึงเป็นสิ่งสำคัญเป็นอย่างยิ่ง มิฉะนั้น ผู้ป่วยจะกลับเป็นวัณโรคซ้ำอีกครั้งหรือเกิดเป็นวัณโรคดื้อยาได้

3.2.4 ความต่อเนื่องของการรักษา หากผู้ป่วยรักษาไม่ต่อเนื่อง จะทำให้ผู้ป่วยรายนั้นไม่หายหรือเกิดเป็นวัณโรคดื้อยาได้ ดังนั้นการให้ความรู้ และดูแลช่วยเหลือผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่ง การรักษาวัณโรคภายใต้การกำกับการรักษา directly observed treatment (DOT) จึงเป็นสิ่งที่ควรปฏิบัติโดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะเข้มข้นของการรักษา ซึ่งมีความสำคัญอย่างที่กล่าวมา

คำแนะนำในการให้ยารักษาวัณโรคแนวที่หนึ่ง

- เป็นกลุ่มยาที่ใช้ร่วมกันเป็นสูตรยา (regimen) ใช้ในผู้ป่วยวัณโรคทั้งรายใหม่หรือรักษาซ้ำก็ตาม ที่ไม่ดื้อยา (susceptible tuberculosis) ในรายที่รักษาซ้ำ ขาดยา หรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดเป็นวัณโรคดื้อยา แนะนำให้ตรวจเพิ่มเติมก่อนการรักษาเพื่อยืนยันว่ามีการดื้อยาหรือไม่ โดยเฉพาะการดื้อยา rifampicin
- ยารักษาวัณโรคแนวที่หนึ่งทุกขนาน **ควรกินวันละครั้ง แนะนำเวลาท้องว่าง** เช่น ก่อนนอน ควรจัดรวมในซองเดียวกัน (daily package) หรือใช้เป็นยารวมเม็ด (fixed-dose drug combination; FDC) เพื่อสะดวกแก่ผู้ป่วย และป้องกันการรับประทานยาผิดพลาด และห้ามแกะยาออกจากแผงยา เพื่อป้องกันยาเสื่อมสภาพ
- **ในกรณีที่มีอาการคลื่นไส้พะอืดพะอม** ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับภาวะตับอักเสบ ในกรณีที่พบว่าไม่มีภาวะตับอักเสบ อาจแยกชนิดยารับประทานในมือต่างกัน ไม่แนะนำให้แยกยาชนิดเดียวกันออกเป็นหลายมือ (+, II)
- ผู้ป่วยต้องได้รับสูตรยา ขนาดยา **เหมาะสมตามน้ำหนักตัว และครบตามระยะเวลาที่ถูกต้องเหมาะสม** และไม่ควรเพิ่ม ลดยา หรือเปลี่ยนยาทีละตัว
- ผู้ป่วยที่มีเสมหะพบเชื้อ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการกินยาไม่สม่ำเสมอ หรือเสี่ยงต่อการขาดการรักษา หรือเคยมีประวัติรักษาวัณโรคมาก่อน ควรได้รับการรักษาภายใต้ DOT

3.3 ผลข้างเคียงจากยารักษาวัณโรคแนวที่หนึ่ง และการรักษา

ผู้ป่วยวัณโรคจำนวนมากได้รับประทานยาวัณโรคได้จนสิ้นสุดการรักษาโดยไม่เกิดผลข้างเคียงที่สำคัญ ในขณะที่มีผู้ป่วยบางรายเกิดผลข้างเคียงจนอาจต้องหยุดยาระหว่างการรักษา ผลข้างเคียงที่พบบ่อยจากยารักษาวัณโรคแนวที่หนึ่งแบ่งเป็น 2 ประเภท คือ ผลข้างเคียงรุนแรง (major side-effects) ซึ่งต้องหยุดยา และผลข้างเคียงไม่รุนแรง (minor side-effects) ซึ่งไม่จำเป็นต้องหยุดยา ดังตารางที่ 3.2

ตารางที่ 3.2 ผลข้างเคียงที่พบบ่อยจากยารักษาวัณโรคแนวที่หนึ่งทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรง (++, III)

ผลข้างเคียงรุนแรง	ยาที่เป็นสาเหตุ	การดูแลรักษา
ผื่นผิวหนังรุนแรง	ทุกตัว	หยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุ
หูหนวก	S	
เวียนศีรษะ (vertigo และ nystagmus)	S	
ดีซ่าน ตับอักเสบ	H, R, Z	
ลึบสน	ยาส่วนใหญ่	
การมองเห็นภาพผิดปกติ	E	
ปัสสาวะออกน้อย ไตวาย	S	
ผื่น purpura เกร็ดเลือดต่ำ ไตวายเฉียบพลัน ช็อค	R	หยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุและไม่กลับมาใช้ยานั้นอีกเลย
ไข้ ปวดข้อ ผื่น eosinophilia hepatitis	ทุกตัว	หยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุและไม่กลับมาใช้ยานั้นอีกเลย
สงสัย hypersensitivity reaction		หยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุและไม่กลับมาใช้ยานั้นอีกเลย
คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง	Z, R, H	รับประทานยาพร้อมอาหารหรือก่อนนอน
ปวดข้อ โดยไม่มีอาการข้ออักเสบรุนแรง	Z > E	ให้ aspirin, NSAIDS หรือ paracetamol
ชาปลายมือปลายเท้า	H	ให้ pyridoxine 50-100 มก.ต่อวัน
ง่วง	H	ให้ยาก่อนนอน
อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่	R	พิจารณาหยุดยาถ้าอาการรุนแรง

3.3.1 ปฏิกริยาทางผิวหนัง

ยาทุกชนิดเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดปฏิกริยาทางผิวหนังได้ แบ่งความรุนแรงของอาการออกเป็น 3 ระดับ ได้แก่ อาการคันที่ไม่มีผื่น ผื่นผิวหนังที่อาจมีอาการตามระบบเช่น ไข้ ร่วมด้วย และ ผื่นผิวหนังรุนแรงมากที่มีรอยโรคในเยื่อต่างๆ ร่วมด้วย

คำแนะนำเมื่อเกิดปฏิกริยาทางผิวหนัง (++, III)

- มีอาการคันแต่ไม่มีผื่น ให้ยาต้านฮิสตามีน รับประทานยาต่อได้ อาการจะค่อยๆ ดีขึ้น อาจใช้เวลาหลายสัปดาห์
- ผื่นลักษณะคล้ายสิ่ว และอาจคันโดยไม่มีอาการตามระบบ สามารถให้ยาต่อได้เนื่องจากไม่เป็นอันตราย เพียงแต่อาจมีผลด้านความสวยงาม

- ผื่นผิวหนังลักษณะ Maculopapular rash ที่เป็นหลายตำแหน่ง ให้อดยาทุกชนิดให้ยาต้านฮีสตามีน และพิจารณาให้ prednisolone ขนาดต่ำ
- ผื่นผิวหนังรุนแรงมากที่มีรอยโรคในเยื่อต่างๆ ร่วมกับ หูดยาทุกชนิด รับตัวไว้รักษาในโรงพยาบาล ให้ systemic steroid ขนาดสูงเช่น prednisolone 40-60 มิลลิกรัมต่อวันและค่อยๆ ลดขนาดยาลง ตามการตอบสนอง กรณีนี้ให้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเพื่อวางแผนการรักษา
- เมื่อผื่นหายดีจากกรณีผื่นผิวหนังที่ไม่รุนแรงมาก พิจารณาให้ยาใหม่ที่ละตัว โดยมีแนวทางดังนี้
 - เริ่มให้ยา H หรือ R ต่อด้วย E และ Z เป็นตัวสุดท้าย
 - ยาแต่ละชนิด เริ่มจากขนาด 1/3 ถึง 1/2 ของขนาดสูงสุด แล้วเพิ่มจนถึงขนาดสูงสุดใน 2-3 วัน แล้วเริ่มยาตัวถัดไปได้เลยถ้ายาตัวก่อนหน้านั้นไม่เกิดปัญหา
 - ถ้าผื่นขึ้นขณะได้ยาตัวใด ให้อดยาตัวดังกล่าว รอให้ผื่นยุบหมด แล้วจึงเริ่มยาตัวถัดไปและปรับสูตรยาให้เหมาะสม

3.3.2 คลื่นไส้/อาเจียน ปวดท้อง และตับอักเสบ

อาการคลื่นไส้ อาเจียน อาจเป็นผลของยาโดยตรงที่ระคายเคืองทางเดินอาหารโดยไม่ได้เป็นตับอักเสบ มักเกิดเฉพาะหลังการรับประทานยา ไม่ได้เป็นทั้งวัน โดยอาการจะค่อยๆ ดีขึ้นภายในวันเดียวกันเมื่อระยะเวลาห่างออกไปจากมื้อยา ส่วนใหญ่พบในช่วงสัปดาห์แรกๆ ของการรับประทานยา ส่วนอาการของตับอักเสบซึ่งมักมีอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้หรืออาเจียนร่วมด้วยมักเป็นทั้งวัน และอาจพบหลังจากเริ่มรับประทานยาไปแล้วหลายสัปดาห์ อย่างไรก็ตาม การแยกภาวะตับอักเสบออกจากผลของยาที่ทำให้มีอาการคลื่นไส้หรือปวดท้องนั้น ทำได้โดยตรวจการทำงานของตับเท่านั้น ยาที่เป็นสาเหตุให้เกิดตับอักเสบได้แก่ H, R และ Z ส่วนกรณีที่มีเฉพาะค่า bilirubin สูงขึ้นโดยไม่ค่อยมีความผิดปกติของ AST/ALT มักเกิดจากยา R

คำแนะนำก่อนเริ่มรักษาวัณโรคเพื่อป้องกันภาวะตับอักเสบจากยา

- พิจารณาเจาะเลือดดูการทำงานของตับในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบ ได้แก่ ผู้สูงอายุ > 60 ปี, ต่อมสุราเป็นประจำ, มีประวัติเคยเป็นโรคตับ หรือมีเชื้อไวรัสตับอักเสบ, การติดเชื้อเอชไอวี, มีภาวะทุพโภชนาการ, หญิงตั้งครรภ์ เป็นต้น (++, III)
- ถ้าพบความผิดปกติ ให้ปฏิบัติตามแนวทางในบทที่ 7 หัวข้อ 7.2 วัณโรคในผู้ป่วยโรคตับ

คำแนะนำการตรวจเลือดดูการทำงานของตับระหว่างรักษาวัณโรค (++, III)

- ผู้ป่วยที่ไม่มีความเสี่ยงชัดเจนในการเกิดตับอักเสบ
 - ตรวจ AST/ALT และ total bilirubin (TB) เฉพาะในกรณีที่มีอาการสงสัยตับอักเสบ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน กินไม่ได้ ตาเหลือง
- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบ
 - ตรวจ AST/ALT และ TB ทุก 1-2 สัปดาห์ ภายใน 1 เดือนแรก หลังจากนั้นพิจารณาเจาะตามความเหมาะสม

คำแนะนำเมื่อผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนระหว่างรักษาวัณโรค (++, III)

- ให้เจาะเลือดดูการทำงานของตับในผู้ป่วยทุกรายที่มีอาการคลื่นไส้ หรืออาเจียน
- ถ้า **AST/ALT > 3 เท่าของค่าปกติ**
หยุดยา H, R และ Z และให้ยา E, quinolone และ streptomycin ไปก่อน
เมื่อผู้ป่วยอาการคลื่นไส้ อาเจียนดีขึ้นและ liver enzyme กลับสู่ปกติ ให้ **rechallenge H, R** เป็นอย่างน้อย
- ถ้า **AST/ALT ≤ 3 เท่าของค่าปกติ**
รับประทานยาต่อ สืบค้นหาสาเหตุอื่นที่อาจพบร่วม และติดตามหน้าที่ของตับภายใน 3 วัน

คำแนะนำในกรณีผลเลือดผิดปกติโดยไม่มีอาการระหว่างรักษาวัณโรค (++, III)

- ถ้า **TB > 3 มก./ดล** แต่ **AST/ALT** อยู่ในเกณฑ์ปกติหรือเพิ่มขึ้นไม่เกิน 3 เท่า
หยุดเฉพาะ R
- ถ้า **AST/ALT < 5 เท่าของค่าปกติ**
ให้รับประทานยาต่อ เจาะเลือดดูการทำงานของตับทุก 1 สัปดาห์
- ถ้า **AST/ALT > 5 เท่าของค่าปกติ**
หยุดยา H, R และ Z และให้ยา E, quinolone, และ streptomycin ไปก่อน

คำแนะนำในการ re-challenge ยาวัณโรค (++, II)

- ในกรณีที่ เป็น fulminant hepatitis ห้ามใช้ยาในกลุ่มนี้อีก
- เริ่มเมื่อ **AST/ALT** ลดลงจน < 2 เท่าของค่าปกติ และ **TB** ลดลงจน < 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
- เรียงการให้ยาจาก H, R และ Z ตามลำดับ ให้เริ่มจากขนาดยาปกติได้เลย (++, II)
- ระยะห่างของการให้ยาแต่ละชนิดคือ 1 สัปดาห์
- หลังการให้ยาแต่ละชนิด เจาะเลือดดู **AST/ALT** และ **TB** ภายใน 1 สัปดาห์ ถ้าไม่พบความผิดปกติจึงจะเริ่มยาตัวต่อไปได้
- ระหว่าง re-challenge ถ้าค่า **AST/ALT** หรือ **TB** กลับสูงขึ้นตามเกณฑ์ที่กล่าวไว้ก่อนหน้านี้ ให้หยุดยาด่วน และห้ามใช้ยาด่วนนั้นอีก
สำหรับการส่งตรวจ **NAT2 genotype** แนะนำให้พิจารณาส่งในรายที่เกิดตับอักเสบถ้าสามารถจะส่งตรวจได้เพื่อพิจารณาให้ยา isoniazid ในขนาดที่เหมาะสมต่อไป

3.3.3 ประสาทตาอักเสบ (Optic neuritis, Retrobulbar neuritis)

ยาที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงนี้คือ ethambutol โดยมีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ และอาจพบจากยา isoniazid ได้ อาการแรกสุดอาจเป็นการมองเห็นสีผิดปกติ (dyschromatopsia, สีแดง-เขียว หรือ น้ำเงิน-เหลือง) อาการอื่นของประสาทตาอักเสบได้แก่ ตามัว ภาพตรงกลางดำมืด (central scotoma) มองเห็นภาพไม่ชัดในเวลา กลางคืน ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการเจ็บตาเวลากลอกตานำมาก่อนในช่วงแรก ประสาทตาอักเสบบ่อยเกิดหลังได้รับยา

มาเป็นเดือน โดยมักพบในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่มีการทำหน้าที่ของไตผิดปกติ อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงนี้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 หายได้เป็นปกติหลังจากหยุดยา

คำแนะนำระหว่างการใช้ยา ethambutol

- เลือกขนาดยา ethambutol 15 มก./กก./วัน และไม่เกิน 20 มก./กก./วัน (++, II)
- เฝ้าระวังผลข้างเคียงทางการมองเห็นเป็นพิเศษในผู้ป่วยสูงอายุ หรือมีปัญหาโรคไตอยู่ก่อน หรือกรณีที่ต้องได้รับยา Ethambutol มากกว่า 2 เดือน โดยติดตามตามความเหมาะสม
- แจ้งให้ผู้ป่วยหยุดยาทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติในการมองเห็นและแจ้งให้แพทย์ทราบ
- สอบถามความผิดปกติของการมองเห็นทุกครั้งที่มาติดตามการรักษา
- ถ้ามีความผิดปกติในการมองเห็น ให้ตรวจการมองเห็นและภาวะตาบอดสี หยุดยา และปรึกษาจักษุแพทย์
- กรณีที่อาการไม่ดีขึ้นอาจเกิดจากยา INH ให้พิจารณาหยุด INH ด้วย

3.4 ปฏิกริยาระหว่างยารักษาวัณโรคแนวที่หนึ่งกับยาอื่นๆที่สำคัญ

Rifampicin (RMP) มีปฏิกริยาที่มีความสำคัญทางคลินิกกับยาหลายกลุ่มโดยมีผลเป็น inducers ของ metabolism โดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับ enzymes ของระบบ cytochrome P450 (CYP) ยากลุ่ม rifamycin จึงลดระดับยาอื่นๆหลายชนิด เช่น ยาคุมกำเนิดในกลุ่ม estrogen, ยาแก้ชัก, ยาป้องกันลิ่มเลือดแข็งตัว, ยาปฏิชีวนะบางกลุ่ม, ยาเคมีบำบัดบางตัว, ยาเบาหวานบางกลุ่ม รวมถึงยาในกลุ่มหลอดเลือดและหัวใจบางชนิด ดังนั้นจึงต้องใช้ยาดังกล่าวด้วยความระมัดระวัง และปรับเปลี่ยนชนิดหรือขนาดยาให้เหมาะสมต่อไปยาที่ rifampicin จะมีผลมากๆ ได้แก่ cyclosporine, ยากลุ่ม HIV-1 protease inhibitors, itraconazole

Isoniazid (INH) เป็น inhibitor ต่อ CYP isozymes ที่ค่อนข้าง potent จึงทำให้มีการเพิ่มระดับยาบางชนิดจนอาจเกิดเป็นพิษได้ เช่น ยากันชักกลุ่ม phenytoin และ carbamazepine. นอกจากนี้ INH ยังเพิ่มระดับของยากลุ่ม benzodiazepines บางตัว เช่น diazepam และ triazolam ผลกระตุ้นของยา rifampicin ที่มีต่อ CYP isozymes มีมากกว่าผลยับยั้ง CYP ของ isoniazid ดังนั้นผลสุทธิในกรณีที่ได้รับยาทั้ง rifampicin และ isoniazid ร่วมกัน จะลดระดับยาเช่น phenytoin และ diazepam นอกจากนี้ isoniazid อาจเพิ่มผลเสียที่เกิดจากยาอื่นด้วย เช่น paracetamol, valproate, serotonergic antidepressants, warfarin และ theophylline

เอกสารอ้างอิง

1. American Thoracic Society, Centers of Disease Control and Prevention, and Infectious Diseases Society of America Treatment of tuberculosis. MMWR 2003;52(RR 11):1-77.
2. An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:935-52.
3. Ethambutol efficacy and toxicity; literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children. WHO/HTM/TB/2006.365.
4. Lode H, Rebhan K, Schaberg T. Risk for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patient hospitalized for pulmonary tuberculosis. Eur Respir J 1996;9:2026-30.
5. Sharma SK, Singla R, Sarda P, et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. Clin Infect Dis 2010;50:833-9.
6. Talbert Estlin KA, Sadun AA. Risk factors for ethambutol optic toxicity. Int Ophthalmol 2010;30:63-72.
7. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, et al. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:1472-7.
8. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et.al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis 2016;63:e147-95.

บทที่ 4

วัณโรคดื้อยา

คำจำกัดความ

Primary drug resistant TB หมายถึง วัณโรคดื้อยาในผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มแรกก่อนเริ่มรับประทานยารักษาวัณโรค

Acquired drug resistant TB หมายถึง วัณโรคดื้อยาที่เกิดในกระบวนการเมื่อรับประทานยารักษาวัณโรคแล้ว ซึ่งยาจะทำลายเชื้อที่ไวต่อยา ในขณะที่เดียวกันก็ทำให้เชื้อที่ดื้อยาเกิดการแบ่งตัวเจริญเติบโตมากขึ้น ซึ่งเรียกว่า “fall and rise phenomenon” พบในผู้ป่วยที่มีแผลโพรง และในผู้ป่วยเสมหะพบเชื้อมากกว่าผู้ป่วยเสมหะไม่พบเชื้อ ในทางปฏิบัติจะกล่าวว่าเป็น acquired drug resistant TB ก็ต่อเมื่อมีผลทดสอบความไวต่อยาก่อนกินยาเป็น susceptible แต่หลังจากกินยาไปแล้วเป็น resistant

Drug resistance among new TB cases หมายถึง วัณโรคดื้อยาที่พบในผู้ป่วยรายใหม่ ซึ่งไม่เคยรับประทานยารักษาวัณโรคมาก่อนหรือรับประทานยามาไม่เกิน 1 เดือน ซึ่งเป็นระยะเวลาสั้น มีความเสี่ยงต่ำที่จะเกิด acquired drug resistance TB ดังนั้นการดื้อยาในผู้ป่วยใหม่มักจะเป็น primary drug resistance TB

Drug resistance among previously treated TB cases หมายถึง วัณโรคดื้อยาในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน อาจเกิดจาก 3 ประเภท คือ 1) การติดเชื่อดื้อยาครั้งแรก แต่ไม่ได้ตรวจทดสอบความไวต่อยาก่อนการรักษา 2) เป็น acquired drug resistance TB หรือ 3) เกิดจากการติดเชื่อดื้อยาซ้ำภายหลัง (re-infection with resistant bacilli) ดังนั้นการดื้อยาในผู้ป่วยที่เคยรักษาวัณโรค อาจไม่ใช่ acquired drug resistance TB ทั้งหมด แต่อย่างไรก็ตาม มักจะพบอัตราการดื้อยามากกว่าในผู้ป่วยรายใหม่

Combined drug resistance TB หมายถึง การดื้อยาในผู้ป่วยทุกประเภท โดยไม่ต้องถามประวัติการรักษา เนื่องจากบางพื้นที่หรือบางหน่วยงานมีข้อมูลประวัติการรักษาที่อาจเชื่อถือได้น้อย ซึ่ง combined drug resistance TB เป็นตัวบอกระดับของการดื้อยาโดยรวมทั้งหมดในชุมชน

Mono-resistant TB หมายถึง วัณโรคดื้อยาเพียงชนิดเดียว

Poly-resistant TB หมายถึง วัณโรคดื้อยามากกว่าหนึ่งชนิดที่ไม่ใช่ MDR-TB โดยยาที่ดื้อไม่ใช่ H และ R พร้อม ๆ กัน เช่น ดื้อต่อยา INH และ ethambutol (EMB), RMP และ streptomycin (SM), EMB และ SM, หรือ INH และ EMB และ SM เป็นต้น

Multi-drug resistant TB (MDR-TB) หมายถึง วัณโรคดื้อยาหลายชนิดที่ดื้อยา INH และ RMP พร้อมกัน และอาจจะดื้อต่อยาชนิดอื่น ๆ ด้วยก็ได้ ซึ่งยา H และ R ถือเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงที่สุดในการรักษาวัณโรค

Pre-extensive drug resistant TB (Pre-XDR-TB) หมายถึง วัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรง คือ MDR-TB ที่ดื้อยาต้านวัณโรคในกลุ่ม FQs (OFX, LFX, MFX) หรือ second-line injectable drugs (SLIs) (KM, AM, CM) อย่างใดอย่างหนึ่ง

วัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก (**Extensive drug resistant TB (XDR-TB)**) หมายถึง วัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก คือ เชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (เชื้อดื้อต่อยา INH และ RMP) และดื้อต่อยาในกลุ่ม FQs (Ofx, Lfx, Mfx) และดื้อต่อยาตัวใดตัวหนึ่งใน second line injectable drugs (SLIs) คือ KM, AM, CM

4.1 กลุ่มเสี่ยงวัณโรคดื้อยา

ผลจากการสำรวจเฝ้าระวังวัณโรคดื้อยาของประเทศไทย พบว่าอัตราของวัณโรคดื้อยาตัวใดตัวหนึ่ง (any drug resistance) และวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) ในผู้ป่วยรายใหม่ยังไม่สูงมากนัก โดยเฉพาะ MDR-TB พบไม่ถึงร้อยละ 3 แต่มีอัตราการดื้อยาสูงมากในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน ดังนั้น ด้วยทรัพยากรของประเทศที่ยังมีจำกัด จึงมีการประเมินความเสี่ยงของ MDR-TB ในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ เพื่อหาข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจทดสอบความไวของเชื้อต่อยา กลุ่มเสี่ยงต่อการติดเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน (previously treated patients) ประกอบด้วย
 - ผู้ป่วยที่ล้มเหลวต่อการรักษาด้วยสูตรยารักษาผู้ป่วยรายใหม่ (failure to new patient regimen) โดยให้การรักษาถึงเดือนที่ 5 เสมหะยังพบเชื้อ จะพบ MDR-TB ในสัดส่วนที่น้อยกว่ากลุ่มแรก คือ ประมาณร้อยละ 50 อย่างไรก็ตาม อาจพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 10-90 ขึ้นกับความชุกของเชื้อดื้อยาในผู้ป่วยรายใหม่ การให้การดูแลผู้ป่วยด้วยระบบ DOT ที่มีคุณภาพ และความรุนแรงของโรค (extent of disease)
 - ผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำ (relapse) ผู้ป่วยเคยรักษาหายแล้วในอดีต และกลับมาเป็นวัณโรคซ้ำอีก อาจมีโอกาสพบเชื้อดื้อยาได้ ถ้ากลับเป็นซ้ำจากการรักษาด้วยสูตรยาวัณโรคมาตรฐานจะพบ MDR-TB ได้น้อยกว่าคือประมาณร้อยละ 10
 - ผู้ป่วยกลับมารักษาซ้ำหลังขาดยา (treatment after default)
2. ผู้ป่วยที่กำลังรักษาด้วยสูตรยามาตรฐาน ผลเสมหะเมื่อเดือนที่ 2 ยังพบเชื้ออยู่ มีโอกาสจะล้มเหลวต่อการรักษาเนื่องจากมีเชื้อ MDR-TB ซึ่งอาจจะดื้อยาตั้งแต่แรกก่อนการรักษาก็ได้
3. ผู้ป่วยรายใหม่ (new patients) มีผู้ป่วยรายใหม่บางรายเท่านั้นที่เสี่ยงต่อ MDR-TB ก่อนเริ่มการรักษาได้แก่
 - ผู้ป่วยที่มีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วย MDR-TB มีโอกาสสูงที่จะรับเชื้อ MDR-TB จาก index case แต่ไม่ทุกรายที่จะเป็น MDR-TB เพราะผู้สัมผัสอาจรีบและติดเชื้อจากผู้ป่วยในช่วงเวลาที่เชื้อยังไวต่อยา ส่วนผู้ป่วย index case ที่แพร่เชื้ออาจจะกลายเป็น MDR-TB ภายหลังก็ได้
 - ผู้ป่วยที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ที่มีความชุกของ MDR-TB สูง โดยมีข้อมูลการสำรวจหรือการเฝ้าระวังเชื้อวัณโรคดื้อยาสันนิษฐาน เช่น เรือนจำ ค่ายอพยพ กลุ่มแรงงานข้ามชาติที่อยู่กันแออัด เป็นต้น

- ผู้ป่วยที่มีโรคร่วม มีบางการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวี พบ MDR-TB สูงขึ้น ดังนั้น อาจพิจารณาตามความเหมาะสม ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเป็น MDR-TB แนะนำให้ส่งเสมหะ ตรวจเพื่อยืนยันเชื้อวัณโรคคือยาทุกราย

4.2 วิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

4.2.1 การย้อมเสมหะและตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ (smear microscope) อย่างไรก็ตามไม่สามารถแยกว่าเป็นเชื้อวัณโรคคือยาหรือไวต่อยา

4.2.2 การตรวจทางอณูชีววิทยาเพื่อค้นหาวัณโรคคือยา และทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยาบางชนิด (nucleic acid amplification test; NAAT) เป็นการตรวจวิเคราะห์สารพันธุกรรมแบบอัตโนมัติ เช่น Xpert MTB/RIF สามารถตรวจหาเชื้อวัณโรคและเชื้อวัณโรคคือยา rifampicin ในเวลาเดียวกัน ใช้เวลาทดสอบ 100 นาที สามารถทดสอบกับตัวอย่างเสมหะได้โดยตรง ทั้งเสมหะที่มีผล smear เป็นบวกหรือลบก็ได้ แต่ต้องมีเชื้อวัณโรคในตัวอย่างที่ทดสอบอย่างน้อย 131 ตัว/มิลลิลิตร เนื่องจากเครื่องมือนี้ใช้ทดสอบการคือต่อยา R ขนานเดียวและไม่ใช่วิธีมาตรฐาน จึงยังมีความจำเป็นต้องทดสอบซ้ำด้วยวิธีมาตรฐาน เพื่อยืนยันและทดสอบความไวของเชื้อต่อยา ขนานอื่น ๆ ด้วย อย่างไรก็ตาม เครื่องมือนี้ไม่เหมาะที่จะทดสอบกับสิ่งส่งตรวจอื่น ๆ ที่ไม่ใช่เสมหะ และไม่แนะนำให้นำมาใช้ตรวจติดตามผู้ป่วย (follow up specimen) เนื่องจากเมื่อรักษาไปแล้วอาจมีเชื้อตายเหลืออยู่ซึ่งยังคงตรวจหาสารพันธุกรรมได้ จึงทำให้ผลตรวจเป็นบวกได้ จากการศึกษา meta-analysis ของการตรวจเสมหะด้วย Xpert MTB/RIF ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ พบความไว (sensitivity) ประมาณร้อยละ 95 และความจำเพาะ (specificity) ประมาณร้อยละ 98 ในการวินิจฉัยวัณโรคปอดและตรวจการคือต่อยา RMP ดังตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 แสดงผลการศึกษาความไว และความจำเพาะของการตรวจเสมหะด้วย X-pert MTB/RIF ในการวินิจฉัยวัณโรคปอด และการคือต่อยา RMP ในผู้ป่วยผู้ใหญ่

Type of analysis	Median (%) pooled sensitivity (95% CrI)	Median (%) pooled specificity (95% CrI)
การใช้ Xpert MTB/RIF สำหรับทดสอบการคือต่อยา R เพื่อทดแทนวิธีการดั้งเดิม (การศึกษาเรื่อง sensitivity 17 เรื่อง ผู้ป่วย 555 ราย การศึกษาเรื่อง specificity 24 เรื่อง ผู้ป่วย 2,414 ราย)	95 (90-97)	98 (97-99)
การใช้ Xpert MTB/RIF สำหรับวินิจฉัยวัณโรค เพื่อทดแทนวิธีตรวจย้อมสี (22 การศึกษา ผู้ป่วย 9,008 ราย)	88 (84-92)	99 (98-99)
การใช้ Xpert MTB/RIF สำหรับตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยวัณโรคในกรณีที่ผลย้อมสีเป็นลบ (23 การศึกษา ผู้ป่วย 7,151 ราย)	68 (61-74)	99 (98-99)

CrI, credible interval; the CrI is the Bayesian equivalent of the confidence interval

จากการศึกษา meta-analysis ในผู้ป่วยเด็กพบว่าการใช้ Xpert MTB/RIF ตรวจการดื้อต่อยา RMP จากเสมหะ มี pooled sensitivity 86% (95% CrI, 53-98) และ pooled specificity 98% (95% CrI, 94-100)

สำหรับการตรวจวินิจฉัยวัณโรคจากตัวอย่าง สิ่งส่งตรวจอื่น ๆ ที่ไม่ใช่เสมหะ จะมีความไวต่ำกว่า เช่น ใน pleural fluid มี pooled sensitivity 43.7% (95% CI, 24.8-64.7%) และ pooled specificity 98.1% (95% CI, 95.3-99.2%) ใน CSF มี pooled sensitivity 79.5% (95% CI, 62.0-90.2%) และ pooled specificity 98.6% (95% CI, 95.8-99.6%)

4.2.3 การส่งตรวจเพื่อยืนยันเชื้อดื้อยาด้วยวิธีมาตรฐาน (gold standard)

4.2.3.1 การเพาะเลี้ยงเชื้อและการทดสอบความไวต่อยา (culture and drug susceptibility testing)

- การทดสอบความไวต่อยา (DST) เป็นการทดสอบว่าเชื้อสามารถมีชีวิตอยู่ หรือเจริญเติบโตได้ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มียาผสมอยู่ แล้วแปลผลว่าเชื้อที่นำมาทดสอบนั้นไวหรือดื้อต่อยาหรือไม่

ก. การทดสอบความไวต่อยาด้านวัณโรคแนวที่ 1 (first-line DST, FL-DST) ประกอบด้วยยา 4-5 ชนิด ได้แก่ INH, RMP, EMB, SM และ pyrazinamide (Z) (ถ้าสามารถทำได้) โดยนำเชื้อวัณโรคที่เพาะเชื้อขึ้นแล้ว (MTB isolates) มาทดสอบ indirect test ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) วิธีที่นิยมใช้คือ proportion method ซึ่งมีทั้งอาหารแข็งที่ใช้เวลาทดสอบอีก 3-4 สัปดาห์ และอาหารเหลวที่ใช้เวลาทดสอบอีก 1-3 สัปดาห์

ผลการทดสอบ DST ของยา RMP และ INH จะเป็นผลที่เชื่อถือได้มากที่สุด แต่สำหรับยา SM, EMB และ PZA ทำการทดสอบยาก เนื่องจากผลของการทดสอบด้วยวิธีที่แตกต่างกันหรือทดสอบซ้ำ ๆ แล้วอาจให้ผลไม่เหมือนกัน ทำให้ผลที่ได้เชื่อถือได้น้อยกว่า

แม้ว่าการทดสอบความไวต่อยา RMP โดยทั่วไปเชื่อถือได้ดีมากกว่าการทดสอบความไวต่อยาชนิดอื่น แต่เชื้อวัณโรคบางสายพันธุ์ (strain) อาจจะทดสอบยากเพราะความสามารถในการมีชีวิต (reproductive fitness) ไม่เหมือนกัน ทำให้เชื้อดื้อยาบาง strain (ประมาณร้อยละ 10-20 ของ mutate strains) ไม่สามารถตรวจพบจากวิธี conventional DST ทั้ง ๆ ที่ในความเป็นจริงมีเชื้อดื้อยาอยู่ แต่ตรวจพบว่าดื้อยาด้วยวิธี molecular technique

ข. การทดสอบความไวต่อยาด้านวัณโรคแนวที่ 2 (second-line DST, SL-DST) เป็นการทดสอบที่ซับซ้อนและมีค่าใช้จ่ายสูง ปัจจุบัน สามารถทดสอบได้ด้วย solid และ automated liquid system การทดสอบยา aminoglycosides, polypeptides, และ FQs ผลจะเชื่อถือได้ค่อนข้างดี และทดสอบซ้ำ ๆ ก็ให้ผลเหมือนกัน ส่วนการทดสอบความไวต่อยา para-aminosalicylic acid (PAS), ethionamide (ETO), และ cycloserine (CS) เชื่อถือได้ต่ำ ควรแปลผล และนำผลไปใช้อย่างระมัดระวังในการจัดสูตรยาแก่ผู้ป่วยที่รักษายาก

เมื่อทดสอบความไวต่อยาด้านวัณโรคแนวที่ 1 (FLDST) ผลเป็น MDR-TB ต้องส่งห้องปฏิบัติการอ้างอิงที่สามารถตรวจทดสอบความไวต่อยาด้านวัณโรคแนวที่ 2 (SLDST) เพื่อตรวจดูว่ามียาดังมีประสิทธิภาพที่จะใช้รักษาผู้ป่วยได้

4.2.3.2 Line probe assay (LPA) เช่น genotype MTB DRplus เป็นการตรวจวิเคราะห์สารพันธุกรรมของเชื้อวัณโรค และสามารถตรวจเชื้อที่ดื้อต่อยา H และ R โดยดูปฏิกิริยาการเกิดสีขึ้นบนแถบ

ไนโตเซลลูโลสที่จำเพาะต่อเชื้อวัณโรค ใช้เวลาประมาณ 2 วัน ปัจจุบันวิธีนี้ถือเป็นวิธีที่เป็นมาตรฐาน (standard) ในการตรวจวินิจฉัย MDR-TB สามารถทดสอบกับตัวอย่างเสมหะโดยตรง แต่ต้องมีเชื้อวัณโรคในตัวอย่างที่ทดสอบอย่างน้อย 160 cells โดยใช้ตรวจกับเสมหะที่ตรวจย้อมเชื้อเป็นบวกหรือเชื้อที่เพาะเชื้อ จากการศึกษาในตัวอย่างเสมหะที่ตรวจพบเชื้อ การตรวจด้วย LPA มีความไว และความจำเพาะของการตรวจดื้อต่อยา RMP ร้อยละ 91.7 และร้อยละ 96.6 ตามลำดับ มีความไว และความจำเพาะของการตรวจดื้อต่อยา INH ร้อยละ 70.6 และร้อยละ 99.1 ตามลำดับ

นอกจากนี้ ประเทศไทยมีการพัฒนาเทคโนโลยีใหม่ๆ เพื่อนำไปใช้ในการวินิจฉัยวัณโรคดื้อยา เช่น MODS (microscopic observation drug susceptibility) เป็นต้น

ในปัจจุบันวิธีการวินิจฉัย MDR-TB ที่เป็นมาตรฐานที่องค์การอนามัยโลกยอมรับตั้งแต่แรกเริ่มด้วยการตรวจเสมหะ ย้อมสี และส่งตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะทราบผลภายใน 24 ชั่วโมง นำไปเพาะเลี้ยงเชื้อและทดสอบความไวต่อยา ถ้าเป็น solid media จะทราบผลการดื้อยา 9-12 สัปดาห์ ถ้าใช้ liquid media จะทราบผลเร็วขึ้น คือ 3-5 สัปดาห์ แต่ถ้าใช้วิธี LPA ถ้าผลเป็นบวกจะสามารถวินิจฉัย MDR-TB ได้เร็วมาก คือ 1-2 วัน ถ้าผลเป็นลบต้องส่งต่อเพื่อเพาะเชื้อ และทดสอบความไวด้วย liquid media ต่อ

โดยสรุป ผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคแล้ว และเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อ MDR-TB ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน ผู้ป่วยระหว่างรักษาซึ่งเสมหะยังพบเชื้อหลังเดือนที่ 2 และผู้ป่วยใหม่ที่มีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วย MDR-TB ผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยในเรือนจำ ผู้ป่วยกลุ่มเหล่านี้ควรได้รับการตรวจวินิจฉัยวัณโรคดื้อยาอย่างรวดเร็ว ด้วยวิธีการตรวจทางอณูชีววิทยา ได้แก่ LPA หรือ Xpert MTB/RIF (ถ้าไม่สามารถตรวจด้วยวิธีการตรวจทางอณูชีววิทยาได้ให้ส่งเพาะเชื้อ และ ตรวจความไวต่อเชื้อ)

คำแนะนำ

- กรณีที่ตรวจด้วย LPA ถ้าผลไม่ใช่ MDR-TB ให้สูตรยามาตรฐาน หรือสูตรยาเดิมรักษาต่อไปก่อน แต่ ถ้าผลเป็น MDR-TB สามารถรักษาด้วยสูตรยา MDR-TB ได้เลย และควรส่งตรวจเพื่อทดสอบความไวต่อ FLDs ชนิดอื่น และ SLDs ร่วมด้วยเพื่อการพิจารณาการใช้ยา shorter course regimen สำหรับ MDR-TB
- กรณีที่ตรวจด้วย Xpert MTB/RIF ซึ่งสามารถวินิจฉัยการดื้อยา R ตัวเดียว ดังนั้น ให้ส่งทดสอบยืนยันด้วยวิธีมาตรฐานเพาะเชื้อและทดสอบความไวต่อเชื้อ เพื่อยืนยันและหาความไวต่อยาอื่นๆ โดยแนะนำให้ใช้ตัวอย่างเสมหะเดียวกัน ซึ่งเป็นตัวอย่างเสมหะที่มีคุณภาพ และมีปริมาณอย่างน้อย 2 มิลลิลิตร ระหว่างที่รอผลตรวจยืนยันจากวิธีที่เป็นมาตรฐาน ให้ปฏิบัติตามผลการตรวจ Xpert MTB/RIF ดังนี้
 - ก. ถ้าผลเป็น MTB detected, R resistance แสดงว่าดื้อต่อยา R ซึ่งส่วนใหญ่เป็น MDR-TB ให้การรักษาด้วยสูตรยา MDR regimen ไปก่อนได้เลย
 - ข. ถ้าผลเป็น MTB detected, R resistance not detected แสดงว่า เป็นวัณโรค และไม่จำเป็นต้องเป็น MDR-TB แนะนำให้สูตรยาวัณโรคมาตรฐานต่อไป และปรับการรักษาตามผลการเพาะเชื้อและทดสอบความไวต่อเชื้อ

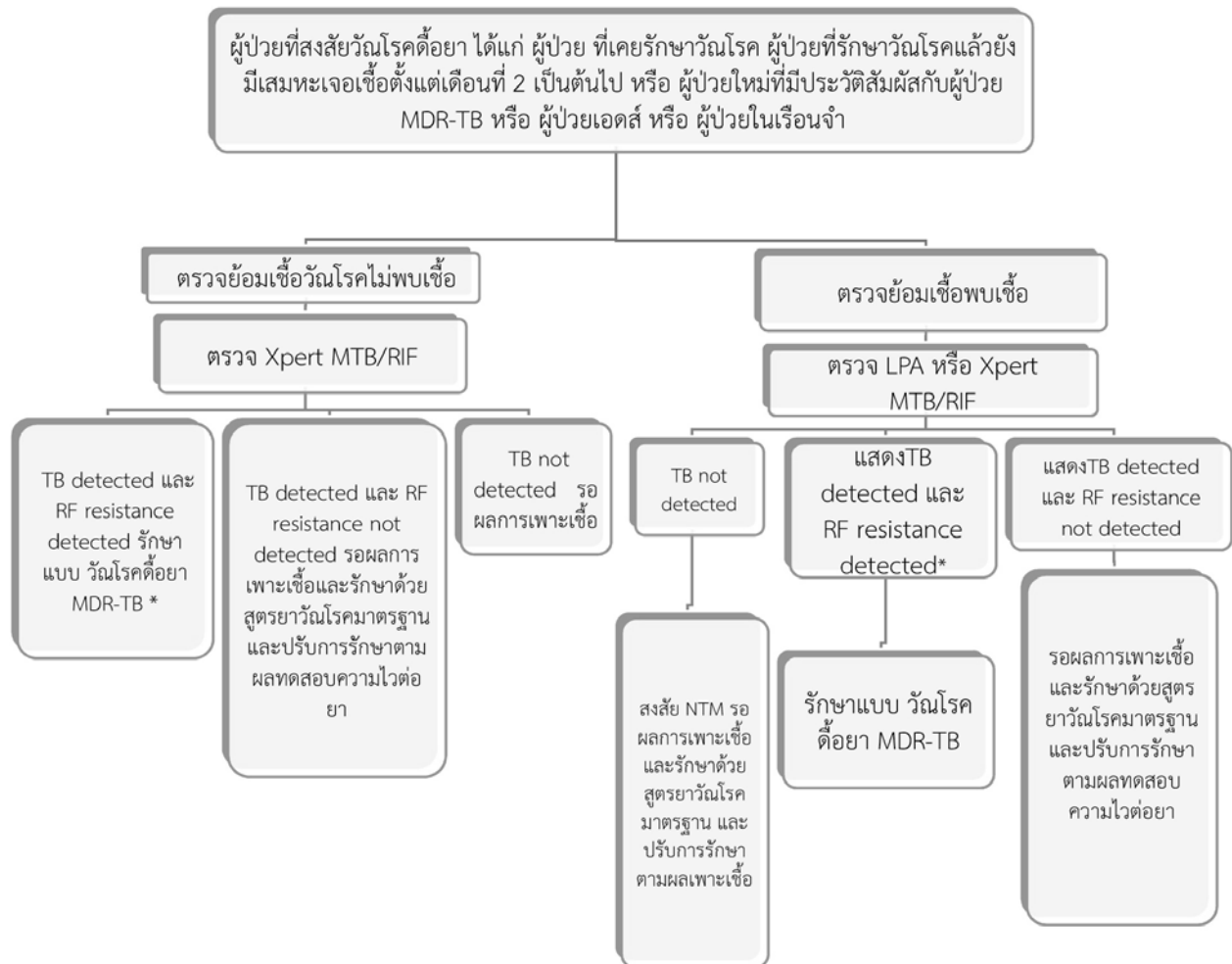
ค. ถ้าผลเป็น MTB detected, R resistance indeterminate แสดงว่าเป็นวัณโรค แต่ทดสอบไม่ได้ว่าดื้อต่อยา R หรือไม่ (กรณีเช่นนี้พบได้น้อยมาก) พิจารณาให้สูตรวัณโรคมาตรฐานรักษาต่อไปก่อน แล้วรอผล DST

ง. ถ้าผลเป็น MTB not detected อาจจะเป็น NTM ก็ได้ ให้รอผลยืนยันจาก culture และ identification ระหว่างรอผล พิจารณาให้สูตรยาวัณโรคมาตรฐาน ต่อไปก่อน

จ. ถ้าผลเป็น invalid or error แสดงว่ามีความคลาดเคลื่อนของการทดสอบ ให้ส่งตรวจ X-pert MTB/RIF ซ้ำทันที ถ้าตรวจซ้ำแล้ว ผลเป็น invalid/error อีกครั้ง ให้สูตรยาวัณโรคมาตรฐานรักษาต่อไปก่อน (ถ้าไม่สามารถส่งตรวจซ้ำได้ ก็ให้สูตรยามาตรฐานรักษาต่อไปก่อนเลย แล้วรอผล DST)

เมื่อทราบผล conventional DST ที่เป็นมาตรฐานแล้ว ให้ปรับสูตรยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย (individualized MDR regimen)

แผนภูมิที่ 4.1 หลักปฏิบัติในการวินิจฉัยวัณโรคดื้อยา



* ในกรณีเรือนจำ และเอดส์ตรวจโดยวิธี Xpert MTB/RIF พบเชื้อวัณโรคร่วมกับมีภาวะดื้อต่อยา rifampicin (rifampicin resistance) แนะนำให้ตรวจหาภาวะดื้อยา โดยวิธี Xpert MTB/RIF/LPA ซ้ำอีกครั้ง เนื่องจากอาจพบ false positive ได้สูงในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มนี้

คำแนะนำ

- o การพิจารณาการตรวจ และการรักษานั้นให้พิจารณาตามความเหมาะสม ขึ้นกับความพร้อมของทรัพยากร และกำลังคนเป็นสำคัญ ถ้าไม่แน่ใจในการรักษาให้พิจารณาปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ

หลักการรักษาและการเลือกสูตรรักษา MDR-TB มีแนวทางปฏิบัติดังต่อไปนี้

- ก. ทำการเพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อต่อยาในผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยวัณโรคคือยาก่อนให้การรักษา
- ข. ส่งตรวจ ส่ง LPA หรือ Xpert MTB/RIF เพื่อยืนยันภาวะ MDR-TB ตามแผนภูมิที่ 4.1 และดำเนินการรักษาตามคำแนะนำ แผนภูมิที่ 4.1
- ค. ไม่ควรเพิ่มยาทีละ 1 ชนิด เข้าไปในระบบยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่เดิมที่ประเมินว่าไม่ได้ผล เนื่องจากจะทำให้เชื้อวัณโรคต่อยาที่เพิ่มเข้าไปใหม่
- ง. ให้การรักษาแบบ high quality DOT ทุกรายเพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยได้รับยาสม่ำเสมอ และให้การสนับสนุนด้านต่าง ๆ
- จ. ติดตามการตอบสนองต่อการรักษา โดยการตรวจย้อมเชื้อ ทุกเดือนตลอดการรักษา และเพาะเชื้อทุกเดือนในช่วงระยะเข้มข้น และทุก 2 เดือน ในระยะต่อเนื่อง จนครบกำหนดการรักษา
- ฉ. เฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยารักษาวัณโรคคือยา และแก้ไขให้ได้อย่างทันท่วงทีถ้าเกิดผลข้างเคียง
- ช. การผ่าตัดจะทำในกรณีที่รอยโรคเป็นเฉพาะที่ และผู้ป่วยมีสภาพร่างกายทนต่อการผ่าตัดได้ ต้องมียาที่เชื้อไม่ต่ออายอย่างน้อย 4 ชนิด และผู้ป่วยควรรับประทานยามาแล้วอย่างน้อย 2 ถึง 3 เดือนก่อนการผ่าตัด และหลังการผ่าตัดต้องให้ยาต่อจนครบระยะการรักษา

ผลการทดสอบความไวต่อเชื้อระหว่างการรักษาผู้ป่วยวัณโรค อาจตรวจพบการดื้อยาชั่วคราว (transient resistance) เกิดขึ้นได้ เนื่องจากในผู้ป่วยบางรายอาจมีเชื้ออยู่หลายกลุ่มทั้งที่ไว และดื้อต่อยาบางชนิด เมื่อให้สูตรรักษาที่มียาต้านวัณโรคหลายชนิด เชื้อที่ไวต่อยาจะถูกทำลายในระยะแรกอย่างรวดเร็ว ส่วนเชื้อที่ดื้อต่อยาบางตัวอาจจะถูกทำลายด้วยยาอื่นที่ออกฤทธิ์ช้ากว่า ทำให้ตรวจพบเชื้อดื้อยา เช่น ดื้อยา H ในระหว่างการรักษาได้ ในเวลาหนึ่ง ซึ่งโดยทั่วไปจะพบประมาณเดือนที่ 4-5 และผลเพาะเชื้อพบมี colony ปริมาณน้อย แต่เชื้อจะถูกทำลายด้วยยาชนิดอื่นได้ในภายหลัง ซึ่งถ้าตรวจซ้ำอีกครั้ง จะไม่พบเชื้อดื้อยา ถือว่าการรักษาได้ผลตอบสนองดีต่อสูตรยานั้นๆ ดังนั้นเมื่อได้รับผลการทดสอบความไวต่อเชื้อ ทุกครั้งต้องแปลผลอย่างระมัดระวัง และควรใช้อาการทางคลินิกประกอบการพิจารณาแนวทางการรักษาผู้ป่วยร่วมด้วย

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาและไม่มีการเปลี่ยนสูตรยารักษา เช่น ผลตรวจย้อมเชื้อ พบเชื้อและการเพาะเชื้อไม่ขึ้น หรือผลการทดสอบความไวต่อเชื้อ ไม่สอดคล้องกับการตรวจวินิจฉัย หรือลักษณะทางคลินิกที่สงสัยว่ามีเชื้อ MDR-TB ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อการวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ, พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: สำนักงานกิจการโรงพิมพ์ องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก ในพระบรมราชูปถัมภ์, 2556.
2. Toman K. How many bacilli are present in a sputum specimen found positive by smear microscopy? In: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis: case detection, treatment and monitoring, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2004: 11-3.
3. Toman K. How reliable is smear microscopy? In: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis: case detection, treatment and monitoring, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2004: 14-22.
4. World Health Organization. Policy statement: automated real-time nucleic amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance : Xpert MTB/RIF system. WHO/HTM/TB/2011.
5. World Health Organization. Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test. Geneva, Switzerland: WHO; 2011: 6.
6. World Health Organization. Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children, Geneva, Switzerland: WHO; 2014.
7. World Health Organization. Laboratory services in Tuberculosis control, part III: culture. Geneva, Switzerland: WHO; 1998: 9.
8. Yeager H Jr, Lacy J, Smith LR, LeMaistre CA. Quantitative studies of mycobacterial population in sputum and saliva. Am Rev Respir Dis. 1967 Jun; 95(6): 998-1004.
9. Van Deun A. What is the role of mycobacterial culture in diagnosis and case finding? In: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis: case detection, treatment and monitoring, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2004: 35-43.
10. Caminero JA, ed. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases; 2013: 13-70.
11. World Health Organization 2016. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. available or <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf>.

บทที่ 5

แนวทางการรักษาวัณโรคดื้อยา : Mono-, Poly-, Multi-drug resistant TB และ XDR-TB ยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคดื้อยา (MDR-TB)

ยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคดื้อยา ในปัจจุบันองค์การอนามัยโลกให้พิจารณาว่าสำรองร่วมกับยารักษาวัณโรค แนวที่ 1 ที่ยังใช้ได้ รวมอยู่ในสูตรการรักษา โดยยาที่ใช้รักษาวัณโรคดื้อยา สามารถจัดได้เป็น 4 กลุ่ม ตามตารางที่ 5.1 ดังนี้

กลุ่มที่ A : ยารักษาวัณโรคกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน (fluoroquinolones) ได้แก่ levofloxacin (LFX), moxifloxacin (MXF) ยาในกลุ่มนี้เป็นยาหลักที่สำคัญในการรักษาวัณโรคดื้อยา

กลุ่มที่ B : ยารักษาวัณโรคชนิดฉีด (second line injectable anti-tuberculosis agents) คือ capreomycin (CM) และ ยาในกลุ่ม aminoglycosides ได้แก่ kanamycin (KM), amikacin (AM) และ streptomycin (SM) ยาที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดคือ KM และ AM ส่วน SM มักพบปัญหาการดื้อยามากกว่า นอกจากนั้น KM และ AM ยังเป็นยาที่มีราคาสูงกว่า และมีผลข้างเคียงต่อระบบการได้ยิน (ototoxicity) น้อยกว่า SM อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยา KM และ AM มีลักษณะโครงสร้างที่เหมือนกัน จึงมีโอกาสเกิด cross-resistance กันได้ แพทย์จึงต้องพิจารณาปัญหาดังกล่าวในการเลือกใช้ยา และในกรณีที่เชื้อดื้อต่อ KM หรือ AM ให้พิจารณาใช้ CM ดังนั้น จากเหตุผลดังกล่าว KM จึงเป็นยาที่ถูกพิจารณาใช้เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม aminoglycosides ในการรักษาวัณโรคดื้อยา

กลุ่มที่ C : ยารักษาวัณโรคชนิดรับประทานอื่นๆ (other core second-line agent) อันได้แก่ ethionamide (ETA)/ prothionamide (PTO), cycloserine (CS)/ Terizidone (TZD), linezolid (LZD), clofazimine (CFM) โดยยา ETA มักจะเป็นยาที่ถูกเลือกใช้ในการรักษา MDR-TB เนื่องจากมีราคาสูงเมื่อเทียบกับยาในกลุ่มเดียวกัน ส่วนยา PTO อาจเลือกใช้แทน ETA และยา TZD อาจเลือกใช้แทน CS ได้ เนื่องจากยามีประสิทธิภาพใกล้เคียงกันถ้าต้องการใช้ยา 2 ชนิดในกลุ่มนี้ ควรเลือก ETA และ CS

การศึกษาการใช้ยา LZD โดยใช้ร่วมกับยาอื่นๆ ในการรักษา MDR-TB และ XDR-TB พบว่าได้ผลดี ทำให้ผลการรักษาสำเร็จสูงถึงประมาณร้อยละ 80 ใน MDR-TB และประมาณร้อยละ 50 ใน XDR-TB ปัจจุบันการรักษา MDR-TB ในประเทศไทยได้แนะนำให้พิจารณาใช้เป็นยาร่วมในสูตรการรักษา เฉพาะในผู้ป่วย Pre-XDR-TB และ XDR-TB โดยใช้ linezolid (600 มิลลิกรัม) วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับยาอื่น ๆ เนื่องจากการใช้ยาในการรักษา XDR-TB ต้องใช้ระยะเวลาานาน จึงควรติดตามผลข้างเคียงจากยาเป็นระยะ ได้แก่ การยับยั้งการทำงานของไตและตับ และปลายประสาทอักเสบ (เหน็บชา)

ตารางที่ 5.1 กลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคดื้อยา

กลุ่มยา	ยารักษาวัณโรค	ขนาดยา (มิลลิกรัม/ กิโลกรัม/ วัน)	ขนาดยาโดยทั่วไป (มิลลิกรัม/ วัน)*
กลุ่มที่ A Fluoroquinolones (FQs)	- Levofloxacin (Lfx)	15	500-750 OD
	- Moxifloxacin (Mfx)	7.5-10	400-800 OD
กลุ่มที่ B Injectable agents	- Streptomycin (S)	15	750-1000 OD หรือ 5 ครั้งต่ออาทิตย์
	- Kanamycin (Km, K)	15	750-1000 OD หรือ 5 ครั้งต่ออาทิตย์
	- Amikacin (Am)	15	750-1000 OD หรือ 5 ครั้งต่ออาทิตย์
	- Capreomycin (Cm)	15	750-1000 OD หรือ 5 ครั้งต่ออาทิตย์
กลุ่มที่ C other core second-line agent)	- Ethionamide (Eto)	15	500-750 B.i.d หรือ T.i.d
	- Protionamide (Pto)	15	500-750 B.i.d หรือ T.i.d
	- Cycloserine (Cs)**	15	500-750 B.i.d หรือ T.i.d
	- Linezolid (Lzd)	-	600 OD
	- Clofazimine (Cfz)	-	100 OD
กลุ่มที่ D1 add on agent	- High-dose isoniazid (High-dose)***	10	400-800 OD
	- Pyrazinamide (Z)	20-30	1000-2000 OD
	- Ethanbutol (E)	15-20	800-1200 OD
กลุ่มที่ D2 add on agent	- Bedaquiline (Bdq)	-	400 OD 2 สัปดาห์แรก 200 OD (3 ครั้งต่อสัปดาห์) 22 สัปดาห์หลัง ****
	- Delamanid (Dlm)	-	100 b.i.d. 24 สัปดาห์
กลุ่มที่ D3 add on agent	- Para-aminosalicylic acid (PAS,P)	150-200	8000-12000 B.i.d หรือ T.i.d
	- Imipenem/cilastatin (Ipm/Cln) Meropenam	-	-
	- Amoxicillin/clavulanate (Amx/Clv)	-	1000 b.i.d

* ขนาดยาที่ให้ในแต่ละวันไม่เกินค่าสูงสุดของยาแต่ละชนิดในตาราง

** พิจารณาให้ vitamin B6 100-300 mg/day ในกรณีที่ได้ second line drug โดยเฉพาะ Cs

*** แนะนำให้ใช้ High-dose isoniazid (High-dose H) ได้ถ้าเชื้อดื้อยา INH ในความเข้มข้นต่ำ (>1% ของเชื้อดื้อต่อ 0.2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร แต่ไวต่อ 1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ของ INH) แต่ไม่แนะนำให้ High-dose H ถ้าเชื้อดื้อยา INH ในความเข้มข้นสูง (>1% ของเชื้อดื้อต่อ 1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ของ INH)

**** ควรกินยาพร้อมอาหาร ควรหลีกเลี่ยงการใช้พร้อมกับยาตัวอื่นที่ prolong QT เช่น Cfz, FQs, Dlm, azole, anti-fungal drugs เนื่องจากอาจเกิด additive QT prolongation)

กลุ่มที่ D : ยารักษาวัณโรคชนิดรับประทานเพิ่มเติม (added-on agents) ไม่ถือว่าเป็นยาหลักในการรักษาวัณโรคได้แก่

กลุ่ม D1 : high dose isoniazid (INH, H), pyrazinamide (PZA), ethambutol (EMB) ยากลุ่มนี้เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดและผู้ป่วยทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ดีที่สุดดังนั้นถ้าผลการตรวจทดสอบความไวต่อยา (drug susceptibility testing, DST) และการตอบสนองทางคลินิกบ่งชี้ว่าผู้ป่วยยังตอบสนองต่อยา ควรเลือกใช้ยากลุ่มนี้ร่วมด้วยในการรักษา

กลุ่ม D2 : bedaquiline (BDQ) และ delamanid (DLM)

ปัจจุบันมียารักษาวัณโรคบางขนานที่กำลังจะเข้ามาในประเทศไทยเพื่อนำมาพิจารณาใช้ร่วมในสูตรการรักษาวัณโรค โดยเฉพาะกลุ่ม MDR-TB, Pre-XDR-TB และ XDR-TB ได้แก่ bedaquiline (BDQ) และ delamanid (DLM) ซึ่งองค์การอนามัยโลกมี Interim policy แนะนำว่า อาจเพิ่มยา BDQ หรือ DLM ในสูตรยารักษา MDR-TB, Pre-XDR-TB และ XDR-TB สำหรับวัณโรคปอดในผู้ใหญ่ โดยมีเงื่อนไข 5 ข้อดังนี้

1. มีเกณฑ์ที่เหมาะสมในการคัดเลือกผู้ป่วย (proper patient inclusion) คือ เป็นผู้ป่วยวัณโรคที่มีอายุอย่างน้อย 18 ปี และไม่ตั้งครรภ์/ให้นมบุตร เนื่องจาก ยังไม่มีข้อมูลหรือข้อมูลยังไม่เพียงพอสำหรับการใช้ในหญิงมีครรภ์/ให้นมบุตร และในเด็ก ส่วนผู้ติดเชื้อเอชไอวี ใช้ DLM ได้ แต่ยังไม่มีความชัดเจนสำหรับ BDQ สำหรับผู้ป่วยที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ให้ใช้ยาทั้งสองด้วยความระมัดระวัง

2. ให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วย และได้รับคำยินยอมจากผู้ป่วย (informed consent) โดยผู้ป่วยทราบเหตุผลของการนำมาใช้ ประโยชน์และผลข้างเคียงของยาที่อาจจะเกิดขึ้น เนื่องจากเป็นยาใหม่

3. ใช้สูตรยาที่สอดคล้องกับคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก

4. มีการติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด โดยมีมาตรการที่พร้อมก่อนที่จะเริ่มการรักษา เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถปฏิบัติตามแผนการรักษา มีการรวบรวมข้อมูลไปข้างหน้า เพื่อประเมินประสิทธิผล และความปลอดภัย

5. มีระบบเฝ้าระวังเชิงรุกด้านความปลอดภัยในการใช้ยา (active pharmacovigilance) มีการบริหารจัดการที่เหมาะสมกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และมีการป้องกันอันตรกิริยาระหว่างยา

กลุ่มที่ D3 : ยารักษาวัณโรคที่มีประสิทธิภาพไม่ชัดเจน ได้แก่ para-aminosalicylic acid (PAS, P), amoxicillin/clavulanate (Amx/Clv), thioacetazone (Thz), meropenem/clavulanate (Mer/Clv), imipenem/cilastatin (Ipm/Cln) เป็นกลุ่มยาที่องค์การอนามัยโลกไม่แนะนำให้เลือกใช้เป็นยาหลักในการรักษา MDR-TB เนื่องจากประสิทธิภาพของยาไม่ชัดเจนจะพิจารณาใช้ก็ต่อเมื่อไม่สามารถเลือกใช้ยาในกลุ่มที่ 1 ถึงกลุ่มที่ 4 ให้นิยหายอย่างน้อย 4 ขนานในการรักษา อย่างไรก็ตาม การจะเลือกใช้ยาในกลุ่มนี้ต้องปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

5.1 สูตรยามาตรฐาน และแนวทางการรักษาวัณโรคต่อยา

การรักษาวัณโรคต่อยาดังสูตรวัณโรคต่อยา แนะนำให้ใช้ยาอย่างน้อย 4 ชนิดในช่วงระยะเข้มข้น ประกอบด้วยยา จากยากลุ่ม A หนึ่งชนิด จากยากลุ่ม B หนึ่งชนิด และ 2 ชนิดจากกลุ่ม C (+, II) ถ้าไม่เหมาะสมแนะนำ

ให้เลือกยาจากกลุ่ม D2 และ D3 มาทดแทน และถ้ามีการทำการตรวจหาความไวของ pyrazinamide และยั้งไวต่อยา พิจารณาให้ยา PZA ถ้าไม่ได้ทำการตรวจความไวของ PZA อาจพิจารณาให้ยา และไม่นับเป็นยาหลัก

ระยะเข้มข้นที่มียาฉีด อย่างน้อย 6 เดือน และ 4 เดือนหลังเพาะเชื้อไม่พบเชื้อ โดยฉีดยาทุกวันหรืออย่างน้อย 5 ครั้งต่อสัปดาห์ ยกเว้นมีปัญหาจากอาการไม่พึงประสงค์จากยาหรือในผู้ป่วยที่มีปัญหาทางไต พิจารณาให้ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ หลังจากนั้น ต่อด้วยระยะต่อเนื่องที่ไม่มียาฉีด รวมระยะการรักษาทั้งหมด อย่างน้อย 20 เดือน และ 18 เดือนหลังเพาะเชื้อไม่พบเชื้อ

5.1.1 การรักษาวัณโรคดื้อยาดด้วยสูตรระยะสั้น (Shorter course regimen)

จากการศึกษารวบรวมข้อมูลบังคลาเทศ อุเบคิสสถาน และ Swaziland คาเมรูน Niger Saharan African รวบรวมผู้ป่วย 1,205 ราย ในการรักษาด้วยสูตรยาระยะสั้น (short-course regimen) ด้วยสูตรยา เป็นระยะเวลา 9 เดือน พบประสิทธิผลในการรักษา 89.9% เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยสูตรมาตรฐาน 78.3% การกลับมาเป็นซ้ำต่ำ ตามตารางที่ 5.2

ตารางที่ 5.2 เปรียบเทียบผลการรักษาในยากลุ่มวัณโรคดื้อยาสูตรมาตรฐาน และสูตรระยะสั้น

Resistance pattern	Shorter MDR-TB regimen		Conventional MDR-TB regimen	
	N	% (95%CI)	N	% (95% CI)
All case regardless of pyrazinamide and fluoroquinolone susceptibility	1008/1116	90.3% (87.8-92.4%)	4033/5850	78.3% (71.2-84%)
Pyrazinamide resistant; fluoroquinolone resistant	19/28	67.9% (47.6-84.1%)	81/137	59.1% (50.6-67.1%)
Pyrazinamide resistant; fluoroquinolone susceptible	90/100	88.8% (47.3-98.6%)	840/1075	81.4% (71.6-88.4%)
Pyrazinamide susceptible; fluoroquinolone resistant	12/15	80.0% (50.0-94.1%)	72/120	64.4% (49.6-76.9%)
Pyrazinamide susceptible; fluoroquinolone susceptible	121/125	96.8% (77.3-99.6%)	890/1119	83.5% (75.7-89.2%)

โดยสูตรการรักษาประกอบด้วยการใช้ยา kanamycin, clofazamine, moxifloxacin, Protionamide/ Etionamide, pyrazinamide, ethambutol และ high dose INH เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 4 เดือน อาจเพิ่มเวลาการฉีดยา kanamycin ถ้ายังเจอเชื้อจากการตรวจเสมหะในเดือนที่ 4 ตามด้วยการกินยา moxifloxacin, Ethambutol, Pyrazinamide, clofazamine รวมระยะเวลาการรักษา 9-12 เดือน ดังตารางที่ 5.3

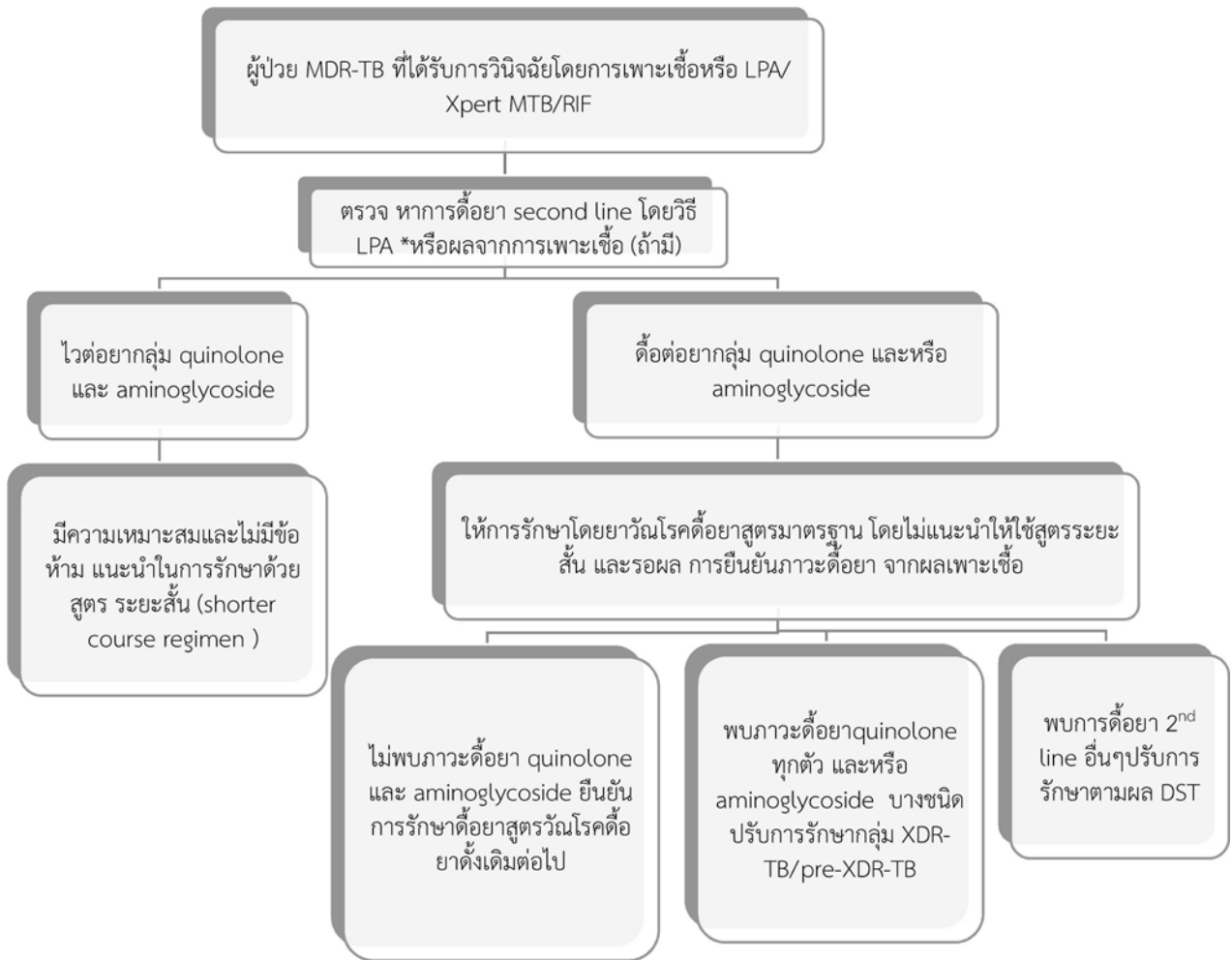
ตารางที่ 5.3 สูตรยาวัณโรคดื้อยาด้วยสูตรระยะสั้น

ระยะ	ยารักษาวัณโรค	ขนาดยา (มิลลิกรัม/ กิโลกรัม/ วัน)	ขนาดยาโดยทั่วไป (มิลลิกรัม/วัน)**
ระยะเข้มข้น (อย่างน้อย 4 เดือน หรือจนกว่าการ ย้อมเชื้อไม่พบเชื้อ และ ไม่เกิน 6 เดือน)	- kanamycin (KM, K)	15	750-1000 OD or 5-ครั้งต่ออาทิตย์
	- Moxifloxacin (MFX)	7.5-10	400-800 OD
	- high dose isoniazid (High-dose H)*	10	400-800 OD
	- pyrazinamide (PZA)	25	1000-1500 OD
	- Ethambutol (EMB)	15-20	800-1200 OD
	- clofazamine (CFM)	-	100 OD
	- Protionamide/Ethionamide (PTO/ETA)	15	500-750 B.i.d
ระยะต่อเนื่อง 5 เดือน	- Moxifloxacin (MFX)	7.5-10	400-600 OD
	- Pyrazinamide (PZA)	25	1000-1500 OD
	- Ethambutol (EMB)	15-20	800-1200 OD
	- clofazamine (CFM)	-	100 OD

หลักการรักษา และการเลือกสูตรยารักษา MDR-TB มีแนวทางปฏิบัติดังต่อไปนี้

- ก. ทำการเพาะเชื้อ และทดสอบความไวของเชื้อต่อยาในผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยวัณโรคดื้อยาก่อนให้การรักษา
- ข. ทำการตรวจ second line LPA (genotype MTB DRp/us : second generation) เพื่อประเมินหาภาวะดื้อต่อยา fluoroquinolone และยากลุ่ม aminoglycoside เพื่อการใช้สูตรยา short course regimens
- ค. ผู้ป่วยที่ไม่พบภาวะการดื้อยา fluoroquinolone และยากลุ่ม aminoglycoside พิจารณาสูตรยา short course regimen ในพื้นที่ที่มียา ถ้าไม่สามารถส่งจ่ายยากลุ่ม short course regimen ได้เช่น ไม่มียา หรือพบภาวะดื้อยากลุ่ม fluoroquinolone และหรือ aminoglycoside จากการตรวจ LPA ให้ใช้สูตรการรักษาวัณโรคดื้อยาตามแนวทางการรักษา วัณโรคดื้อยาสูตรมาตรฐาน เมื่อรอผลการผลทดสอบความไวของเชื้อต่อยากลุ่ม second line agent ถ้าเชื้อพบภาวะดื้อต่อยากลุ่ม quinolone และหรือ aminoglycoside พิจารณาการรักษาด้วยการรักษาแบบ XDR-TB/ pre XDR-TB
- ง. ให้การรักษาแบบ high quality DOT ทุกรายเพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยได้รับยาสม่ำเสมอ และให้การสนับสนุนด้านต่าง ๆ
- จ. ติดตามการตอบสนองต่อการรักษา โดยการตรวจเสมหะย้อมเชื้อ ทุกเดือนตลอดการรักษา และเพาะเชื้อ ทุกเดือนในช่วงระยะเข้มข้นที่มียานัด และทุก 2 เดือนในระยะต่อเนื่อง จนครบกำหนดการรักษา

แผนภูมิที่ 5.1 มาตรการการเลือกสูตรการรักษาวัณโรคดื้อยา



* ถ้าไม่สามารถตรวจหาการดื้อยา second line ก่อนการรักษา ไม่พิจารณาให้การรักษาด้วยวิธี shorter course regimen

ข้อแนะนำในการเลือกใช้ยาสูตรระยะสั้น (shorter course regimen)

1. ได้รับการยืนยันวัณโรคดื้อยา (MDR-TB) โดยไม่มีภาวะดื้อต่อยา 2nd line กลุ่ม quinolone และ aminoglycoside
2. ไม่มีประวัติการได้รับยาในกลุ่ม second line มากกว่า 1 เดือนก่อนการรักษา
3. ไม่เคยมีประวัติการแพ้ยาหรืออาการข้างเคียงจากยาที่อยู่ในสูตร shorter course
4. ไม่ตั้งครรภ์
5. ไม่ใช่วัณโรคคอกปอด
6. ต้องใช้ยาตามสูตรครบทุกตัวไม่สามารถลดหรือหยุดการใช้ยาบางชนิด
7. หลังจากเริ่มการรักษาผู้ป่วย มีอาการข้างเคียงจากการใช้ยา หรือหยุดยาเป็นระยะเวลามากกว่า เท่ากับ 2 เดือน หรือล้มเหลวในการรักษาแนะนำให้กลับมาใช้ยาวัณโรคดื้อยาสูตรมาตรฐาน

5.1.2 ขั้นตอนการกำหนดสูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาเพียงขนานเดียวหรือดื้อยามากกว่าหนึ่งขนานที่ไม่ใช่ MDR-TB (building regimen for mono/poly DR-TB) (++, I)

- ขั้นตอนที่ 1: ใช้ยารักษาวัณโรคแนวที่ 1 ที่เชื่อมโยงไวต่อยา (INH, RMP, PZA, EMB) ซึ่งขึ้นกับว่าเชื่อต่อต่อยาก็ขนาน
- ขั้นตอนที่ 2: ใช้ FQs 1 ขนาน (LFX, MFX, OFX)
- ขั้นตอนที่ 3: ถ้ายังไม่สามารถเลือกยาได้ถึง 3-4 ขนาน จากขั้นตอนที่ 1 และ 2 ให้เลือก injectable agent 1 ขนาน (KM, AM, CM, SM) ที่เชื่อมโยงไวต่อยา

5.1.3 ขั้นตอนการกำหนดสูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (building regimen for MDR-TB) (++, I)

- ขั้นตอนที่ 1: ใช้ยาในกลุ่ม A: FQs 1 ขนาน (LFX, MFX) และยาในกลุ่ม B: injectable agents 1 ขนาน (KM, AM, CM, SM) ที่เชื่อมโยงไวต่อยาถ้ายังไม่ทราบผลความไวต่อยา ให้เลือกใช้ LFX และ KM เพราะมีโอกาสดื้อยาน้อยกว่า
- ขั้นตอนที่ 2: ให้เลือกยารักษาวัณโรคชนิดรับประทานกลุ่ม C : ethionamide/prothionamide, Cycloserine/ terizdone, linezolid, clofazamine อีกอย่างน้อย 2 ขนาน เพื่อให้ได้ยารวมทั้งหมดอย่างน้อย 4 ขนาน โดยแนะนำให้เลือกใช้ยาที่เชื่อมโยงไวต่อยา หรือยาที่ผู้ป่วยยังไม่เคยได้รับมาก่อน
- ขั้นตอนที่ 3: ถ้ายังไม่สามารถเลือกยาอย่างน้อย 4 ขนานจาก ขั้นตอนที่ 2 และ 3 ให้พิจารณาเลือกใช้ยาในกลุ่มที่ D2/D3 : bedaquiline (BDQ), delamanid (DLM), para-aminosalicylic acid (PAS, P), amoxicillin/clavulanate (AMX/CLV), thioacetazone (THZ), meropenem/clavulanate (MER/CLV), imipenem/cilastatin (IPM/CLN))
- ขั้นตอนที่ 4: ใช้ยา pyrazinamide (PZA) ในกรณีที่ทดสอบความไวก่อนเริ่มการรักษา MDR-TB แล้วยังพบไวต่อยา PZA อยู่

one drug from A + one drug from B + two drugs from C ± D2/D3 ± PZA

ตัวอย่างสูตรที่นิยม : kanamycin + levofloxacin + ETA + CS ± PAS ± PZA

5.1.4 ขั้นตอนการกำหนดสูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรง และวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก (building regimen for Pre-XDR-TB and XDR-TB)

แนะนำให้ปรึกษาคณะผู้เชี่ยวชาญก่อนการทำการรักษา โดยดำเนินการตามแนวทางของสำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค จะเห็นว่า แม้จะเป็นวัณโรคดื้อยา แต่ถ้าไม่ใช่ XDR-TB ก็ยังสามารถปรับสูตรยาที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยได้ เพราะยังมี FQs และ injectable agents อย่างไรก็ตาม โดยทั่วไปแพทย์มักจะยังไม่ทราบผลความไวของเชื้อต่อยาตั้งแต่เริ่มแรกของการวินิจฉัย ดังนั้นจึงแนะนำให้การรักษาตามแนวทางการรักษาวัณโรคดื้อยาและติดตามการรักษาเมื่อผลการเพาะเชื้อออกแล้ว หรือผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา จึงปรับสูตรยาตามผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยา ซึ่งสามารถเลือกสูตรยาที่เหมาะสมได้ ตามตารางที่ 5.4

ตารางที่ 5.4 สูตรยาสำหรับการรักษา mono และ poly-resistance tuberculosis SM)

การดื้อยา	สูตรยาที่แนะนำ	ระยะเวลาการรักษา	ความเห็น
INH (±SM)	RMP PZA EMB LVX	6 เดือน	เชื่อยังไวต่อยา LVX ตรวจสอบการดื้อยา RMP ด้วย Xpert MTB/RIF ก่อนเปลี่ยนสูตรยาและถ้าเสมหะยังพบเชื้อหลังการรักษาตั้งแต่ 2 เดือนเป็นต้นไป เพื่อตรวจสอบการดื้อยาหลายขนาน (MDR)
	RMP PZA EMB	6 เดือน	เชื่อดื้อต่อยา LVX หรือไม่ทราบว่าดื้อต่อยา LVX หรือไม่
INH และ EMB (±SM)	RMP PZA LVX	9-12 เดือน	ตรวจสอบการดื้อยา RMP ด้วย Xpert MTB/RIF ก่อนเปลี่ยนสูตรยาและถ้าเสมหะยังพบเชื้อหลังการรักษาตั้งแต่ 2 เดือนเป็นต้นไป เพื่อตรวจสอบการดื้อยาหลายขนาน (MDR)
INH และ EMB และ PZA (±SM)	RMP ETA LVX KM 2-3 เดือน	18 เดือน	ตรวจสอบการดื้อยา RMP ด้วย Xpert MTB/RIF ก่อนเปลี่ยนสูตรยาและถ้าเสมหะยังพบเชื้อหลังการรักษาตั้งแต่ 2 เดือนเป็นต้นไป เพื่อตรวจสอบการดื้อยาหลายขนาน (MDR)
RMP mono-resistance	สูตรยา MDR		พิจารณาใช้สูตรยารักษาวัณโรคดื้อมาตรฐานหรือสูตรยาระยะสั้น

INH = Isoniazid, RMP = Rifampicin, SM = Streptomycin, EMB = Ethambutol, PZA = Pyrazinamide, LVX = Levofloxacin, KM = Kanamycin, ETA = Ethionamide

กรณียาที่ใช้รักษาเป็นยาใหม่ (new drug) หรือ ยาเก่าที่นำมาใช้ประโยชน์ใหม่ (repurposed drug) หรือ สูตรยาใหม่ (new regimen) ให้มีการเฝ้าระวังเชิงรุกด้านความปลอดภัยของการใช้ยา (active pharmacovigilance) หรือการติดตามเชิงรุกและการบริหารจัดการด้านความปลอดภัยของยา (active drug safety monitoring and management, aDSM) ตามแนวทางของประเทศ

5.2 สูตรการรักษา

ตัวอย่างของการแปลผล DST และการนำไปใช้ทางคลินิก ได้แก่

ก. การดื้อยาชั่วคราว (transient resistance) เช่น การตรวจพบว่าเชื่อดื้อยา INH เพียงขนานเดียวในระหว่างการรักษาในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่ง เมื่อตรวจซ้ำอีกครั้งไม่พบว่าเชื่อดื้อยา H ในกรณีดังกล่าว อาจเกิดจากเชื้อที่ไวต่อยา INH จะถูกทำลายในระยะแรกอย่างรวดเร็ว ส่วนเชื้อที่ดื้อต่อยาบางตัวอาจจะถูกทำลายด้วยยาขนานอื่นที่ออกฤทธิ์ช้ากว่า ทำให้ตรวจพบเชื่อดื้อยา INH โดยเฉพาะเชื้อมี colony ปริมาณเล็กน้อย เมื่อเชื้อ

ถูกทำลายด้วยยารานอื่นในภายหลัง เมื่อตรวจซ้ำจึงไม่พบเชื้อดื้อยา INH ถ้าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาดีและรับประทานยาสม่ำเสมอ ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนสูตรยา ถือว่าการรักษาได้ผล

ข. การเสมือนได้รับยาเพียงขนานเดียว (functionally receiving only one drug) ในการรักษาวัณโรค ทำให้ดื้อต่อยาอีกขนานหนึ่งในระยะเวลาต่อมา เช่น ผลเพาะเชื้อที่ส่งไปครั้งแรกเพิ่งจะกลับมาที่เดือนที่ 4 ว่า เชื้อดื้อต่อ INH แต่ไวต่อ RMP, EMB, PZA, และ SM ขณะนี้ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะ maintenance phase ด้วย INH และ RMP และอาการทางคลินิกของผู้ป่วยไม่ดีขึ้น ซึ่งก็เท่ากับว่าผู้ป่วยได้ R ตัวเดียวมา 2 เดือน ดังนั้นต้องระวังว่าผู้ป่วยอาจจะดื้อต่อ R ร่วมกับ ในกรณีนี้ ควรส่ง rapid test คือ Xpert MTB/RIF ถ้าดื้อ RMP ต้องเปลี่ยนสูตรยาเป็น MDR-TB regimen ไม่ใช่เปลี่ยนเป็น mono-resistant regimen

อย่างไรก็ตาม การรักษาวัณโรคดื้อยาให้ได้ผลดีนั้น ยารักษาวัณโรคอาจไม่ใช่ปัจจัยเพียงอย่างเดียวในการดูแลรักษาผู้ป่วย การพิจารณาการผ่าตัด การให้ความเข้าใจเรื่องโภชนาการ การพักผ่อนให้เพียงพอ การหยุดบุหรี่ การเลิกดื่มสุรา การหยุดสารเสพติด การได้รับอากาศบริสุทธิ์ ที่พักอาศัยมีแสงแดดส่องถึง การได้ตากแสงแดดอ่อน ๆ ล้วนมีส่วนทำให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายแข็งแรงขึ้น ซึ่งจะมีส่วนช่วยให้ผลการรักษาดีขึ้นด้วย

5.3 การติดตามประเมินผลการรักษา

การติดตามผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา ควรดำเนินการ ดังนี้

ก. ติดตามอาการทางคลินิก ทุกเดือนตลอดการรักษา

ข. การตรวจย้อมเสมหะ ทุกเดือนตลอดการรักษา

ค. การเพาะเชื้อวัณโรค ทุกเดือนในระยะเข้มข้น และหลังจากนั้นทุก 2 เดือนในระยะต่อเนื่องจนสิ้นสุดการรักษา

ง. การตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอก ควรดำเนินการตรวจทุกรายก่อนเริ่มการรักษา และในเดือนที่ 3, เดือนที่ 6 และหลังจากนั้นทุก 6 เดือน และเมื่อสิ้นสุดการรักษา แพทย์อาจจะพิจารณาตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอกบ่อยกว่านี้ ถ้ามีข้อบ่งชี้ในระหว่างการรักษา

“**Sputum smear conversion**” หมายถึง การมีผลย้อมเสมหะเปลี่ยนจากพบเชื้อเป็นไม่พบเชื้อ และ

“**Sputum culture conversion**” หมายถึง การมีผลการเพาะเชื้อวัณโรคกลับเป็นไม่พบเชื้อ และ

“**Sputum conversion**” หมายถึง การมีผลย้อมเสมหะและการเพาะเชื้อกลับเป็นไม่พบเชื้อ 2 ครั้งติดต่อกัน โดยการตรวจ 2 ครั้งนี้ต้องห่างกันอย่างน้อย 30 วัน การระบุวันที่ของ sputum conversion ให้ใช้วันที่ผลย้อมเสมหะและเพาะเชื้อไม่พบเชื้อเป็นครั้งแรก

หลักการรักษา MDR-TB จะใช้ culture conversion เป็นตัวกำหนดระยะเวลาของการรักษา ในสูตรมาตรฐานโดยทั่วไปกำหนดระยะเวลาของการรักษา ระยะเข้มข้น จะต้องมียาฉีดไปจนกว่ามี culture conversion ติดต่อกันอย่างน้อย 4 เดือน ส่วนระยะเวลาการรักษาทั้งหมด จะต้องรักษาไปจนกว่ามี culture conversion ติดต่อกันอย่างน้อย 18 เดือน ดังนั้น ผู้ป่วยจึงจำเป็นต้องฉีดยานาน 6 ถึง 8 เดือน และระยะเวลารวมทั้งใช้ในการรักษาอย่าง

ตารางที่ 5.5 การติดตามผู้ป่วยระหว่างการรักษาวัณโรคดื้อยา

การติดตามประเมินผล	ความถี่ในการติดตาม
การประเมินโดยแพทย์	เริ่มรักษา อย่างน้อยทุกเดือนจนเสมหะกลับเป็นไม่พบเชื้อ หลังจากนั้นทุก 2-3 เดือน
การคัดกรองโดยพีแอลจี	ทุกครั้งที่กำกับการกินยา
น้ำหนัก	เริ่มรักษา, หลังจากนั้นทุกเดือน
การตรวจย้อมเสมหะและการเพาะเชื้อ	การตรวจย้อมเสมหะทำทุกเดือนตลอดการรักษา และส่งตรวจเพาะเชื้อทุกเดือนจนกว่าจะมี culture conversion ติดต่อกัน 4 เดือน และหลังจากนั้นเพาะเชื้อทุก 2 เดือนในระยะต่อเนื่องจนสิ้นสุดการรักษา
การทดสอบความไวของเชื้อต่อยา	เริ่มรักษาและเมื่อมีอาการหรือผลตรวจเสมหะไม่ตอบสนองต่อการรักษา (ในผู้ป่วยที่เพาะเชื้อขึ้นทุกครั้ง ไม่จำเป็นต้องส่งทดสอบความไวของเชื้อต่อยาซ้ำภายในเวลาน้อยกว่า 3 เดือน ถ้าตอบสนองต่อการรักษาดี)
ภาพถ่ายรังสีทรวงอก	เริ่มรักษา เดือนที่ 3 เดือนที่ 6 หลังจากนั้นทุก 6 เดือน และเมื่อสิ้นสุดการรักษา
Serum creatinine	เริ่มรักษา หลังจากนั้นทุกเดือนตลอดการฉีดยา (ทุก 1-3 สัปดาห์ในผู้สูงอายุ เบาหวาน ผู้ติดเชื้อ HIV หรือกลุ่มเสี่ยงสูง)
Serum potassium	ทุก 2-4 สัปดาห์ในผู้สูงอายุ เบาหวาน ผู้ติดเชื้อ HIV หรือกลุ่มเสี่ยงสูง ที่ได้รับยาฉีดและผู้ป่วยที่ได้รับ Dlm
Thyroid stimulating hormone (TSH)	เมื่อสงสัยในรายที่ได้รับ ethionamide/protonamide และ/หรือ PAS (ไม่จำเป็นต้องตรวจระดับ thyroid hormone)
Liver enzymes	ทุก 1-3 เดือนในรายที่ได้รับ pyrazinamide เป็นระยะยาว หรือรายที่เสี่ยง หรือมีอาการของตับอักเสบ (ทุกเดือนในผู้ติดเชื้อ HIV) และทุก 1-2 เดือนในรายที่ได้รับ Bdq
HIV	เริ่มรักษาและตรวจซ้ำเมื่อมีอาการทางคลินิกบ่งชี้
การตั้งครรภ์	เริ่มรักษา สำหรับหญิงวัยเจริญพันธุ์ และตรวจซ้ำเมื่อมีข้อบ่งชี้
CBC	ถ้าได้รับ Lzd ให้ตรวจ CBC หลังการรักษา 2 สัปดาห์ และหลังจากนั้นทุกเดือน หรือเมื่อมีอาการผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ที่ได้รับ AZT ควรตรวจทุกเดือนในช่วงแรก หลังจากนั้นขึ้นกับความจำเป็นหรือตามอาการ
Lipase	ผู้ป่วยที่ได้รับ Lzd, d4T, ddl, ddC ตรวจเมื่อมีอาการปวดท้อง และสงสัยตับอ่อนอักเสบ
Lactic acidosis	ผู้ป่วยที่ได้รับ Lzd หรือ ART
การตรวจตา	ทำในรายที่ได้ E ติดต่อกันนานเกิน 2 เดือน ในรายที่ได้รับ Lzd ควรตรวจตาเมื่อมีอาการ
ECG	เมื่อเริ่มรักษา ด้วยยา Mfx, Cfx, และเมื่อสงสัยหรือใช้ยาร่วมกัน หรือร่วมกับ Bdq, Dlm ยา Bdq, Dlm อย่างน้อยเมื่อสัปดาห์ที่ 2, 4, 8, 12, 24 (ตรวจบ่อยขึ้น ถ้ามีปัญหาเรื่องหัวใจ hypothyroidism หรือ electrolyte imbalance) โดยเฉพาะใช้ยาร่วมกับ Mfx, Cfx

น้อย 20 เดือน ในสูตรระยะสั้น ถ้ายังเจอเชื้อจากการตรวจเสมหะในเดือนที่ 4 อาจเพิ่มกำหนดระยะเวลาของการรักษาระยะเข้มข้นเป็น 6 เดือน และเพิ่มระยะเวลายาต่อเนื่อง โดย รวมระยะเวลาการรักษา 9-12 เดือน

5.4 การดูแลผู้ป่วยวัณโรคด้วยแบบประคับประคอง (Palliative care)

ในการรักษาผู้ป่วย MDR/XDR-TB นั้น ผู้ป่วยบางรายตอบสนองต่อการรักษาดี ทำให้ผลการรักษาประสบความสำเร็จ แต่ก็มีผู้ป่วย MDR/XDR-TB จำนวนหนึ่งที่ผลการรักษาไม่ดี อาจเป็นเพราะว่าเชื้อวัณโรคดื้อยาจำนวนมากจนไม่มีหรือแทบจะไม่มีโอกาสเลือกใช้ยาที่มีอยู่ได้ หรือผู้ป่วยทนต่อฤทธิ์ข้างเคียงของยาไม่ได้ จนแพทย์พิจารณาแล้ว เห็นว่าหากรักษาต่อไปน่าจะเป็นผลเสียต่อผู้ป่วยมากกว่าผลดี จึงพิจารณาหยุดการรักษาด้วยยาต้านวัณโรค แล้วเลือกการรักษาแบบประคับประคองแทน อย่างไรก็ตามการเลือกแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุด (quality of life) เป็นหลักสำคัญในการพิจารณาเพื่อการตัดสินใจ ขั้นตอนต่างๆ ที่ควรปฏิบัติ มีดังนี้

5.4.1 การประเมินว่าผู้ป่วยที่กำลังรักษาด้วยระบบยารักษา MDR/XDR-TB ว่ากำลังจะล้มเหลวหรือไม่

โดยทั่วไปผู้ป่วยมักมีอาการ และอาการแสดงที่ไม่ดีขึ้น ภายหลังจากเริ่มรักษาแล้ว 4 เดือน เช่น อาการทางคลินิกไม่ดีขึ้น (ไข้ น้ำหนักลด และไอ) ภาพรังสีทรวงอกไม่ดีขึ้นหรือกลับเลวลง ตลอดจนการที่ยังตรวจพบเชื้อวัณโรคในเสมหะ (หรือ samples อื่นๆ) ด้วยการเพาะเชื้อ หลักฐานเหล่านี้บ่งชี้ว่าผลการรักษามีโอกาสล้มเหลวสูงเมื่อแพทย์พบสถานการณ์แบบนี้ สิ่งที่ต้องพิจารณา คือ

- ก. ทบทวนทันทีว่าผู้ป่วยกินยาสม่ำเสมอหรือไม่ (DOT ทำได้อย่างมีคุณภาพหรือไม่)
- ข. ทบทวนสูตรยาที่กำลังใช้ว่าเหมาะสมหรือไม่ ขนาดยาถูกต้องหรือไม่ การรับประทานยาถูกต้องหรือไม่ โดยเฉพาะกรณีที่แบ่งยามากกว่า 1 มื้อ
- ค. ทบทวนผลตรวจเสมหะระหว่างให้การรักษา ในบางกรณีถ้าการตอบสนองต่อการรักษาค่อนข้างดี แต่มีผลตรวจเสมหะพบเชื้อเพียง 1 ครั้ง (โดยการ smear) แต่การเพาะเชื้อไม่ขึ้น ในกรณีเช่นนี้ อาจไม่ใช่ว่าผลการรักษากำลังล้มเหลว แต่เป็นเพราะอาจเกิดจากเชื้อวัณโรคที่ตายแล้วก็ได้ หรือแม้กระทั่งการอ่านผลผิด (ผลบวกลวง) การตรวจเสมหะทั้งโดยการ smear และเพาะเชื้อซ้ำในเดือนต่อ ๆ มาจึงเป็นสิ่งพึงกระทำ เพื่อประกอบการตัดสินใจต่อไป
- ง. แพทย์ควรใช้เวลาอยู่กับผู้ป่วยเพื่อซักถามถึงความสม่ำเสมอของการรับประทานยา โดยไม่อนุญาตให้พี่เลี้ยงกำกับการกินยาอยู่ในวงสนทนาด้วย เพราะผู้ป่วยอาจพูดความจริงไม่หมด
- จ. แพทย์ควรซักถามพี่เลี้ยงผู้กำกับการรับประทานยา โดยที่ผู้ป่วยไม่อยู่ในวงสนทนาด้วย เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของบทบาทพี่เลี้ยง
- ฉ. แพทย์ควรค้นหาสาเหตุอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อการรักษา เช่น ผู้ป่วยมีการติดเชื้อ HIV ด้วยหรือไม่ ถ้ามีการติดเชื้อ HIV แล้วได้มีการให้ยาต้านไวรัสหรือไม่ ถ้ามีเบาหวานด้วยแล้วการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเป็นอย่างไรผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อราเรื้อรังหรือไม่ ผู้ป่วยมีภาวะซึมเศร้าด้วยหรือไม่

5.4.2 ข้อบ่งชี้ที่จะหยุดการรักษา โดยทั่วไปขั้นตอนนี้ใช้เวลาเป็นเดือนหรือหลายเดือนในการพิจารณาจริงๆ แล้วยังไม่มียปัจจัยบ่งชี้การหยุดยา (determinant) ตัวใดตัวหนึ่งที่จะใช้ตัดสินหยุดการรักษา อย่างไรก็ตามอาการแสดงที่แสดงว่าการรักษา MDR/XDR-TB กำลังล้มเหลว มีหลายประการ ได้แก่

- ก. ผลย้อมเชื้อ และเพาะเชื้อยังพบวัณโรคที่เดือนที่ 8-10 ในการรักษาด้วยวัณโรคดื้อยาสูตรมาตรฐาน และที่เดือนที่ 6 ในการรักษาด้วยวัณโรคดื้อยาสูตรระยะสั้น
- ข. ภาพรังสีทรวงอกแสดงว่ามีให้เห็นแผลเป็น แผลโพรงในปอดเป็นเนื้อที่จำนวนมาก
- ค. ไม่มียาใหม่ๆ อย่างน้อยอีก 2 ชนิด ถ้าจำเป็นต้องเติมยาเข้าไปในสูตรยาที่กำลังใช้
- ง. น้ำหนักตัวลดลงและมีอาการหอบเหนื่อย (respiratory insufficiency)

5.4.3. การหยุดการรักษา แพทย์ผู้ให้การรักษา จะพิจารณาหยุดการรักษาถ้ามีเงื่อนไขต่อไปนี้ประกอบ

- ก. ทำ DOT มีคุณภาพ แต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
- ข. ไม่มียาใหม่ๆ อย่างน้อย 2 อย่างที่จะเติมเข้าไป
- ค. ไม่มีโอกาสสำหรับการผ่าตัดปอด

นอกจากนั้นสิ่งที่แพทย์ต้องคำนึงอย่างยิ่งสำหรับการสั่งหยุดการรักษา คือ คุณภาพชีวิตผู้ป่วยมีโอกาสแย่ลงถ้ายังรักษาต่อไป และการที่จะทำให้เกิดการดื้อยามากยิ่งขึ้น (super-resistant) ซึ่งจะมีผลกระทบต่อสังคมถ้ามีประชาชนติดเชื้อมัน เนื่องจากหยุดการรักษาเป็นเรื่องใหญ่ที่ต้องมีการดำเนินการอย่างรอบคอบ โดยขั้นตอนการหยุดการรักษา ดังนี้

- ก. ต้องมีขบวนการปรึกษาหารือกับทีมผู้ให้การรักษา เช่น แพทย์ เภสัชกร พยาบาล เจ้าหน้าที่ชันสูตร นักสังคมสงเคราะห์ และนักจิตวิทยา เป็นต้น
- ข. ภายหลังจากตัดสินใจหยุดการรักษาโดยทีมแล้ว ต้องมีการอธิบาย เจริญกับทั้งผู้ป่วย และญาติ ขั้นตอนนี้อาจต้องใช้เวลาเป็นสัปดาห์ และพบ เจริญกันหลาย ๆ ครั้ง การที่ทีมไปพบทั้งผู้ป่วย และญาติที่บ้านจะเป็นแนวทางที่ดีกว่าให้เขามาพบทีมที่โรงพยาบาล

5.4.4 การสนับสนุนผู้ป่วย สิ่งที่ต้องไม่ลืม คือ ต้องทำให้ผู้ป่วย และญาติมีความรู้สึกว่ามีคนให้การดูแลเขาอยู่ การเยี่ยมบ้านเป็นครั้งคราวเป็นสิ่งพึงกระทำ การนัดผู้ป่วยมาตรวจที่โรงพยาบาลอย่างสม่ำเสมอก็มีความจำเป็น เพราะนอกจากจะทำให้ผู้ป่วยมีเจตคติที่ดีต่อแนวทางการรักษาของทีมแล้ว ยังสามารถสอนการป้องกันการแพร่กระจายเชื้อวัณโรคทั้งในชุมชน และครัวเรือนได้ ตัวอย่างของการดูแลผู้ป่วย MDR/XDR-TB ที่ใช้แนวทางการรักษาแบบประคับประคอง (palliative cares) เช่น

- ก. การรักษาอาการทางระบบทางเดินหายใจ และอาการอื่น ๆ เช่น อาการไอ
- ข. การให้ออกซิเจนที่บ้าน
- ค. การแก้ไขภาวะทุพโภชนาการ การรับแสงแดดทั้งช่วงเช้า และเย็น
- ง. การเยี่ยมบ้านอย่างสม่ำเสมอ
- จ. การแก้ไขภาวะทางจิต เช่น ให้อาการรักษาอาการซึมเศร้า

- ฉ. การรับเข้าโรงพยาบาลเมื่อมีข้อบ่งชี้
- ช. การดูแลต่างๆ ไปเพื่อไม่ให้เกิดแผลกดทับ กล้ามเนื้อลีบ (disused atrophy)
- ข. การให้ความรู้เกี่ยวกับการป้องกันการแพร่กระจายเชื้อในชุมชนและครัวเรือน เช่น การสวมหน้ากากอนามัยทั้งภายในบ้านและเมื่อไปทำธุระนอกบ้าน การงดเดินทางไกลๆ การแยกห้องนอน การไม่อยู่ในใกล้ชิดกับเด็กเล็ก (ต่ำกว่า 5 ปี) เป็นเวลานาน

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2556.
2. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization 2008. WHO/HTM/TB/2008.402.
3. Cox H, Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16: 447-54.
4. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar JW, Anger HA, Caminero JA, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2012; 40: 1430-42.
5. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance 2013. WHO/HTM/TB/2013.6.
6. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance 2014. WHO/HTM/TB/2014.23.
7. Chang KC, Yew WW. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012. *Respirology* 2013; 18: 8-21.
8. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis 2013. Paris, France: The Union; 2013.
9. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update. Geneva: World health organization; 2011. (WHO/HTM/TB/2011.6).
10. Chaiprasert A, Srimuang S, Tingtoy N, Makhao N, Sirirudeeporn P, Tomnongdee N, et al. Eleven-year experience on anti-TB drugs direct susceptibility testing from Siriraj Hospital, Thailand. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 77: 241-4.
11. Chang KC, Yew WW, Tam CM, Leung CC. WHO group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 4097-104.
12. Reechaipichitkul W. Multidrug-resistant tuberculosis at Srinagarind Hospital. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002; 33: 570-4.
13. World Health Organization. Treatment of tuberculosis guidelines. 4th ed. 2010. WHO/HTML.2009.420.
14. Palliative care: symptom management and end-of-life care. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/CDS/IMAI/2004.4).
15. World Health Organization 2016. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. available or <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf>.

บทที่ 6

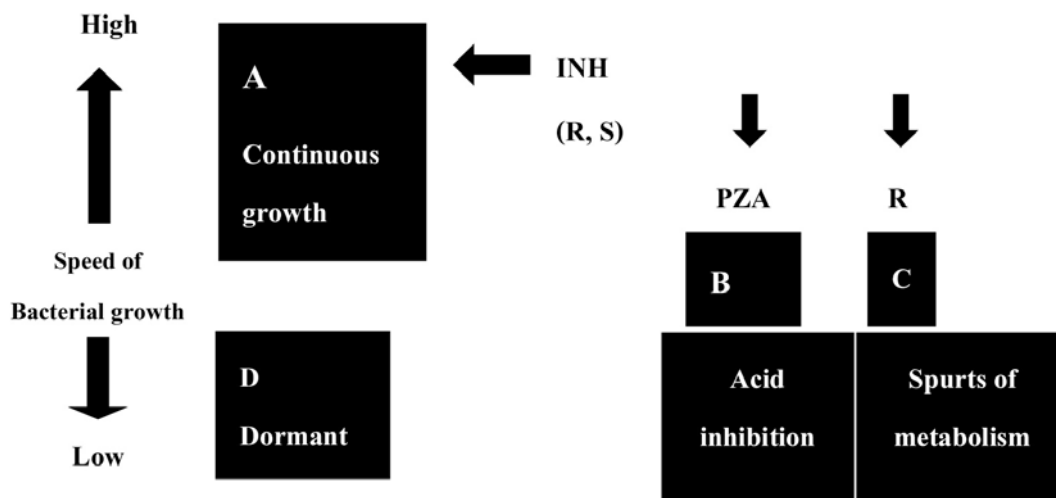
ยา กลไกการดื้อยาและ การจัดการต่อปัญหาการแพ้ยารักษาวัณโรค

6.1 ลักษณะการเจริญเติบโตของเชื้อวัณโรคในภาวะแวดล้อมต่าง ๆ

เชื้อวัณโรค (*M. tuberculosis*) เป็นเชื้อแบคทีเรียที่เจริญเติบโตอย่างช้า ๆ ด้วยเหตุนี้จึงสามารถแบ่งเชื้อวัณโรคออกเป็น 2 กลุ่ม ประกอบด้วย กลุ่มที่ 1 เชื้อที่มีขบวนการเมตาบอลิซึมสูง และแบ่งตัวเพิ่มจำนวนตลอดเวลาซึ่งปริมาณการแบ่งตัวเทียบกับการแบ่งตัวของเชื้อวัณโรคในช่วง log phase ของการเพาะเลี้ยงเชื้อ ซึ่งอาจเพาะเลี้ยงเชื้อได้ในปริมาณ 10^7 - 10^8 เซลล์ และกลุ่มที่ 2 เชื้อที่มีเมตาบอลิซึมต่ำ และไม่ค่อยแบ่งตัว เรียกว่า dormant phase (รูปที่ 6.1) ขบวนการเมตาบอลิซึมของเชื่อนั้นขึ้นอยู่กับเวลา และสิ่งแวดล้อมที่เชื้อดำรงชีพอยู่ หากเชื้อวัณโรคมีการเจริญในส่วนที่เป็นโพรงเปิดและมีปริมาณออกซิเจนเพียงพอ เชื้อบริเวณนั้นจะมีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว เชื่อว่าเชื้อวัณโรคส่วนที่แบ่งตัวอย่างรวดเร็วนี้คือ เชื้อที่ทำให้เกิดโรค หากเชื้อวัณโรคเจริญเติบโตในบริเวณที่ไม่เป็นโพรงและมีปริมาณออกซิเจนไม่เพียงพอ เชื้อบริเวณนั้นก็จะแบ่งตัวอย่างช้า ๆ บางครั้งจะพบเชื้ออยู่หนึ่ง ๆ เป็นเวลาหลายปี โดยไม่มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวน จากลักษณะของเชื้อวัณโรคที่มีการแบ่งตัวแตกต่างกันนี้ การเลือกใช้ยารักษาวัณโรคในการรักษาผู้ป่วยจึงต้องพิจารณายาที่ออกฤทธิ์ต้านเชื้อในตำแหน่งที่เชื้ออาศัยอยู่แตกต่างกันด้วย

ในผู้ป่วยวัณโรคปอดพบว่า เชื้อที่อยู่บริเวณโพรงของเนื้อเยื่อปอดนั้นมีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว และมีขบวนการเมตาบอลิซึมสูงจะตอบสนองดีต่อยา INH และ SM ส่วนเชื้อวัณโรคที่เจริญในเนื้อเยื่อที่ค่อนข้างแข็ง (solid caseous material) จะเป็นเชื้อที่มีคุณสมบัติแบ่งตัวไม่รวดเร็ว (semi-dormant) หรือบางครั้งอาจมีขบวนการเมตาบอลิซึมสูงเป็นบางช่วง เชื้อในลักษณะนี้ ยาที่เหมาะสมในการยับยั้งเชื้อ คือ RMP ส่วนเชื้อวัณโรคที่เจริญเติบโตในบริเวณที่เป็นโพรงฝึหรือหนองในปอด ซึ่งสิ่งแวดล้อมนั้นคือสภาพที่เป็นกรด ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อประเภทนี้ คือ PZA ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ PZA ร่วมด้วยในการรักษาการติดเชื้อในระยะเข้มข้น (intensive phase) ส่วนเชื้อโรคที่อยู่หนึ่ง ๆ และแบ่งตัวช้า มีปริมาณไม่มาก (10^5 เซลล์) ตั้งแต่เริ่มแรกของการรักษานั้นไม่มีการรักษาโดยเฉพาะ เชื้อนี้มีชีวิตอยู่นานจึงต้องให้ยารักษาวัณโรคในระยะต่อเนื่อง (continuous phase) หลายเดือนเพื่อให้แน่ใจว่าจะยับยั้งเชื้อส่วนนี้ได้ จากข้อมูลทั้งหมดจะเห็นว่าการศึกษาผู้ป่วยวัณโรคให้ได้ผลดีนั้น จำเป็นต้องใช้ยารักษาวัณโรคหลายชนิดร่วมกัน ซึ่งช่วยเสริมฤทธิ์ในการฆ่าหรือยับยั้งเชื้อวัณโรค และช่วยลดระยะเวลาการรักษาผู้ป่วยให้สั้นลง

รูปที่ 6.1 แสดงตำแหน่งที่ยารักษาวัณโรคออกฤทธิ์ฆ่าหรือยับยั้งเชื้อ



6.2 เกสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยารักษาวัณโรค

ข้อมูลเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ของยารักษาวัณโรคได้รวบรวมไว้ ในตารางที่ 6.1

ตารางที่ 6.1 ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยารักษาวัณโรค³

Drug	Absorption	Cmax µg/ml	MIC µg/ml	Distribution	Metabolism	Excretion
Isoniazid (INH)	ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว (ขณะท้องว่าง), C max 1-2 ชั่วโมง	5.4±2.0 (rapid metabolism) 7.1±1.0 (slow metabolism)	0.02-0.2	กระจายตัวได้ดี รวมทั้งน้ำไขสันหลัง น้ำในช่องท้อง น้ำ ในเยื่อหุ้มปอดไม่มี ปัญหาการจับตัว กับโปรตีน	ผ่านกระบวนการ acetylation (มี ความแปรผันทาง พันธุกรรม, auto- somal dominant): slow acetylators, rapid acetylators	ค่าครึ่งชีวิตในกลุ่ม slow acetylators 2-4.5 ชั่วโมง ใน rapid acetylators 0.75-1.8 ชั่วโมง ร้อยละ 75-95 ของยา ขับออกทางไต
Rifampicin (RMP)	ถูกดูดซึมอย่าง รวดเร็วร้อยละ 90-95, C max 1.5-3 ชั่วโมง (ขณะท้องว่าง)	14.91	0.05-1	กระจายตัวได้ดี กรณีเกิดสภาวะ อักเสบที่สมอง ยา จะกระจายตัวได้ดี ผ่านน้ำไขสันหลัง จับตัวกับโปรตีนใน เลือดร้อยละ 80	ผ่านทาง entero- hepatic circula- tion, deacetyla- tion, active meta- bolite, hepatic enzyme inducer	ค่าครึ่งชีวิต 2-5 ชั่วโมง (ค่าครึ่งชีวิตจะลดเมื่อ ผ่านกระบวนการเหนี่ยว นำเอนไซม์) ขับออกทาง ปัสสาวะร้อยละ 30 และขับออกทาง อุจจาระร้อยละ 65

ตารางที่ 6.1 ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยารักษาวัณโรค³ (ต่อ)

Drug	Absorption	Cmax µg/ml	MIC µg/ml	Distribution	Metabolism	Excretion
Pyrazinamide (PZA)	ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว, C max 2 ชั่วโมง	38.7±5.9	16-50 (pH 5.5)	กระจายตัวได้ดี รวมถึงในน้ำไขสันหลัง จับตัวกับโปรตีนในเลือดร้อยละ 5	ผ่านกระบวนการ hydrolyzed และ hydroxylated ได้ 5-hydroxypyrazinoic acid	ค่าครึ่งชีวิต 9.5 ชั่วโมง สารที่ได้จากกระบวนการเมแทบอลิซึม ถูกขับออกผ่านการกรองผ่านทางหน่วยไต จะขับออกในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง ร้อยละ 3
Ethambutol (EMB)	ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว ร้อยละ 70-80, C max 2-4 ชั่วโมง	0.972	1-5	กระจายตัวได้ดีแต่ไม่กระจายผ่านน้ำไขสันหลัง จับตัวกับโปรตีนในเลือด ร้อยละ 40	ร้อยละ 15 ถูกเมตาบอลิซึมผ่าน aldehyde และ dicarboxylic metabolites	ค่าครึ่งชีวิต 3-4 ชั่วโมง, ขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบเดิม ร้อยละ 75
Streptomycin (SM)	ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วหลังฉีดเข้ากล้ามเนื้อ, C max < 1 ชั่วโมง	25-50	2-8	กระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อได้ดี กระจายตัวผ่านน้ำไขสันหลัง ได้น้อย จับตัวกับโปรตีนในเลือด ร้อยละ 34	ไม่ทราบกระบวนการเมตาบอลิซึมที่แท้จริง	ค่าครึ่งชีวิต 2.3-4 ชั่วโมง; ขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบเดิม ร้อยละ 90
Ofloxacin (OFX)/ Levofloxacin (LFX) Moxifloxain (MFX)	ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว, C max < 2 ชั่วโมง	3.0 6.21±1.34 4.34±1.51	0.5-2.5	กระจายตัวได้ดี	Ofx, Lfx และ Mfx ถูกขับออกจากร่างกายผ่านไต น้ำดี/อุจจาระ ในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง	ค่าครึ่งชีวิตของ Ofx 5-7.5 ชั่วโมง, Lfx 6-8 ชั่วโมง, Mfx 12-13 ชั่วโมง, ขับออกทางไต
Cycloserine (CS)	ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว, C max 3-4 ชั่วโมง ขณะท้องว่าง	10.03	5-20	กระจายตัวได้ดี รวมทั้งน้ำไขสันหลัง และสมอง	ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์โดยยับยั้ง peptidoglycan synthesis	ค่าครึ่งชีวิตในเลือด ประมาณ 10 ชั่วโมง
Ethionamide (ETA)	ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว, C max 1-1.5 ชั่วโมง ขณะท้องว่าง	2.16	2.5-10	กระจายตัวได้ดี รวมทั้งน้ำไขสันหลัง และสมองโดยมีระดับยาเท่ากับยาในเลือด	ยับยั้งการสังเคราะห์ mycolic acid โดยยามีสูตรโครงสร้างคล้าย H	ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยามีค่า 1.92 ชั่วโมง

ตารางที่ 6.1 ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยารักษาวัณโรค³ (ต่อ)

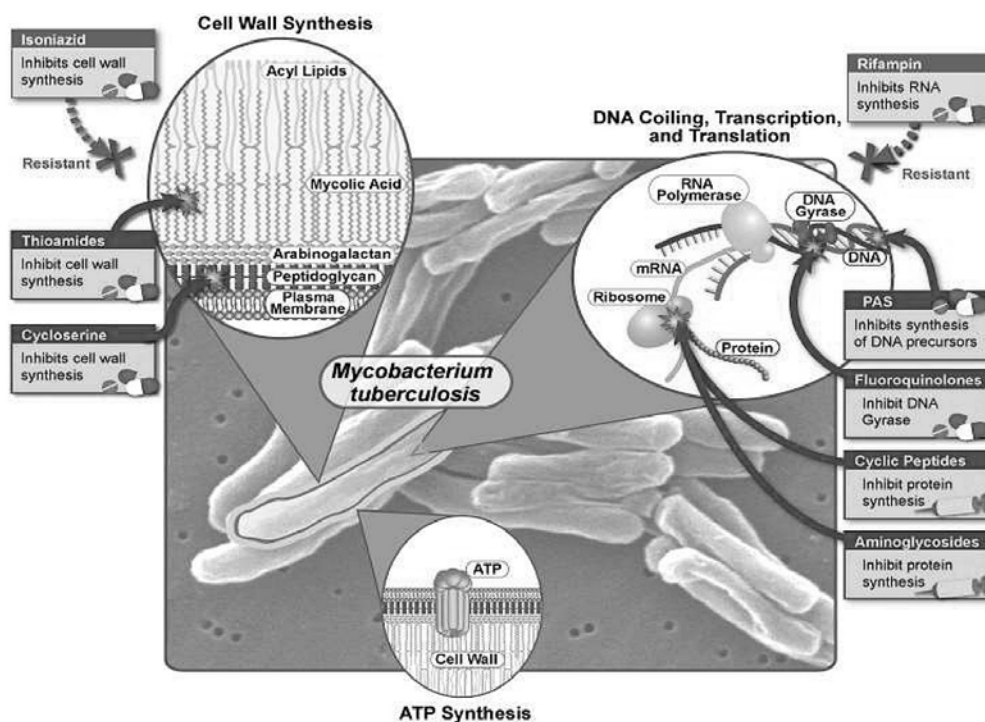
Drug	Absorption	Cmax µg/ml	MIC µg/ml	Distribution	Metabolism	Excretion
Paraamino-salicylic acid (PAS)	ยาถูกดูดซึมได้ประมาณร้อยละ 60-65, C max 6 ชั่วโมง	21.4	1-10	กระจายไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้ดี เช่น เยื่อหุ้มปอด เยื่อช่องท้อง แต่กระจายในน้ำไขสันหลังและสมอง ไม่ดี	ยับยั้งการเจริญของเชื้อวัณโรค โดยรบกวนการเมตาบอลิซึมของ folic acid	ยาถูกขับออกทางไต ค่าครึ่งชีวิต 1 ชั่วโมง
Kanamycin (KM)/Amikacin (Am) Capreomycin (Cm)	กรณีให้ยาแบบ IM จะมี C max 1-2 ชั่วโมง	35-45	2-4	กระจายไปยังส่วนต่าง ๆ ภายนอกเซลล์ได้ดี เช่น น้ำเยื่อหุ้มปอด	ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน	Km, Am ค่าครึ่งชีวิต 2.3-4 ชั่วโมง Cm ค่าครึ่งชีวิต 4-6 ชั่วโมง ยาถูกขับออกทางไต
Linezolid (LZD)	ถูกดูดซึมได้ดีและรวดเร็วหลังรับประทานยา C max 1-2 ชั่วโมง	12.5	1-4	กระจายได้ง่ายยังเนื้อเยื่อที่มีการไหลเวียนของเลือดดี	ยาถูกเมตาบอไลต์โดยปฏิกิริยา oxidation ของ morpholine ring เป็นหลัก	ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยามีค่า 4.9 ชั่วโมง
Bedaquiline (BDQ)	C max 5 ชั่วโมง	ให้ยาขนาด 400 mg วันละ 1 ครั้ง Cmax = 5.5	0.03	กระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อได้ดี	ถูกเมตาบอไลต์ทางตับโดยเอนไซม์ CYP3A4 ได้เป็น active N-desmethyl metabolite (M2)	ส่วนใหญ่ถูกขจัดออกทางอุจจาระในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงค่าครึ่งชีวิต 173 ชั่วโมง

6.3 การดื้อยาของเชื้อวัณโรค

การดื้อยาของเชื้อวัณโรคเกิดจากการเปลี่ยนแปลงชนิดของกรดอะมิโนหนึ่งหรือหลายตำแหน่งบนยีนที่ใช้ควบคุมการสร้างเอนไซม์ที่มีผลต่อยารักษาวัณโรค การศึกษาในหลอดทดลอง พบว่า อัตราการกลายพันธุ์ที่ทำให้เชื้อวัณโรคดื้อต่อยา R พบ 1 ใน 10^8 ตัวของเชื้อวัณโรค ในขณะที่ H, S, E, PAS, และ Km พบ 1 ใน 10^6 ตัวของเชื้อวัณโรค ส่วน Eto, Cm และ Cs พบ 1 ใน 10^3 ตัวของเชื้อวัณโรค ซึ่งโดยทั่วไปพบว่า โพรงในปอดจะมีเชื้อวัณโรคอยู่ประมาณ 10^8 ตัว ในจำนวนนี้จะมีเชื้อที่ดื้อต่อยา S อยู่ 10-100 ตัว การรักษาผู้ป่วยวัณโรคด้วยยาเดี่ยว ๆ จะทำให้เชื้อที่ไวต่อยาถูกฆ่า แต่เชื้อวัณโรคดื้อยาสามารถเจริญและแบ่งตัวได้ ดังนั้น ผู้ป่วยที่มีรอยโรคในปอดมากและมีปริมาณเชื้อวัณโรคมาก จะมีโอกาสที่มีเชื้อดื้อยาอยู่ในรอยโรคมากด้วยเช่นกัน

ยารักษาวัณโรคมีกลไกการออกฤทธิ์ของยา ดังแสดงในรูปที่ 6.2 และเชื้อวัณโรคมีกลไกการดื้อยา ดังแสดงในตารางที่ 6.2 ซึ่งจะพบว่ายา rifampicin ออกฤทธิ์โดยจับกับ β -subunit บนเอนไซม์ RNA polymerase ทำให้เชื้อวัณโรคไม่สามารถสังเคราะห์ RNA ได้ การดื้อยาชนิดนี้ร้อยละ 95 เกิดจากการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของกรดอะมิโนบนยีนที่ควบคุม β -subunit ที่มีชื่อว่า *rpo B* gene

รูปที่ 6.2 ตำแหน่งและกลไกการออกฤทธิ์ของยารักษาวัณโรคดื้อยา



(ที่มา : Courtesy of CDC/ Dr.R Butier; Janice Carr, NIAID/Krista Townsend. <http://www3.niaid.nih.gov/topics/tuberculosis/whatisTB/ScientificIllustrations/multidrugResistantIllustration.htm>)

ตารางที่ 6.2 กลไกการออกฤทธิ์ของยารักษาวัณโรคและการดื้อยาของเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis*

ยา	กลไกการออกฤทธิ์	Minimal inhibitory concentrations (MICs)(ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	ยีนที่เกิดการดื้อยา	หน้าที่ของเอนไซม์ที่ยีนควบคุม	ร้อยละที่ทำให้เกิดการดื้อยา
INH	ยับยั้งการสังเคราะห์ mycolic acid ทำให้เชื้อไม่สามารถสร้างผนังเซลล์ได้	0.02-0.2	<i>katG</i> <i>inhA</i>	catalase-peroxidase enoyl ACP reductase	50-95 8-43
RMP	ยับยั้งเอนไซม์ RNA polymerase ทำให้เชื้อไม่สามารถสังเคราะห์ RNA ได้	0.05-1	<i>rpoB</i>	β -subunit of RNA polymerase	95

ตารางที่ 6.2 กลไกการออกฤทธิ์ของยารักษาวัณโรคและการดื้อยาของเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* (ต่อ)

ยา	กลไกการออกฤทธิ์	Minimal inhibitory concentrations (MICs)(ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	ยีนที่เกิดการดื้อยา	หน้าที่ของเอนไซม์ที่ยีนควบคุม	ร้อยละที่ทำให้เกิดการดื้อยา
PZA	ทำให้ภายในเซลล์ของเชื้อมีสถานะเป็นกรดและรบกวนการทำงานของเยื่อหุ้มเซลล์	16-50 (pH 5.5)	<i>pncA</i>	nicotinamidase/ pyrazinamidase	72-97
EMB	ยับยั้งเอนไซม์ arabinosyl transferase ทำให้เชื้อไม่สามารถสังเคราะห์ arabinogalactan ของผนังเซลล์ได้	1-5	<i>embB</i>	arabinosyl transferase	47-65
SM	จับกับ ribosome ชนิด 30S subunit ที่ ribosomal S 12 protein และ 16S rRNA ทำให้เชื้อไม่สามารถสังเคราะห์โปรตีนชนิด mRNA ได้	2-8	<i>rpsL</i> <i>rrs</i> <i>gidB</i>	S12 ribosomal protein 16S rRNA rRNA methyltransferase	52-59 8-21
AM/ KM/ CM	จับกับ ribosome ชนิด 30S subunit ที่ 16S rRNA ทำให้เชื้อไม่สามารถสังเคราะห์โปรตีนชนิด mRNA ได้	2-4	<i>rrs</i>	16S rRNA	76
FQs	ยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase (topoisomerase II) และ topoisomerase IV จึงยับยั้ง chromosomal replication และทำให้เซลล์ของเชื้อไม่สามารถแบ่งตัวได้	0.5-2.5	<i>gyrA</i> <i>gyrB</i>	DNA gyrase subunit A DNA gyrase subunit B β -subunit of RNA polymerase	75-94
ETA	ยับยั้งการสังเคราะห์ mycolic acid ทำให้เชื้อไม่สามารถสร้างผนังเซลล์ได้	2.5-10	<i>etaA/ethA</i> <i>inhA</i>	flavin monooxygenase	37 56
PAS	PAS ออกฤทธิ์เป็น folate synthesis antagonist ยับยั้งการสังเคราะห์ folic acid	0.5-2	enzyme Dihydroforate (DHFS) mutation	inhibits DHFS enzymatic	unknown
CS	ยับยั้ง cell wall synthesis โดยที่ cycloserine มีโครงสร้างคล้ายกับ D-alanine และยับยั้ง cell wall synthesis โดยการยับยั้ง peptidoglycan synthesis จากการยับยั้งการเปลี่ยน L-alanine ไปเป็น D-alanine และการเปลี่ยน D-alanine 2 โมเลกุลไปเป็น D-alanine-D-alanine	5-30	D-alanine mutation	inhibition of alanine racemase and D-Alanyl-D-alanine synthetase	unknown

ตารางที่ 6.2 กลไกการออกฤทธิ์ของยารักษาวัณโรคและการดื้อยาของเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* (ต่อ)

ยา	กลไกการออกฤทธิ์	Minimal inhibitory concentrations (MICs)(ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	ยีนที่เกิดการดื้อยา	หน้าที่ของเอนไซม์ที่ยีนควบคุม	ร้อยละที่ทำให้เกิดการดื้อยา
LZD	ออกฤทธิ์โดยจับกับ 23S RNA ที่อยู่บน 50S ribosomal subunit ส่งผลให้เกิดขบวนการยับยั้งการสร้างโปรตีน	0.125-0.5	23S RNA mutation	ribosomal inhibition	unknown
BDQ	ยับยั้ง proton pump ของเอนไซม์ mycobacterial ATP synthase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในขบวนการสังเคราะห์ ATP ของเชื้อ	0.03	AtpE gene mutation	เอนไซม์ ATP synthase subunit C	unknown
DLM	การยับยั้งการสร้าง mycolic acid ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญของผนังเซลล์ของเชื้อวัณโรค	0.006-0.024	Rx3547 gene mutation	unknown	unknown

6.4 การติดตามประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

การติดตามประเมินผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเป็นสิ่งจำเป็น เพื่อให้ผู้ทำการรักษาสามารถตรวจพบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาวัณโรคได้อย่างรวดเร็ว การรับประทานยาโดยมีพี่เลี้ยงกำกับจึงมีประโยชน์กว่าการรับประทานยาเอง เพราะสามารถติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ทุกวัน และควรมีการฝึกสอนให้พี่เลี้ยงสามารถซักถามอาการที่พบได้บ่อย เช่น ผื่น อาการระบบทางเดินอาหาร (คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย) อาการทางจิต (โรคจิต ซึมเศร้า กังวล ความคิดฆ่าตัวตาย) ตัวเหลืองตาเหลือง พิษต่อหู ปลายประสาทอักเสบ และอาการของการสูญเสียสารเกลือแร่ (ตะคริว ใจสั่น) และควรฝึกสอนให้พี่เลี้ยงสามารถดูแลจัดการอาการไม่พึงประสงค์เป็นเบื้องต้นได้ และรู้ว่าจะต้องส่งต่อให้พยาบาลหรือแพทย์เมื่อไหร่ นอกจากนี้ การตรวจคัดกรองทางห้องปฏิบัติการมีประโยชน์มากในการตรวจหาอาการไม่พึงประสงค์บางอย่างที่อาจชักประวัติหรือตรวจร่างกายไม่พบ

อาการไม่พึงประสงค์จากยาด้านวัณโรคยาที่อาจเป็นสาเหตุ และแนวทางแก้ไข ดังตารางที่ 6.3 ตัวอย่างอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยได้แก่

- พิษต่อไตที่เกิดจากยาชนิดกลุ่ม aminoglycosides อาการเริ่มต้นจะไม่ชัดเจน บางรายอาจจะมีอาการพิษต่อหู เช่น วิงเวียนศีรษะซึ่งจะเกิดความผิดปกติด้านการทรงตัว ก่อนที่จะมีปัญหาของการได้ยินและไตวาย จึงควรตรวจค่า serum creatinine อย่างน้อยทุกเดือนโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติโรคไตอยู่แล้ว รวมถึงผู้ป่วยสูงอายุ โรคเบาหวาน โรคเอดส์ หรือผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับไต และติดตามอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะช่วงแรกของการรักษา

- การสูญเสียสารเกลือแร่ (electrolyte wasting) เกิดจากยาฉีดโดยเฉพาะ CM โดยทั่วไปเกิดหลังจากการรักษาแล้วหลายเดือน และสามารถกลับเป็นปกติได้ถ้าหยุดยา เนื่องจากอาการมักไม่ชัดเจนในช่วงแรก และสามารถดูแลรักษาได้ง่าย ด้วยการให้สารเกลือแร่ทดแทน จึงควรตรวจ serum potassium อย่างน้อยทุกเดือน ในรายที่มีความเสี่ยงสูง และโดยเฉพาะที่ได้รับยา CM
- ภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมน (hypothyroidism) เป็นผลข้างเคียงจาก PAS และ ETA มักพบในช่วงหลังของการรักษา โดยพบได้ร้อยละ 10 ควรตรวจยืนยันโดยการตรวจระดับ TSH ถ้าผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่สงสัยแต่เนื่องจากอาการอาจไม่ชัดเจน จึงควรตรวจ TSH หลังรักษาไปแล้ว 3 เดือน และหลังจากนั้นควรตรวจซ้ำทุก 6 เดือน หรือถ้ามีอาการ

ตารางที่ 6.3 ตัวอย่างของอาการไม่พึงประสงค์จากยาด้านวัณโรค ยาที่อาจเป็นสาเหตุ และแนวทางแก้ไข

อาการไม่พึงประสงค์	ยารักษาวัณโรคที่เป็นสาเหตุ*	แนวทางแก้ไข	คำแนะนำเบื้องต้น
1. Seizure (อาการชัก)	CS (3%) , INH, LFX, MFX, OFX	<ol style="list-style-type: none"> 1. หยุดยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุจนกว่าอาการชักจะหายไป 2. เริ่มการรักษาด้วยยากันชักเบื้องต้น เช่น <ul style="list-style-type: none"> - Phenytoin ขนาดยา loading dose 1 กรัม ตามด้วย maintenance dose 300 มก./วัน ทั้งชนิดรับประทานหรือฉีด - Valproic acid ขนาดยาชนิดรับประทาน initial dose 10-15 มก./กก./วัน ตามด้วย maintenance dose 20-30 มก./กก./วัน - Phenobarbital ขนาดยาฉีด loading dose 10-20 มก./กก. ให้ซ้ำได้ทุก 20 นาที (maximum dose 30 มก./กก.) หลังจาก loading dose 12 ชั่วโมง ตามด้วย maintenance dose 1-3 มก./กก./วัน ทั้งชนิดรับประทานหรือฉีดแบ่งให้ 1 หรือ 2 ครั้งต่อวัน (ไม่ควรให้ยา phenytoin ร่วมกับ INH) 3. เพิ่ม pyridoxine เป็นขนาดสูงสุด 200 มก./วัน 4. เริ่มยากลับเข้าไปใหม่ โดยเริ่มยาในขนาดที่ต่ำก่อน ถ้ายาตัวนั้นมีความจำเป็นต่อการรักษา 5. หยุดยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุของอาการชักได้โดยที่ไม่ทำให้สูตรการรักษามีประสิทธิภาพลดลง 6. พิจารณาปรึกษาหรือส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญตามความเหมาะสม 	<ol style="list-style-type: none"> 1. สามารถให้ยากันชักร่วมกับยารักษา MDR-TB จนกระทั่งสิ้นสุดการรักษาหรือหยุดยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุแล้ว 2. ไม่มีข้อห้ามการใช้ยาด้านวัณโรคในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นลมชัก หากผู้ป่วยคุมอาการได้ดีและ/หรือ ใช้ยากันชักอยู่เป็นประจำ 3. ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นลมชักมาก่อน อาจจะเพิ่มความเสี่ยงที่ทำให้เกิดลมชักอีกในระหว่างการรักษา MDR-TB ได้

ตารางที่ 6.3 ตัวอย่างของอาการไม่พึงประสงค์จากยาด้านวัณโรค ยาที่อาจเป็นสาเหตุ และแนวทางแก้ไข (ต่อ)

อาการไม่พึงประสงค์	ยารักษาวัณโรคที่เป็นสาเหตุ*	แนวทางแก้ไข	คำแนะนำเบื้องต้น
2. Hepatitis (ภาวะตับอักเสบ)	PZA (1%), INH (0.1-0.6%), RMP (0-1.6%), ETA (2%), PTA, PAS, EMB	1. หยุดยาทุกตัวในแผนการรักษาจนกระทั่งภาวะตับอักเสบดีขึ้น 2. ค้นหาสาเหตุอื่นที่อาจก่อให้เกิดภาวะตับอักเสบและแก้ไขสาเหตุนั้น 3. พิจารณายาที่คิดว่าสาเหตุเริ่มยาตัวอื่นที่หลีกเลี่ยงเข้าไปใหม่และติดตามค่าการทำงานของตับ 4. พิจารณาปรึกษาหรือส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญตามความเหมาะสม	1. สำหรับผู้ป่วยที่เคยมีประวัติตับอักเสบ ควรหลีกเลี่ยงยาและเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ที่เป็นสาเหตุของภาวะตับอักเสบ 2. โดยทั่วไปภาวะตับอักเสบจะดีขึ้น หากหยุดยาที่คิดว่าเป็นสาเหตุ
3. Renal toxicity (ความเป็นพิษต่อไต)	CM (20-25%), KM (3.4%), AM (3.4%), SM (2%)	1. หยุดยาที่คิดว่าเป็นสาเหตุ 2. พิจารณาให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ถ้าหากมีความจำเป็น และผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ (ติดตามค่าการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด) 3. ปรับขนาดยาด้านวัณโรคตามค่าการทำงานของไต 4. พิจารณาปรึกษาหรือส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญตามความเหมาะสม	1. ไม่มีข้อห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วยเบาหวานหรือโรคไต แต่อาจเพิ่มความเสี่ยงสูงต่อภาวะไตล้มเหลวได้ 2. ค่าการทำงานของไตที่ผิดปกติ อาจไม่หายเมื่อหยุดยาที่เป็นสาเหตุแล้วก็ตาม
4. Optic neuritis (ปลายประสาทตาอักเสบ)	EMB (การให้ยาขนาดที่สูงกว่า 30 มก./กก./วัน จะพบการเกิดพิษต่อตาได้ถึง 18%), Eto, Pto	1. หยุดยาที่คิดว่าเป็นสาเหตุ 2. พิจารณาส่งปรึกษาจักษุแพทย์ 3. พิจารณาปรึกษาหรือส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญตามความเหมาะสม	1. อาการดีขึ้นเมื่อหยุดยา ethambutol ได้เร็ว
5. Bone marrow suppression (กดการทำงานของไขกระดูก)	LZD (12.5%)	1. หยุดยา 2. พิจารณาให้ยากลับเข้าไปใหม่ได้หลังจากค่า CBC กลับสู่ภาวะปกติ โดยให้ยาขนาด 300 มก./วัน 3. พิจารณาให้เลือด ถ้าไม่มีข้อห้ามใช้	ตรวจทุกสัปดาห์ในช่วงแรก หลังจากนั้นทุกเดือน หรือเมื่อมีอาการ
6. Hearing loss and vestibular disturbance (การสูญเสียการได้ยิน)	KM (1.5%), AM (1.5%), SM, CM	1. เปรียบเทียบกับผลการตรวจสมรรถภาพการได้ยินครั้งก่อน (ถ้ามี) 2. พิจารณาเปลี่ยนเป็น Cm หากมีผลความไวของเชื้อมีขึ้น 3. ลดความถี่ในการบริหารยาเป็น 3 ครั้งต่อสัปดาห์ 4. หยุดยาที่คิดว่าเป็นสาเหตุ โดยที่ไม่ทำให้สูตรการรักษามีประสิทธิภาพลดลง 5. พิจารณาปรึกษาหรือส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญตามความเหมาะสม	1. ผู้ป่วยที่เคยได้รับยากลับ aminoglycoside มาก่อนหน้านี้ ควรจะมี baseline การตรวจสมรรถภาพการได้ยิน ซึ่งจะมีประโยชน์ในการติดตามการรักษา 2. อาการไม่พึงประสงค์นี้ เมื่อเป็นแล้ว ไม่สามารถกลับสู่ภาวะปกติได้ 3. แพทย์ควรพิจารณาข้อดี ข้อเสีย หากมีความจำเป็นต้องใช้ยานี้ต่อ

ตารางที่ 6.3 ตัวอย่างของอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค ยาที่อาจเป็นสาเหตุ และแนวทางแก้ไข (ต่อ)

อาการไม่พึงประสงค์	ยารักษาวัณโรคที่เป็นสาเหตุ*	แนวทางแก้ไข	คำแนะนำเบื้องต้น
7. Hypothyroidism (ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน)	PAS, ETA, PTO	<ol style="list-style-type: none"> พิจารณาเริ่มการรักษาด้วย thyroid hormone (levothyroxine) ชนิดรับประทาน ขนาดยาเริ่มต้น 50-100 ไมโครกรัม/วัน ปรับขนาดยาทุก 6-8 สัปดาห์ (maximum: 300 ไมโครกรัม/วัน) จนกระทั่ง euthyroidism พิจารณาปรึกษาหรือส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญตามความเหมาะสม 	<ol style="list-style-type: none"> อาการจะดีขึ้นเมื่อหยุดยาที่เป็นสาเหตุ การให้ยา PAS ร่วมกับ Eto หรือ Pto อาจทำให้เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนมากกว่าการใช้ยาเพียงชนิดเดียว
8. Gastritis (โรคกระเพาะอาหารอักเสบ)	PAS, ETA, PTO	<ol style="list-style-type: none"> พิจารณาใช้ยากลุ่ม H₂-blockers เช่น ranitidine 150 mg วันละ 2 ครั้ง, PPIs เช่น omeprazole 20 mg วันละครั้ง ก่อนอาหารเช้า หรือ ยาลดกรด (antacid) ลดขนาดหรือหยุดยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุได้ โดยที่ไม่ทำให้สูตรการรักษามีประสิทธิภาพลดลง พิจารณาปรึกษาหรือส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญตามความเหมาะสม 	<ol style="list-style-type: none"> อาการแสดงรุนแรงของโรคกระเพาะ ได้แก่ อาเจียนเป็นเลือด อุจจาระมีเลือดปน ถ่ายเป็นสีดำแดง แต่พบได้น้อย ควรรับประทานยาลดกรดก่อนยาวัณโรคอย่างน้อย 2 ชั่วโมงหรือหลังอย่างน้อย 3 ชั่วโมง อาการจะดีขึ้นหากหยุดยา
9. Peripheral neuropathy (อาการชาปลายมือ ปลายเท้า)	INH (< 0.2%), LZD, CS, ETA, PTO, FQs	<ol style="list-style-type: none"> พิจารณาเพิ่ม pyridoxine เป็นขนาดสูงสุด 200 มก./วัน ให้การรักษาด้วยยากลุ่ม tricyclic antidepressants เช่น amitriptyline 25 มก. รับประทานก่อนนอน สามารถให้ยาบรรเทาอาการ เช่น paracetamol 500 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมง หรือ NSAIDs เช่น ibuprofen 400 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมง ถ้าไม่มีข้อห้ามใช้ ลดขนาดหรือหยุดยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุ โดยที่ไม่ทำให้สูตรการรักษามีประสิทธิภาพลดลง พิจารณาปรึกษาหรือส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญตามความเหมาะสม 	<ol style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยที่มีโรคร่วม เช่น เบาหวาน ภูมิคุ้มกันบกพร่อง พิษสุราเรื้อรังอาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิดอาการชาหรือปลายประสาทอักเสบ แต่ไม่ได้เป็นข้อห้ามในการใช้ยา อาการชาหรือปลายประสาทอักเสบ อาจจะไม่ดีขึ้นเมื่อหยุดยาที่เป็นสาเหตุแล้วก็ตาม
10. Psychosis (โรคจิตเวช)	CS, INH, LFX, MFX, OFX, ETA, PTO	<ol style="list-style-type: none"> หยุดยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุ 1-4 สัปดาห์ รักษาด้วยยากลุ่ม antipsychotics ได้แก่ <ul style="list-style-type: none"> haloperidol ขนาดยาชนิดรับประทาน ขนาดเริ่มต้น 0.5-2 มก. สามารถให้ได้ 2-3 ครั้งต่อวัน (ขนาดสูงสุด 100 มก./วัน) ในระยะยาว ควรปรับให้ได้ยาขนาดต่ำสุดเท่าที่สามารถควบคุมอาการได้ 	<ol style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยบางรายอาจต้องใช้ยากลุ่ม anti-psychotics ควบคู่ลดการรักษา ไม่มีข้อห้ามในการใช้ยารักษาวัณโรค ร่วมกับยารักษาโรคจิตเวชเดิมของผู้ป่วย แต่หากใช้ยาร่วมกันอาจทำให้ควบคุมอาการทางจิตเวชไม่ได้

ตารางที่ 6.3 ตัวอย่างของอาการไม่พึงประสงค์จากยาด้านวัณโรค ยาที่อาจเป็นสาเหตุ และแนวทางแก้ไข (ต่อ)

อาการไม่พึงประสงค์	ยารักษาวัณโรคที่เป็นสาเหตุ*	แนวทางแก้ไข	คำแนะนำเบื้องต้น
10. Psychosis (โรคจิตเวช) (ต่อ)		<ul style="list-style-type: none"> - risperidone ขนาดยาชนิดรับประทาน ขนาดเริ่มต้น 1 มก./วัน (ขนาดสูงสุด 16 มก./วัน) 3. ลดขนาดหรือหยุดยาที่คาดว่าสาเหตุ โดยที่ไม่ทำให้สูตรการรักษามีประสิทธิภาพลดลง 4. พิจารณาปรึกษาหรือส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญตามความเหมาะสม 	3. อาการทางจิตเวชอาจหายได้ถ้าหยุดยาที่เป็นสาเหตุ
11. Depression (ภาวะซึมเศร้า)	CS, FQs, INH, ETA, PTO	<ol style="list-style-type: none"> 1. ให้คำแนะนำปรึกษาทางสังคมและเศรษฐกิจของผู้ป่วย 2. เริ่มให้ยา antidepressants เช่น <ul style="list-style-type: none"> - fluoxetine ขนาดยาชนิดรับประทาน ขนาดเริ่มต้น 20 มก./วัน ตามด้วย maintenance dose 20-60 มก./วัน แบ่งให้ 1-2 ครั้งต่อวัน (ขนาดสูงสุด 80 มก./วัน) - sertraline ขนาดยาชนิดรับประทาน initial dose 50 มก./วัน (ขนาดสูงสุด 200 มก./วัน) 3. ลดขนาดหรือหยุดยาที่คาดว่าสาเหตุได้ โดยที่ไม่ทำให้สูตรการรักษามีประสิทธิภาพลดลง 4. พิจารณาปรึกษาหรือส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญตามความเหมาะสม 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ควรคำนึงถึงปัจจัยเรื่องของสังคมและเศรษฐกิจของผู้ป่วยด้วย 2. ผู้ป่วยอาจมีอาการแปรปรวนในระหว่างการรักษาและอาจดีขึ้นหากหยุดยา 3. ไม่มีข้อห้ามสำหรับการใช้ยาเหล่านี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติเคยเป็นโรคนี้มาก่อน เพียงแต่อาจจะกระตุ้นให้เกิดอาการขึ้นมาในระหว่างการรักษา
12. Arthralgia (ปวดข้อ)	PZA, nLFX, MFX, OFX	<ol style="list-style-type: none"> 1. รักษาอาการด้วยกลุ่มยา NSAIDs เช่น ibuprofen 400 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมง ถ้าไม่มีข้อห้ามใช้ 2. ลดขนาดหรือหยุดยาที่คาดว่าสาเหตุ โดยที่ไม่ทำให้สูตรการรักษามีประสิทธิภาพลดลง 3. พิจารณาปรึกษาหรือส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญตามความเหมาะสม 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ควรตรวจ uric acid ในเลือด เมื่อผู้ป่วยมีอาการแสดงทางคลินิกของการปวดข้อ 2. ไม่แนะนำให้ใช้ allopurinol เนื่องจากไม่สามารถลดกรดยูริกได้ในกรณีที่เกิดกรดยูริกสูงจากยา
13. Nausea and vomiting (คลื่นไส้อาเจียน)	ETO (50 %), PTO (32%), PAS (0.5-1.8%), INH, EMB, PZA	<ol style="list-style-type: none"> 1. ให้ยาแก้อาเจียน เช่น metoclopramide 10 มก. ก่อนอาหารวันละ 3 ครั้ง 2. ลดขนาดหรือหยุดยาที่คาดว่าสาเหตุ โดยที่ไม่ทำให้สูตรการรักษามีประสิทธิภาพลดลง 3. พิจารณาปรึกษาหรือส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญตามความเหมาะสม 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ติดตามระดับสมดุลเกลือแร่ในเลือด โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง 2. ประเมินสภาวะการขาดน้ำและเกลือแร่

ตารางที่ 6.3 ตัวอย่างของอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรค ยาที่อาจเป็นสาเหตุ และแนวทางแก้ไข (ต่อ)

อาการไม่พึงประสงค์	ยารักษาวัณโรคที่เป็นสาเหตุ*	แนวทางแก้ไข	คำแนะนำเบื้องต้น
14. Electrolyte disturbances (hypokalemia and hypomagnesaemia ความผิดปกติของเกลือแร่ มีภาวะโพแทสเซียมและแมกนีเซียมต่ำ)	CM KM, AM	1. ให้เกลือแร่ทดแทนในรายที่ขาด 2. พิจารณาปรับยาหรือส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญตามความเหมาะสม	1. ตรวจสอบระดับโพแทสเซียมทุกเดือนในรายที่มีความเสี่ยงสูง 2. ถ้าระดับโพแทสเซียมต่ำ ให้ตรวจสอบระดับแมกนีเซียมด้วย
15. Skin discoloration (สีผิวเปลี่ยน)	CFZ (75-100%) ⁽¹⁴⁾	1. สีผิวเปลี่ยนเป็นสีชมพู-น้ำตาลดำ (pink to brownish-black discoloration) 2. ให้ความรู้เรื่องผลข้างเคียงนี้แก่ผู้ป่วยก่อนได้รับยา	สีผิวที่เปลี่ยนอาจไม่สามารถกลับสู่ภาวะปกติได้
16. QT prolongation	BDQ Fluoroquinolones, Clarithromycin, Clofazimine, Delamanid	1. ในผู้ป่วยที่วัดค่า QTc > 500 ms ควรดูแลผู้ป่วยอย่างระมัดระวัง 2. ควรพิจารณา ดังนี้ - วัด ECG ซ้ำอีกครั้ง เพื่อเป็นการยืนยันผล - ควรหยุดยา Bedaquiline ถ้า QTc > 500 ms พิจารณาหยุดยาอื่นที่ทำให้เกิด QT prolongation ด้วย - ตรวจสอบระดับ potassium, calcium และ magnesium และพยายามดูแลอยู่ในภาวะปกติ - หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่อาจทำให้เกิด QT prolongation มากขึ้น	1. ค่า QTc < 440 ms ถือว่าปกติสำหรับค่า QTc > 440 ms อาจจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ (cardiac arrhythmias) เช่น torsades de pointes ซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิต สำหรับค่า QTc > 500 ms ถือว่าเป็นค่าที่รุนแรงที่สุดที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ 2. ยาในกลุ่ม fluoroquinolones เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด QT prolongation ได้เช่นกัน โดยยา moxifloxacin และ gatifloxacin ทำให้เกิดได้มากที่สุด ในขณะที่ levofloxacin และ ofloxacin เกิดได้น้อยกว่า

6.5 อันตรกิริยาระหว่างยารักษาวัณโรคและยาอื่น ๆ ที่สำคัญ (important drug interactions)

การรักษาวัณโรคนั้นต้องใช้ยาหลายขนานร่วมกันและรับประทานยาเป็นระยะเวลานาน ซึ่งผู้ป่วยบางรายอาจจะได้ยาอย่างอื่นในการรักษาโรคที่มีอยู่ร่วมด้วย จึงมีโอกาสที่จะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ และอาจจะมีผลทำให้ลดระดับยาในเลือดหรือเพิ่มความเป็นพิษของยาได้ ดังนั้น จึงมีข้อแนะนำเกี่ยวกับยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาเมื่อใช้ร่วมกับรักษาวัณโรคในกลุ่มที่ 1-5 และยาที่จะมีบทบาทรักษา MDR-, Pre-XDR-, XDR-TB ที่สำคัญ ดังแสดงตามตารางที่ 6.4

ตารางที่ 6.4 ยาที่เกิดอันตรกิริยาที่สำคัญระหว่างยาเมื่อใช้ร่วมกับรักษาวัณโรค

ยา	คู่ยาที่เกิดอันตรกิริยาร่วมกัน	คำแนะนำ
กลุ่มที่ 1: First-line oral anti-tuberculosis agents		
INH	<ul style="list-style-type: none"> - INH เพิ่มความเป็นพิษของ carbamazepine โดยยับยั้ง CYP 2C9 และ CYP 3A4 - INH เพิ่มความเป็นพิษของ phenytoin โดยยับยั้ง CYP 2C9 	<ul style="list-style-type: none"> - ติดตามระดับยา ของ carbamazepine, phenytoin ในเลือด - ติดตามอาการทางคลินิก หากเกิดพิษจากระดับยาดังกล่าว ควรปรับลดยากันชักหรือหยุดยา INH
RMP	- การใช้ร่วมกับกลุ่ม single protease inhibitor (PI) เช่น atazanavir (ATV), lopinavir (LPV), ritonavir (RTV) อาจทำให้ระดับยา PI ในเลือดลดลง ส่วนใหญ่ AUC ลดลงมากกว่าร้อยละ 80	- ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
	- ทำให้ลดระดับยา efavirenz (EFV) ลงประมาณ 25%	<ul style="list-style-type: none"> - ปรับขนาดยา EFV - (ปัจจุบันไม่เชื่อแล้วเรื่อง dose 800)
	- ทำให้ลดระดับยา nevirapine (NVP) ลงประมาณ 50%	- ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกันเพราะอาจจะเพิ่มความเป็นพิษต่อตับ และมีโอกาสล้มเหลวในการรักษาเชื้อเอชไอวี แต่ถ้าไม่มียาและจำเป็นต้องใช้สามารถใช้ได้ แต่ไม่ต้อง lead in (ให้ 1 เม็ด เช้า และ เย็นตั้งแต่แรกโดยไม่ต้องเริ่มจาก 1 เม็ด)
	- ทำให้ลดระดับยา raltegravir ลงประมาณ 40%	มีหลักฐานสนับสนุนว่าสามารถใช้ขนาดปกติได้ คือ 400 มก. วันละ 2 ครั้ง
	- ทำให้ลดระดับยาในกลุ่ม azole ลง (ketoconazole, itraconazole)	<ul style="list-style-type: none"> - ติดตามผลการรักษา - เปลี่ยนยาเป็น fluconazole
	- ทำให้ลดระดับยา warfarin ลง	- ติดตามค่า INR และ prothrombin time (PT) และปรับขนาดยา warfarin ตามความเหมาะสม
	- ทำให้ลดระดับยา digoxin ลง	<ul style="list-style-type: none"> - ติดตามระดับยา digoxin ในเลือด - ปรับขนาดยา digoxin ตามความเหมาะสม
	- ทำให้ลดประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิด	- อาจจะเพิ่ม high dose estrogen (50 ไมโครกรัม) หรือเปลี่ยนเป็นคุมกำเนิดโดยวิธีอื่น
- ลดประสิทธิภาพของยากลุ่ม sulfonylurea (glyburide, glimepiride, glipizide) ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น	- ติดตามค่าระดับน้ำตาลในเลือดปรับขนาดยาตามความเหมาะสม	
กลุ่มที่ 2: Injectable anti-tuberculosis agents		
Sm Km Am Cm	- การใช้ยากลุ่มนี้ร่วมกับยา amphotericin B, cephalosporin, cyclosporin, cisplatin, furosemide และ vancomycin อาจทำให้เกิดพิษต่อหู และไตมากขึ้น	- ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน

ตารางที่ 6.4 ยาที่เกิดอันตรกิริยาที่สำคัญระหว่างยาเมื่อใช้ร่วมกับรักษาวัณโรค (ต่อ)

ยา	คู่ยาที่เกิดอันตรกิริยาร่วมกัน	คำแนะนำ
กลุ่มที่ 2: Injectable anti-tuberculosis agents (ต่อ)		
Cm	- เพิ่มฤทธิ์ของยา neuromuscular blocking agents โดยเฉพาะ non-depolarizing เช่น vecuronium	- ปรับขนาดยา non-depolarizing muscle relaxant อย่างช้า ๆ และติดตามการทำงานของ neuromuscular function อย่างใกล้ชิด
กลุ่มที่ 3: Fluoroquinolones		
Ofx LfxMfx	- การให้ยาร่วมกับยา didanosine หรือยาที่มีส่วนประกอบของประจุบวก เช่น aluminium, magnesium จะทำให้ลดการดูดซึมของ FQs ลดลง	- รับประทานยาห่างกันอย่างน้อย 2 ชั่วโมง
	- อาจเพิ่มฤทธิ์ของยา warfarin	- ควรติดตามค่า INR และ PT อย่างใกล้ชิด
	- เพิ่มระดับ theophylline ในกระแสเลือด	- ติดตามระดับยา theophylline ในเลือด
กลุ่มที่ 4: Oral bacteriostatic second-line agents		
PAS	- ลดระดับยา digoxin - การให้ยาร่วมกับ Eto อาจเพิ่มความเป็นพิษต่อตับ - ภาวะ hypothyroidism อาจเกิดขึ้นได้ในกรณีที่ให้ร่วมกับ Eto - ลดการขจัดยาโดยการลด acetylation ของ isoniazid ลง มีผลทำให้ระดับ isoniazid เพิ่มขึ้น	- ติดตามค่าระดับยา digoxin ในเลือด - ติดตามค่า liver enzymes - ติดตามค่า thyroxine อาจให้ยา thyroid hormone (levothyroxine) - อาจจะต้องลดขนาดยา INH - ให้วิตามิน B6 ขนาดสูงสุด (200 มก./วัน) ถ้าอาการ
Eto Pto	- การให้ยาร่วมกับ Cs อาจทำให้เกิด neurotoxicity เพิ่มขึ้น และทำให้เกิดการชักเพิ่มขึ้นด้วย - การดื่มแอลกอฮอล์ร่วมกับยามีผลต่อภาวะทางจิต - การให้ยาร่วมกับ PAS อาจเพิ่มความเป็นพิษต่อตับ	- ไม้ดีขึ้น ควรหยุดยา และเริ่มให้กลับเข้าไปใหม่ในขนาดยาด้าก่อน - งดดื่มแอลกอฮอล์ในระหว่างการได้รับยานี้ - ติดตามค่า liver enzymes ภาวะ hypothyroidism อาจเกิดขึ้นได้ในกรณีที่ให้ Eto ร่วมกับ PAS มากกว่าการใช้ยาเดี่ยว
Cs	- Eto และ INH จะเพิ่มอาการข้างเคียงทาง CNS มากขึ้น - การดื่มแอลกอฮอล์ร่วมกับยา Cs ทำให้เพิ่มอาการชักได้	- ให้วิตามิน B6 - งดดื่มแอลกอฮอล์ในระหว่างการได้รับยานี้
กลุ่มที่ 5: Agents with unclear role in treatment to drug resistance		
Clofazimine	- Czf เป็น weak inhibitor ของ CYP 3A4 - Czf อาจชะลอการดูดซึมของ R และทำให้ time to C max นานขึ้น มีรายงานการเกิด drug interactions กับ dapson, estrogen และวิตามิน A	- ควรติดตามผลการรักษาอย่างใกล้ชิด
Linezolid	- การให้ยาร่วมกับ buspirone, mereridone, fluoxetine และยาในกลุ่ม serotonin 5-HT1 antagonists ทำให้เกิด serotonin syndrome	- หลีกเลี่ยงการให้ร่วมกัน
Clarithromycin	- การให้ยาร่วมกับ EFV, NVP ทำให้ระดับยา clarithromycin ลดลง	- ติดตามผลการรักษา

ตารางที่ 6.4 ยาที่เกิดอันตรกิริยาที่สำคัญระหว่างยาเมื่อใช้ร่วมกับรักษาวัณโรค (ต่อ)

ยา	คู่ยาที่เกิดอันตรกิริยาร่วมกัน	คำแนะนำ
กลุ่มอื่น ๆ: New drugs for MDR-, Pre-XDR-, MDR-TB		
Bedaquiline	- ควรระวังการใช้ยานี้ร่วมกับยาที่ผ่านการเมแทบอลิซึมโดย CYP3A4 เช่น ketoconazole หรือ lopinavir/ritonavir อาจเพิ่มความเข้มข้นของ bedaquiline มีผลทำให้เกิด toxicity ได้ หรือ การใช้ยาร่วมกับ rifampicin ซึ่งเป็น enzyme inducer อาจลดความเข้มข้นของยา bedaquiline ลง มีผลทำให้ประสิทธิภาพการรักษา ลดลง อย่างไรก็ตาม ข้อมูล drug interactions กับยาต้านไวรัสมีจำกัด เพราะการศึกษาวิจัยกับยาต้านไวรัส ศึกษาเฉพาะอาสาสมัครที่แข็งแรงและไม่ติดเชื้อ HIV ดังนั้นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ที่ได้รับยา bedaquiline ในการรักษาวัณโรค ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้าน HIV อย่างใกล้ชิด	- ระวังการใช้อย่างระมัดระวัง และปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้าน HIV อย่างใกล้ชิด
Delamanid	- การศึกษา drug-drug interaction ของยา delamanid กับ tenofovir, efavirenz และ lopinavir/ritonavir เป็นการวิจัยในอาสาสมัครที่มีสุขภาพแข็งแรง ซึ่งไม่จำเป็นต้องปรับยา delamanid ในอาสาสมัครที่ได้รับยาต้านไวรัส อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการรายงานในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV เป็น MDR-TB ที่ได้รับยา delamanid และ ART ดังนั้นควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้าน HIV อย่างใกล้ชิด	- ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญอย่างใกล้ชิด

6.6 ยาใหม่ในการรักษาวัณโรค (new drugs in tuberculosis)

ยาใหม่ที่มีข้อมูลการศึกษาในการนำมาใช้รักษาวัณโรคคือ ยาได้แก่ linezolid, bedaquiline, delamanid, sutezolid, PA-824 โดยยาที่มีข้อมูลการศึกษา และมีบทบาทที่จะนำมาใช้ในสูตรการรักษา MDR, Pre-XDR, XDR-TB ได้แก่

6.6.1 Linezolid (LZD)

Lzd เป็นยาในกลุ่ม oxazolidinones ข้อบ่งชี้ที่ขึ้นทะเบียนต่อองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration, FDA) ได้แก่ การติดเชื้อ *Enterococcus* spp. ที่ดื้อต่อ vancomycin รวมถึงกรณีติดเชื้อแบคทีเรียในเลือดร่วมด้วย ปอดบวมจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล การติดเชื้อชนิดซับซ้อนที่ผิวหนัง และโครงสร้างผิวหนัง ปอดบวมจากการติดเชื้อในชุมชน และนอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ครอบคลุมต่อเชื้อ *M. tuberculosis* ด้วยกลไกการออกฤทธิ์จับกับ 23S RNA ที่อยู่บน 50S ribosomal subunit ส่งผลให้เกิดกระบวนการยับยั้งการสร้างโปรตีน มีค่า MIC อยู่ในช่วง 0.125-0.5 มก./มล. ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคในปัจจุบันคือ 600 มก./วัน แต่สามารถลดขนาดยาเหลือ 300 มก./วัน ได้ในกรณีที่เกิดผลข้างเคียงจากยา ซึ่งผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย ได้แก่ การกดการทำงานของไขกระดูก (ภาวะโลหิตจาง) อาการชาตามปลายประสาท เกิดตับอ่อนอักเสบในบางราย

และตามัวจากปลายประสาทตาอักเสบในบางราย นอกจากนี้ควรระมัดระวังการใช้ยา linezolid ร่วมกับยาในกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), tricyclic antidepressants (TCAs) หรืออาหารที่มีโอโรมาซีนสูง เช่น เนย ไวน์ เนื้อรมควัน อาหารหมักดอง เพราะจะไปยับยั้งการสร้างเอนไซม์ monoamine oxidase ได้ ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิด serotonin syndrome หากจำเป็นต้องใช้ยา linezolid ควรหยุดยาในกลุ่ม SSRIs และ TCAs ก่อนอย่างน้อยสองสัปดาห์ เนื่องจากยาในกลุ่ม SSRIs และ TCAs มีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างนาน จากข้อมูลการศึกษาของ Lee M. และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เสมหะเพาะเชื้อเป็นวัณโรคดื้อยารุนแรง (XDR-TB) 41 คนที่ไม่ตอบสนองต่อสูตรยาที่ทำการรักษาไปแล้วอย่างน้อย 6 เดือนโดยเปรียบเทียบ 2 กลุ่มเป็นการศึกษาแบบสุ่ม (RCT) ในประเทศเกาหลีใต้ โดยกลุ่มแรกจะให้ยา linezolid ขนาด 600 มก./วัน เข้าไปเลยทันที (immediate-start group) และอีกกลุ่มจะรออีก 2 เดือนค่อยให้ยา (delayed-start group) จากการศึกษาพบว่า การเปลี่ยนแปลงของการมีผลเพาะเชื้อวัณโรคกลับเป็นไม่พบเชื้อที่ 4 เดือนมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.001$ โดยในกลุ่ม intermediate สูงถึง ร้อยละ 79 (15 คนจาก ทั้งหมด 19 คน) เทียบกับ กลุ่มที่ delayed เพียงร้อยละ 35 (7 คนจากทั้งหมด 20 คน) โดยมี 3 คนจากทั้งหมด 41 คนต้องหยุดยา เนื่องจาก ปัญหาทางตา และภาวะซีด และเนื่องจากมีการเพิ่มยาใหม่เข้าไปที่ละตัวในสูตรยาที่ล้มเหลวในการรักษาจึงทำให้เกิดการดื้อยา linezolid ระหว่างการรักษา (acquired resistance) ถึง ร้อยละ 11 (4 คนจากทั้งหมด 41 คน)

6.6.2 Bedaquiline (BDQ)

Bedaquilin เป็นยาชนิดแรกในกลุ่ม diaryquinolones ซึ่งได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ให้อยู่ในแนวทางการรักษาโรคแบบผสมผสานในผู้ป่วยวัณโรคปอดชนิดเชื้อดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) ในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2555 กลไกการออกฤทธิ์คือยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์ ATP ของเชื้อ สามารถใช้รักษาวัณโรคที่ไวต่อยาและดื้อยาได้ มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 5.5 เดือน เกล็ดชพลศาสตร์ของยาเป็นแบบ concentration dependent killing กล่าวคือ ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยาและ AUC/MIC เป็นตัวทำนายทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ทำนายประสิทธิภาพในการรักษา ขนาดยาที่แนะนำคือ รับประทาน 400 มก. วันละ 1 ครั้ง นาน 2 สัปดาห์ ตามด้วย 200 มก. 3 ครั้ง/สัปดาห์นาน 22 สัปดาห์ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคือ คลื่นไส้ ท้องเสีย ปวดข้อ มีนงง กรดยูริกเพิ่มสูงขึ้น และการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ย QTc interval ของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ แต่ยังไม่มียารายงาน QT interval prolongation ในผู้ป่วยวัณโรคที่เสียชีวิต

สำหรับข้อมูลการศึกษาทางคลินิกนั้น จากการศึกษาของ Diacon AH. และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุม (RCT) ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอดดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) จากการเพาะเชื้อเสมหะจำนวน 160 ราย โดยต้องการศึกษาระยะเวลาการเปลี่ยนแปลงของการมีผลเพาะเชื้อวัณโรคกลับเป็นไม่พบเชื้อ โดยเปรียบเทียบกลุ่มแรกได้รับยา bedaquiline ร่วมกับยาวัณโรคตัวอื่น เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาวัณโรคตัวอื่น ขนาดยาที่ใช้คือ รับประทาน 400 มก. วันละ 1 ครั้ง นาน 2 สัปดาห์ ตามด้วย 200 มก. 3 ครั้งต่อสัปดาห์นาน 22 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา bedaquiline มีค่ามัธยฐานของเวลาที่เพาะเชื้อวัณโรคกลับเป็นไม่พบเชื้อ จาก 125 วัน เหลือเพียง 83 วัน เมื่อเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติ (Hazard ratio 2.44, 95% CI 1.57-3.80) อีกทั้งยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา bedaquiline ร่วมกับยาวัณโรคตัวอื่นมีอัตราการเปลี่ยนแปลงของการมีผลเพาะเชื้อวัณโรคกลับเป็นไม่พบเชื้อที่ 24 สัปดาห์สูงถึงร้อยละ 79 และที่ 20 สัปดาห์ร้อยละ 62 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาวัณโรคตัวอื่นมีอัตราการเปลี่ยนแปลงของการมีผลเพาะเชื้อวัณโรคกลับเป็นไม่พบเชื้อที่ 24 สัปดาห์ร้อยละ 58 และที่ 20 สัปดาห์ร้อยละ 44 และมีผลข้างเคียงไม่แตกต่างกันทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับยา bedaquiline และยาหลอก ซึ่งในการศึกษานี้มีการติดตามเรื่องของ QT prolong อย่างใกล้ชิด แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา bedaquiline เสียชีวิต 10 ราย สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก 2 ราย โดยองค์การอาหาร และยาของสหรัฐอเมริกา ได้เข้าไปสำรวจสาเหตุการเสียชีวิตทั้ง 10 ราย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เสียชีวิตหลังจากหยุดยา bedaquiline และไม่พบความสัมพันธ์ของการเสียชีวิตกับยาดังกล่าว อย่างไรก็ตามเนื่องจากยาใหม่ในปัจจุบันมีให้เลือกใช้อย่างจำกัดและวัณโรคมีการดื้อยาเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ องค์การอนามัยโลกและองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาจึงได้อนุมัติในการใช้ยา bedaquiline แต่จะต้องมีการติดตามผลข้างเคียงของยาอย่างเคร่งครัด (pharmacovigilance)

6.6.3 Delamanid (Dlm)

Delamanid เป็นยาในกลุ่ม nitroimidazoles ถูกค้นพบและพัฒนาโดย Otsuka Pharmaceutical ซึ่งยา delamanid มีประสิทธิภาพต่อเชื้อ *M.tuberculosis* รวมถึงเชื้อที่ดื้อยา มีค่า MIC ต่อเชื้อ *M.tuberculosis* เป็น 0.006-0.024 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และยายังมี post-antibiotic effect อย่างไรก็ตาม ต้องติดตามความปลอดภัยในการใช้ยา เนื่องจากมีรายงานการเกิด QT interval

สำหรับการศึกษาทางคลินิก ของ Gler MT. และคณะ ได้ทำการศึกษาในหลายประเทศ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุม (RCT) ในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยวัณโรคปอดที่เป็นเชื้อดื้อยา MDR-TB และมีผลเลือดเอชไอวีเป็นลบ มีผู้ป่วยเข้าร่วมทั้งสิ้น 481 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสามกลุ่มคือ กลุ่มแรกได้รับยา Delamanid รับประทาน 200 มก. วันละ 2 ครั้ง 160 ราย กลุ่มที่สองได้รับยา Delamanid รับประทาน 100 มก. วันละ 2 ครั้ง 161 ราย และกลุ่มสุดท้ายได้รับยาหลอก 160 ราย พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา Delamanid รับประทาน 200 มก. วันละ 2 ครั้ง มีการเปลี่ยนแปลงของผลเสมหะเพาะเชื้อวัณโรคกลับเป็นไม่พบเชื้อที่สองเดือนร้อยละ 41.9 (P=0.04) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลออกร้อยละ 29.6 และกลุ่มที่ได้รับยา Delamanid รับประทาน 100 มก. วันละ 2 ครั้ง เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีการเปลี่ยนแปลงของผลเสมหะเพาะเชื้อวัณโรคกลับเป็นไม่พบเชื้อที่สองเดือนร้อยละ 45.4% (P = 0.008) และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Delamanid รับประทาน 200 มก. วันละ 2 ครั้ง กับ Delamanid รับประทาน 100 มก. วันละ 2 ครั้ง ไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของการเปลี่ยนแปลงของผลเสมหะเพาะเชื้อวัณโรคกลับเป็นไม่พบเชื้อที่สองเดือน เมื่อติดตามผลข้างเคียงของยาพบว่า การเกิด QT interval prolongation พบในกลุ่มที่รับประทาน Delamanid รับประทาน 200 มก. วันละ 2 ครั้ง ร้อยละ 13.1 (P = 0.005) กลุ่มที่รับประทานยา 100 มก. วันละ 2 ครั้ง ร้อยละ 9.9 (P = 0.048) ซึ่งสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลออกร้อยละ 3.8 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

6.6.4 Clofazimine

Clofazimine เป็นยาเก่าที่เดิมถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคเรื้อน (Leprosy) แต่ปัจจุบันมีข้อมูลสนับสนุนทางคลินิกมากขึ้นในเรื่องของประสิทธิภาพในการรักษาวัณโรคดื้อยา ปัจจุบันองค์การอนามัยโลกจึงจัดให้อยู่ในกลุ่มยาหลัก (Core drug) ที่ใช้ในการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) กลไกการออกฤทธิ์ของยา คือมีผลต่อ NADH dehydrogenase ที่ผนังเซลล์ของเชื้อ *M. tuberculosis*

จากข้อมูลการศึกษาของ Shenjie Tang และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เสมหะเพาะเชื้อเป็นวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) โดยเปรียบเทียบการใช้ยา clofazimine เทียบกับยาหลอก เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (RCT) ในประเทศจีน มีจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 105 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา clofazimine ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับยาวัณโรคตัวอื่น นาน 21 เดือน จำนวน 52 ราย และได้รับยาหลอกร่วมกับยาวัณโรคตัวอื่น 53 ราย การรักษาประสบความสำเร็จในกลุ่มที่ได้รับยา clofazimine ร้อยละ 73.6 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกเพียงร้อยละ 53.8 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.035$) โดยในกลุ่มที่ได้รับยา clofazimine มีการผลเสมหะเพาะเชื้อวัณโรคกลับเป็นไม่พบเชื้อเร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($P = 0.042$ by log-rank test) และมีการลดลงของโพรงวัณโรคในปอดที่เร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($P = 0.047$ by log-rank test) แต่อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับยา clofazimine พบผลข้างเคียงในเรื่องของสีผิวที่ผิดปกติ (Skin discoloration) สูงถึงร้อยละ 94.3 และพบภาวะ ichthyosis ร้อยละ 47.2 ซึ่งไม่พบอาการเหล่านี้ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

กรณียาที่ใช้รักษาเป็นยาใหม่ (new drug) หรือ ยาเก่าที่นำมาใช้ประโยชน์ใหม่ (repurposed drug) หรือ สูตรยาใหม่ (new regimen) ให้มีการเฝ้าระวังเชิงรุกด้านความปลอดภัยของการใช้ยา (active pharmaco vigilance) หรือการติดตามเชิงรุกและการบริหารจัดการด้านความปลอดภัยของยา (active drug safety monitoring and management, aDSM) ตามแนวทางของประเทศ

เอกสารอ้างอิง

1. Mitnick CD, McGee B, Peloquin CA. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 381-401.
2. Mitchison MA. Basic mechanism of chemotherapy. *Chest* 1979; 76: 771-81.
3. Douglas JG, McLeod MJ. Pharmacokinetic factors in the modern drug treatment of tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 127-46.
4. Ganettic G, Froman S, Grosset J, et al. Mycobacteria: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. *Bull world Hlth Org* 1963; 29: 565-78.
5. Zhang Y, Yew W. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1320-30.
6. Telenti A, Iseman M. Drug-resistant tuberculosis: what do we do now? *Drugs* 2000; 59(2): 171-9.
7. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization 2008. WHO/HTM/TB/2008.402.

8. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis, MMWR 2003; 52.
9. Leong WF, Judi C, Leraan JA eds. Mims. 124thed. Thailand: Tims (Thailand) Ltd; 2011.
10. Phenobarbital [Internet]: Drug.com [2000-2014; Cited 2014 August 5]. Available from: http://www.drugs.com/dosage/phenobarbital.html#Usual__Adult__Dose__for__Seizures
11. วิลาวัลย์ ทองเรือง. ภาวะพิษต่อตับจากยาด้านวัณโรค: อุบัติการณ์กลไกและการจัดการ antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: incidence, mechanism and management. วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2555; 7: 197-204.
12. Roongruangpitayakul C, Chuchottaworn C. Outcomes of MDR/XDR-TB patients treated with linezolid: experience in Thailand. J Med Assoc Thai 2013; 96: 1273-82.
13. Riddle RW, Bignall JR, Citron KM, Somner AR, Shera M, Stewart ME, Schonell A. Comparison of the toxicity of prothionamide and ethinamide: a report from the research committee of the british tuberculosis association. Elsevier Inc., Tubercle 1968; 49:125-35.
14. World health organization. Companion handbook to the WHO guidelines programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization 2014. WHO/HTM/TB/2014.11.
15. Charles F, Lora L, Morton P, Leonard L. Drug information Handbook 15th ed. United states of America. Lexi-comp; 2007-2008: 96-7,431-2,664,942-4.
16. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 4th ed. 2009 Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833__eng.pdf. Accessed May 1, 2010
17. คู่มือสำหรับเภสัชกร: การดูแลผู้ป่วยวัณโรค. กรุงเทพฯ. สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย), 2556. บริษัทประชาชน จำกัด, 2555: 198-209.
18. CDC. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis [Cited 2014 July 1]. 2007. Available from URL: http://www.cdc.gov/tb/TB__HIV__Drugs/default.htm
19. Yew WW. Clinically significant interactions with drugs used in the treatment of tuberculosis [online]. 2002. Available from URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11888353>.
20. Louw GE, Warren RM, Gey van Pittius NC, Leon R, Jimenez A, Hernandez-Pando R, et al. Rifampicin reduces susceptibility to ofloxacin in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* through efflux. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 269-76.
21. Oliphant CM, Green GM. Quinolones: a comprehensive review. Am Fam Physician 2002; 65: 455-65.
22. Coyne KM, Pozniak AL, Lamorde M, Boffito M. Pharmacology of second-line antituberculosis drugs and potential for interactions with antiretroviral agents. AIDS 2009; 23: 437-46.
23. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance 2013. WHO/HTM/TB/2013.6.
24. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance 2014. WHO/HTM/TB/2014.23.
25. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with [corrected] mycobacterial infections [corrected] a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(6):606-11.
26. Migliori GB, Eker B, Richardson MD, Sotgiu G, Zellweger JP, Skrahina A, et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2009;34(2):387-93.

27. Park IN, Hong SB, Oh YM, Kim MN, Lim CM, Lee SD, et al. Efficacy and tolerability of daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(3):701-4.
28. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar JW, Anger HA, Caminero JA, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1430-42.
29. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T, Via LE, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012 Oct 18;367(16):1508-18
30. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *New England Journal of Medicine.* 2014;371(8):723-32.
31. Cox E, Laessig K. FDA approval of bedaquiline-the benefit-risk balance for drug-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine.* 2014;371(8):689-91.
32. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *New England Journal of Medicine.* 2012;366(23):2151-60.
33. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. 2016.
34. Cholo MC, Steel HC, Fourie PB, Germishuizen WA, Anderson R. Clofazimine: current status and future prospects. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(2):290-8.
35. Tang S, Yao L, Hao X, Liu Y, Zeng L, Liu G, et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clinical Infectious Diseases.* 2015;60(9):1361-7.

บทที่ 7

การรักษาผู้ป่วยวัณโรคในกรณีพิเศษต่างๆ

7.1 วัณโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์

การดูแลวัณโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีความยุ่งยากกว่าวัณโรคทั่วไปปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงหลายประการ คือ

1. วัณโรคส่งผลให้การดำเนินโรคของการติดเชื้อเอชไอวีเร็วขึ้น มีโอกาสป่วยจากโรคติดเชื้อฉวยโอกาสหรือโรคอื่นๆ มากขึ้น ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เสียชีวิตได้
2. วัณโรคในผู้ป่วยเอดส์ ($CD_4 < 200$ cells/ μ L) มักไม่มีลักษณะเฉพาะเจาะจง และอาการทางคลินิกหรือลักษณะความผิดปกติที่พบในภาพรังสี แยกไม่ได้จากโรคติดเชื้อฉวยโอกาสอื่นๆ
3. ผู้ป่วยเอดส์ ($CD_4 \leq 200$ cells/ μ L) พบวัณโรควัณโรคนอกปอด หรือวัณโรคแพร่กระจายมากขึ้น ตอบสนองต่อการรักษาลดลง ส่งผลให้ระยะเวลาในการรักษานานขึ้น แต่ผลการรักษาไม่ดี ไม่ว่าจะอัตราการหายขาด อัตราการกลับเป็นโรคซ้ำ โอกาสเกิดวัณโรคดื้อยา หรือแม้กระทั่งอัตราการเสียชีวิต
4. เสี่ยงต่อความไม่สม่ำเสมอในการกินยา หรือมาพบแพทย์ตามนัด
5. เสี่ยงต่อปฏิกิริยาระหว่างยาวัณโรค เช่น RMP กับยาอื่นๆ ที่ถูกนำมาใช้ร่วมในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี เช่น ยาต้านไวรัสในกลุ่ม Protease inhibitors (PIs) ยาฆ่าเชื้อราในกลุ่ม azole เช่น (Itraconazole, Ketoconazole) ยาในกลุ่ม Macrolides เป็นต้น ทำให้การรักษายุ่งยากมากขึ้น
6. ผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยาพบได้บ่อยขึ้น เช่น ผื่นแพ้ยาแบบรุนแรง (Stevens-Johnson syndrome; SJS หรือ toxic epidermal necrolysis; TEN) หรือตับอักเสบ เป็นต้น
7. มีโอกาสเกิด paradoxical reaction หรือ immune restoration inflammatory syndrome (IRIS) มากขึ้น

ลักษณะทางคลินิกของวัณโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวีเมื่อ $CD_4 \leq 200$ cells/ μ L

ไม่มีความจำเพาะในผู้ป่วยเอดส์ ($CD_4 \leq 200$ cells/ μ L) พบอุบัติการณ์ของวัณโรคนอกปอดหรือแบบแพร่กระจายได้สูงขึ้น ผู้ป่วยส่วนหนึ่งไม่มีอาการทางปอดเลย แต่มาด้วยอาการของอวัยวะนอกปอดต่างๆ เช่น ต่อม น้ำเหลืองโต ตับหรือม้ามโต ท้องเสีย ปวดท้อง คลื่นไส้อาเจียน หรืออาการของเยื่อหุ้มสมองอักเสบ เป็นต้น แต่ส่วนใหญ่มักมีอาการเรื้อรังและมี constitutional symptoms เช่น ไข้ เหงื่อออกเวลากลางคืน อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร น้ำหนักลด

ในขณะเดียวกันอุบัติการณ์ของ Non-Tuberculous mycobacterium (NTM) ก็พบได้มากขึ้นเมื่อ $CD_4 < 50$ cells/ μ L ซึ่งต้องวินิจฉัยแยกโรคในกรณีย้อม AFB เป็นบวก

ลักษณะภาพถ่ายรังสีทรวงอก

การเปลี่ยนแปลงของภาพถ่ายรังสีทรวงอกของวัณโรคปอดในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ขึ้นกับ CD_4 มีข้อสังเกตว่าเมื่อ $CD_4 \leq 200$ cells/ μ L การเปลี่ยนแปลงของภาพถ่ายรังสีทรวงอก สามารถพบได้ทุกรูปแบบ ภาพถ่ายรังสีทรวงอกแบบ interstitial infiltration หรือ miliary infiltration พบได้บ่อยขึ้น อันแสดงถึงการติดเชื้อแบบแพร่กระจายทางเลือดหรือน้ำเหลือง ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมาด้วยไข้ เบื่ออาหาร น้ำหนักลด เหนื่อยง่าย อาจไม่ไอ หรือไอไม่มีเสมหะ และตรวจเสมหะอาจไม่พบเชื้อวัณโรค และอาจพบลักษณะทางคลินิกของ วัณโรคนอกปอดอื่นๆร่วมด้วย

คำแนะนำในการวินิจฉัย

- ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทุกราย (แรกวินิจฉัย และทุกครั้งที่มาตามนัดติดตามอาการ) ต้องสอบถามอาการผิดปกติ 4 ข้อ คือ ไข้ไม่ทราบสาเหตุ ไอเรื้อรัง น้ำหนักตัวลดลงโดยไม่ทราบสาเหตุ และเหงื่อออกกลางคืน ถ้ามีอาการผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่งภายใน 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา ควรได้รับการตรวจค้นหาวัณโรคหรือโรคติดเชื้อฉวยโอกาส
- ในผู้ป่วยเอดส์ ($CD_4 < 200$ cells/ μ L) แม้ว่าภาพรังสีทรวงอกปกติ แต่ถ้ามีอาการผิดปกติทางระบบทางเดินหายใจ (เช่น ไอ เป็นต้น) ต้องตรวจเสมหะเพื่อหาการติดเชื้อวัณโรคร่วมด้วยเสมอ โดยตรวจย้อมเสมหะ และ ตรวจทางอนุภูมิวิทยาในคราวเดียวกันและพิจารณาส่ง LPA เพื่อแยก NTM ในกรณีที่เสมหะย้อมเชื้อเป็นบวกแต่ไม่พบเชื้อจากการตรวจอนุภูมิวิทยา ให้สงสัย NTM
- ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่พบความผิดปกติของภาพถ่ายรังสีทรวงอกทุกรายต้องได้รับการตรวจเสมหะหาเชื้อวัณโรค (++, II)
- ในกรณีที่พบความผิดปกติของภาพถ่ายรังสีทรวงอก แต่ตรวจเสมหะไม่พบเชื้อวัณโรคมีแนวทางดังนี้
 - ส่งเสมหะตรวจทางอณูชีววิทยา โดยวิธี Xpert MTB/RIF
 - มองหาความผิดปกติของอวัยวะนอกปอด ที่จะสามารถเก็บส่งตรวจย้อมและเพาะเชื้อวัณโรคได้ เช่น ต่อม้ำน้ำเหลือง ตับหรือม้ามโตผิดปกติ ให้ใช้เข็มดูด (needle aspiration) หรือตัดชิ้นเนื้อ (tissue biopsy) หรือพิจารณาเจาะไขกระดูก (bone marrow aspiration) ในรายที่มีภาวะ pancytopenia หรือตรวจน้ำหล่อเลี้ยงไขสันหลัง (CSF) ในรายที่มีอาการของเยื่อหุ้มสมองอักเสบ เป็นต้น (+, IV)
 - ถ้าไม่สามารถให้การวินิจฉัยวัณโรคจากอวัยวะนอกปอด อาจพิจารณาส่งกล้องตรวจหลอดลม (ขึ้นกับศักยภาพของสถานพยาบาล) หรือให้การรักษาแบบวัณโรคไปก่อน (เป็น therapeutic diagnosis) ทุกรายตอบสนองต่อการรักษาภายใน 2 สัปดาห์ (+, I V)
 - เพาะเชื้อวัณโรคจากเลือด ในกรณีที่ไม่มีไข้ไม่ทราบสาเหตุ (+, III)
- ส่งเสมหะเพาะเชื้อวัณโรค เพื่อยืนยันการวินิจฉัยวัณโรค และวินิจฉัยแยกโรค NTM และทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยา ก่อนเริ่มรักษาทุกราย (++, II)

คำแนะนำในการรักษา

การรักษาวัณโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวีไม่แตกต่างจากการรักษาวัณโรคโดยทั่วไป แนะนำให้ใช้สูตรยามาตรฐานระยะสั้น (SSC) แต่มีรายละเอียดปลีกย่อยโดยสรุป คือ

- o ในกรณีให้การรักษาแบบวัณโรคไปก่อน (therapeutic diagnosis) ถ้าไม่มีการตอบสนองต่อการรักษาภายใน 2 สัปดาห์ ให้คิดถึงสาเหตุอื่นนอกจากวัณโรค ควรประเมินผู้ป่วยใหม่ (+, IV)
- o ในกรณีมีการตอบสนองต่อการรักษาช้ากว่าที่ควรเป็น เช่น เสมหะยังพบเชื้อวัณโรคเมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้น โดยไม่มีเชื้อวัณโรคดีด ยา ให้ยืดเวลาการรักษาจาก 6 เดือนเป็น 9 เดือน เพื่อลดอุบัติการณ์การเกิดวัณโรคซ้ำ (++, II)
- o ไม่ควรหยุดยา RMP โดยไม่จำเป็น เนื่องจากสูตรยาวัณโรคที่ไม่มี RMP จะทำให้ sputum conversion ช้าลง และระยะเวลาการรักษาอาจยาวนาน (++, II)
- o รับประทานวิตามินบี 6 (pyridoxine) ในขนาด 50-100 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อป้องกันผลต่อระบบประสาท (++, II)
- o แนวทางการรักษาวัณโรคของผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ขาดการรักษา ยังไม่มีการศึกษาโดยเฉพาะ ให้ยึดแนวทางปฏิบัติในบทที่ 2 หัวข้อ 2.3 แต่แพทย์ควรสังเกตอาการอย่างต่อเนื่อง (++, IV)
- o ผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวีทุกรายไม่ว่ามีระดับ CD₄ สูงหรือต่ำควรได้รับยาต้านไวรัส แต่ต้องตรวจระดับ CD₄ เพื่อพิจารณาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสตามข้อบ่งชี้ (++, I) ตามตารางที่ 7.1 (ดูรายละเอียดการให้ยาต้านไวรัสในแนวทางการตรวจวินิจฉัย และการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ระดับชาติ)
- o ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสหรือรักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาสหรือภาวะร่วมอื่นๆก่อนการวินิจฉัยวัณโรค ต้องตรวจสอบปฏิกิริยาระหว่าง RMP กับยาต้านไวรัสหรือยาอื่นๆ ก่อนเริ่มการรักษาวัณโรค ตารางที่ 7.1

ตารางที่ 7.1 แนวทางการให้ยาต้านไวรัส และพิจารณาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสแบบปฐมภูมิ (Primary prophylaxis) ตามระดับ CD₄

ระดับ CD ₄ (cells/ μ l)	ยาต้านไวรัส	ยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส (Primary prophylaxis)
≤ 50	2 NRTIs+1 NNRTI ภายใน 2 สัปดาห์แรกของการรักษาวัณโรค*	Co-trimoxazole และ
≤ 100	2 NRTIs+1 NNRTI ภายใน 2-8 สัปดาห์ของการรักษาวัณโรค***	Fluconazole
≤ 200		Co-trimoxazole
> 200		ไม่ต้องให้ OI prophylaxis

หมายเหตุ :

* ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีวัณโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบไม่ว่าจะมีระดับ CD₄ เท่าใดก็ตาม ให้พิจารณาเริ่มยาต้านไวรัสหลังรักษาวัณโรคไปแล้ว 2 เดือน เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนและโอกาสเสียชีวิต

** ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ CD₄ > 50 สามารถชะลอการให้ยาต้านไวรัสได้ ยกเว้นผู้ที่มีความรุนแรงของโรคเอดส์อื่น เช่น มีค่า Karnofsky score ที่ต่ำ ค่าอัลบูมินที่ต่ำ ค่าฮีโมโกลบินที่ต่ำ และค่าดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) ที่ต่ำ เป็นต้น แนะนำให้เริ่มยาต้านไวรัสภายใน 2 - 4 สัปดาห์หลังรักษาวัณโรค ยกเว้นแต่มีวัณโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ต้องชะลอการให้ยาต้านไวรัสหลังรักษาวัณโรคไปแล้ว 8 สัปดาห์

ตารางที่ 7.2 ปฏิบัติการระหว่าง RMP กับยาด้านไวรัส

ยาด้านไวรัสที่ไม่แนะนำ เมื่อให้ร่วมกับ RMP	NRTIs: tenofovir alafenamide (TAF) NNRTIs: etravirine (ETR) and rilpivirine (RPV) PIs: ทุกตัว INSTIs: elvitegravir (EVG)
ยาด้านไวรัสที่ต้องปรับขนาดยา เมื่อให้ร่วมกับ RMP	NNRTIs: nevirapine (NVP) and efavirenz (EVF) เมื่อ body weight > 60 kg INSTIs: raltegravir (RAL) and dolutegravir (DTG) CCR5RA: maraviroc (MVC)

7.2 วัณโรคในผู้ป่วยโรคตับ

คำแนะนำ

- ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคตับเช่น เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบนิตต่างๆ เคยมีประวัติเป็นโรคตับอักเสบบหรือ ต้มสุรามาก แม้ที่ไม่มีอาการแสดงของโรคตับเรื้อรัง ควรตรวจเลือดเพื่อดูการทำงานของตับก่อนการรักษาเนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงที่จะเกิดความผิดปกติการทำงานของตับเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับการรักษาวัณโรคด้วย SSC
- ผู้ที่มีอาการแสดงของโรคตับเรื้อรัง และระดับ ALT ในเลือด > 3 เท่าของค่าปกติ ควรเลือกสูตรยาที่มีผลต่อการทำงานของตับน้อยลง มีหลักการพิจารณาตามลำดับดังนี้ (ทั้งนี้ขึ้นกับระดับความรุนแรงของโรคตับของผู้ป่วย)
 - สูตรยาที่มียาที่มีผลต่อการทำงานของตับ 2 ชนิด
2HRE/7HR
6-9 RZE (+, III)
 - สูตรยาที่มียาที่มีผลต่อการทำงานของตับ 1 ชนิด
2 SHE/16 HE (+, III)
18-24 HE + Fluoroquinolone (+, III)
- ผู้ป่วยทุกรายต้องนัดติดตามอาการทางคลินิกทุก 1 สัปดาห์ในช่วง 2 - 3 สัปดาห์แรกของการรักษา และทุก 2 สัปดาห์ในช่วง 2 เดือนแรกของการรักษาวัณโรค ในระหว่างนั้นถ้ามีอาการทางคลินิกสงสัยตับอักเสบบต้องได้รับการตรวจเลือดเพื่อติดตามการทำงานของตับทันที (++, II)
- ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับคำแนะนำให้หยุดเหล้า และระมัดระวังการใช้ยาอื่นที่อาจมีผลต่อตับ (ควรได้รับยาต่างๆ ภายใต้คำแนะนำของแพทย์) (++, II)
- ในผู้ป่วยโรคตับทุกรายที่ได้ยา INH พิจารณาให้รับประทานวิตามินบี 6 (pyridoxine) ในขนาด 50–100 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อป้องกันผลต่อระบบประสาท (++, II)
- ผู้ป่วยที่มีตับอักเสบบเกิดขึ้นภายหลังเริ่มการรักษาวัณโรค (ดูรายละเอียดในหัวข้อ 3.3.2)

7.3 วัณโรคในผู้ป่วยโรคไต

คำแนะนำ

- ยา INH และ RMP ไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยไตวาย เนื่องจากขับออกทางน้ำดี (++, II)
- ยา EMB และ metabolites ของ PZA ขับออกทางไต ดังนั้นจึงต้องปรับยาดังกล่าวในผู้ป่วยโรคไตที่มี creatinine clearance < 30 มิลลิเมตรต่อนาที การให้ยาจะไม่ลดขนาดยาลงแต่จะยืดระยะเวลาในการให้ยานานขึ้น เนื่องจากฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อขึ้นอยู่กับขนาดของยา (concentration dependent bactericidal) ขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตวายแสดงในตารางที่ 7.3
- ยา SM ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยโรคไต เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไตและหูมากขึ้น (++, II)
- ในผู้ป่วยไตวายที่ได้ยา INH พิจารณาให้รับประทานวิตามินบี 6 (pyridoxine) ในขนาด 50-100 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อป้องกันผลต่อระบบประสาท (++, II)
- ในผู้ป่วยไตวายที่ต้องล้างไต (hemodialysis) ควรให้ยาหลังทำการล้างไต โดยเฉพาะยา PZA จะถูกกำจัดโดย hemodialysis (++, II)

ตารางที่ 7.3 ขนาดยาวัณโรคแนวที่หนึ่งและยาทางเลือกที่แนะนำในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance < 30 มิลลิเมตรต่อนาทีหรือได้รับการล้างไต (hemodialysis) (++, II)

ยา	การปรับยา	ขนาดยาที่แนะนำ
INH	ไม่ปรับ	เหมือนเดิม
RMP	ไม่ปรับ	เหมือนเดิม
EMB	ปรับ	15-20 มิลลิกรัมต่อวัน, 3 วันต่อสัปดาห์
PZA	ปรับ	20-30 มิลลิกรัมต่อวัน, 3 วันต่อสัปดาห์
SM	ไม่แนะนำให้ใช้	-

7.4 วัณโรคในหญิงตั้งครรภ์

คำแนะนำ

- ผู้ป่วยวัณโรคที่ตั้งครรภ์สามารถให้ยาตามสูตรมาตรฐาน SSC ได้ตามปกติ คำนวณขนาดยาตามน้ำหนักก่อนตั้งครรภ์
- ในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้ยา INH พิจารณาให้รับประทานวิตามินบี 6 (pyridoxine) ในขนาด 50-100 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อป้องกันผลต่อระบบประสาท (++, II)
- หญิงที่ให้นมบุตรสามารถให้นมได้ตามปกติเนื่องจากมีปริมาณยาน้อยในน้ำนมดังนั้นไม่มีผลต่อเด็ก แต่ต้องระวังการแพร่กระจายเชื้อวัณโรคจากมารดาสู่บุตร ในกรณียังไอบ่อยและเสมหะยังพบเชื้อ อาจเสี่ยงโดยการบีบน้ำนมแม่ใส่ขวด แล้วให้เด็กดูดจากขวดแทน (++, IV)

- หลีกเลียงการให้ยา aminoglycosides ในหญิงตั้งครรภ์ และให้นมบุตรด้วย เนื่องจากเกิดพิษต่อหู (ototoxic) ของทารกในครรภ์ (++, III)
- หลีกเลียงยากลุ่ม fluoroquinolone ในหญิงตั้งครรภ์ และให้นมบุตร ถ้ามีความจำเป็นต้องใช้ ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ เพื่อพิจารณาร่วมกับผู้ป่วยและญาติเป็นรายๆไป (++, III)

เอกสารอ้างอิง

1. Abouya L, Coulibaly IM, Coulibaly D, Kassim S, Ackah A, Greenberg AE, et al. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis in HIV-1 and HIV-2-infected patients in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Tuber Lung Dis* 1995;76(5):436-40.
2. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2003;52:1-88.
3. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:602-62.
4. Barnes PF, Lakey DL, Burman WJ. Tuberculosis in patients with HIV infection. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:107-26.
5. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999;340:367-73.
6. Jones BE, Young SM, Antoniskis D. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1292-7.
7. Marries A, Maher D, Graham S, editors. *TB/HIV a clinical manual*, 2nd ed., WHO 2004.
8. World Health Organization. *Treatment of tuberculosis guidelines*. 4th ed., 2010.3. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:935-52.
9. วินัย รัตนสุวรรณ โรคติดเชื้อ Mycobacteria ในผู้ป่วยเอชไอวีและเอดส์ ใน: พรรณทิพย์ ฉายากุล, ชิษณุ พันธุ์เจริญ, ชุษณา สวนกระต่าย, สุรณี เทียนกริม, ยุพิน ศุภทอมงคล, ศศิธร ลิขิตบุญกุล, บรรณานิการ. ตำราโรคติดเชื้อ, พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพฯ: โฮลิสติกพับลิชชิง, 2548, 1177-91.
10. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (Last Updated: July 14, 2016; Last Reviewed: July 14, 2016). Available at <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/27/tb-hiv>

บทที่ 8

วัณโรคนอกปอด

เป็นการติดเชื้อแบบ primary หรือ reactivated TB ก็ได้ มักเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อเป็นจำนวนมาก หรือในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต่ำจากสาเหตุใดๆก็ตาม โดยเชื้อวัณโรคจะแพร่กระจายไปตามกระแสโลหิต ทำให้เกิดพยาธิสภาพของอวัยวะต่างๆนอกปอด เช่น ต่อม้ำน้ำเหลืองนอกทรวงอก เยื่อหุ้มสมอง กระดูกและข้อ ไต ระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น

ความสัมพันธ์ของวัณโรคนอกปอดกับการพบรอยโรคในปอดมีความสัมพันธ์ ดังตารางที่ 8.1 และรอยโรคในปอดสามารถจะนำมาใช้ประโยชน์ในการติดตามผลการรักษาได้

ตารางที่ 8.1 ความสัมพันธ์วัณโรคนอกปอดชนิดต่างๆ กับการพบรอยโรคในปอด

ตำแหน่ง	ภาพรังสีทรวงอกพบรอยโรคของวัณโรค (ร้อยละ)
วัณโรคต่อม้ำน้ำเหลือง	5 - 44
วัณโรคเยื่อหุ้มปอด	30 - 50
วัณโรคเยื่อหุ้มหัวใจ	32
วัณโรคในช่องท้อง	20 - 28

8.1 การวินิจฉัยวัณโรคนอกปอด

การวินิจฉัยวัณโรคของอวัยวะนอกปอดมีความยุ่งยากกว่าวัณโรคปอด เนื่องจากอาการและอาการแสดงไม่มีความจำเพาะ การวินิจฉัยโรคส่วนใหญ่ต้องอาศัยสิ่งส่งตรวจ ไม่ว่าจะเป็นการตรวจ น้ำที่เจาะได้จากอวัยวะต่างๆ ส่งเพาะเชื้อวัณโรค เนื่องจากโอกาสตรวจย้อมพบเชื้อวัณโรคน้อย หรือการตัดชิ้นเนื้อ (biopsy) ส่งตรวจทางพยาธิวิทยา (ดังตารางที่ 8.2) และ**ไม่แนะนำให้ใช้** tuberculin skin test (TST) มาช่วยในการวินิจฉัย เนื่องจากเป็นการตรวจที่บ่งชี้การติดเชื้อวัณโรคเท่านั้น แต่ไม่สามารถแยกได้ว่าเป็นการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงหรือกำลังป่วยเป็นวัณโรค

ตารางที่ 8.2 โอกาสในการย้อมหรือเพาะเชื้อพบเชื้อวัณโรคของน้ำจากอวัยวะนอกปอดที่ส่งสัยวัณโรค

	น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (ร้อยละ)	น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (ร้อยละ)	น้ำหล่อไขสันหลัง (ร้อยละ)
ย้อมพบเชื้อวัณโรค	< 10	< 1	5 - 37
เพาะเชื้อพบเชื้อวัณโรค	12 - 70	25 - 60	40 - 80

เกณฑ์การวินิจฉัยวัณโรคนอกปอด

1. มีลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเข้าได้กับวัณโรคนอกปอด เช่น น้ำจากในช่องเยื่อหุ้มปอดเป็น exudate และมี lymphocyte เด่น ร่วมกับมีค่า ADA สูงตามเกณฑ์ หรือ ย้อมสีสังตรวจพบเชื้อวัณโรค หรือ
2. มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับวัณโรค หรือ
3. มีผลการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจพบเชื้อวัณโรค

คำแนะนำในการวินิจฉัยโรค

ควรเจาะน้ำจากอวัยวะที่สงสัยวัณโรคส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ในกรณีดังต่อไปนี้

- น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion)
- น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion)
- น้ำหล่อไขสันหลัง (CSF)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับน้ำที่เจาะจากอวัยวะที่สงสัยวัณโรค ดังตารางที่ 8.3

ตารางที่ 8.3 ลักษณะจำเพาะของน้ำจากอวัยวะที่สงสัยวัณโรค

	Pleural effusion	Pericardial effusion	CSF
characteristic	usually straw colored	straw colored or serosanguinous	clear early, turbid with chronicity
pH	rarely < 7.3, never > 7.4	not well described	not well described
cell count	1,000 - 5,000	not well described	100 - 500
cell differential	lymphocytes 50 - 90%, eosinophils < 5%, few mesothelial cells	increased lymphocytes, PMN preponderant early, later up to mononuclear cells predominate	PMN preponderant early, later up to 95% mononuclear cells
Protein	usually > 2.5 g/dL	usually high	usually high (100 - 500 mg/dL)
glucose	usually < serum conc.	low	usually 40 - 50 mg/dL (50% of blood glucose)
cytology	no malignant cell	no malignant cell	no malignant cell

การตรวจหา ADA (adenosine deaminase) ค่า ADA นั้นขึ้นกับการแบ่งตัวของ lymphoid cell โดยเฉพาะ T cell การสูงขึ้นของ ADA แสดงถึง cellular immunity ในน้ำจากเยื่อหุ้มปอด เยื่อหุ้มหัวใจ เยื่อหุ้มสมองนั้น มีความน่าเชื่อถือระดับสูง ขึ้นกับค่า cut off point ของแต่ละห้องปฏิบัติการ ตัวอย่างค่าที่น่าเชื่อถือ ในเยื่อหุ้มปอด เยื่อหุ้มหัวใจ คือ 40-45 U/L/min เยื่อหุ้มสมองมากกว่า 20 U/L/min

- **ควรตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา ในกรณีดังต่อไปนี้** (ยกเว้นแต่มีหนองหรือของเหลว ให้ใช้เข็มเจาะดูดหนองส่งตรวจย้อม โดยไม่ต้องตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจ)
 - ต่อม้ำเหลือง
 - ผิวหนัง
 - กระดูกและข้อ
 - อวัยวะในช่องท้อง เช่น เยื่อช่องท้อง
- **แนะนำนำสิ่งส่งตรวจจากอวัยวะที่สงสัยวัณโรคเพาะเชื้อวัณโรค และทดสอบความไวของเชื้อวัณโรค** ต่อยา เพื่อยืนยันการวินิจฉัยทุกราย
- **พิจารณาการตรวจทางอณูชีววิทยา** (nucleic acid amplification test; NAAT) เช่น PCR, real-time PCR, เป็นต้น อาจนำมาช่วยในการวินิจฉัยวัณโรคได้ในกรณีที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยด้วยแนวทางตามมาตรฐาน

8.2 การรักษาวัณโรคนอกปอด

ให้การรักษาเช่นเดียวกับวัณโรคปอด แต่ผู้ป่วยวัณโรคนอกปอดบางรายต้องให้การรักษานานขึ้น แม้ว่าใช้สูตรรักษาวัณโรคระยะสั้นก็ตาม (ดังตารางที่ 8.4) และบางรายต้องได้รับการพิจารณาให้ systemic corticosteroid ร่วมในการรักษาด้วย ดังตารางที่ 8.5

ตารางที่ 8.4 ระยะเวลาการรักษาด้วยสูตรยามาตรฐานระยะสั้น (Standard short-course, SSC) ในผู้ป่วยวัณโรคนอกปอด

ตำแหน่ง	ระยะเวลาการรักษา อย่างน้อย (เดือน)	Rating
วัณโรคต่อม้ำเหลือง	6	++, I
วัณโรคเยื่อหุ้มปอด	6	++, II
วัณโรคเยื่อหุ้มหัวใจ	6	++, II
วัณโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบและ วัณโรคสมอง (Tuberculoma)	≥ 12	+, II
วัณโรคของกระดูกและข้อ	9 - 12	++, II
วัณโรคของระบบทางเดินปัสสาวะ	6	+, II
วัณโรคชนิดแพร่กระจาย	แล้วแต่อวัยวะเด่น	-

ตารางที่ 8.5 การพิจารณาให้ยา corticosteroid ในผู้ป่วยวัณโรคของอวัยวะนอกปอด

ตำแหน่ง	Corticosteroid	Rating (corticosteroid)
วัณโรคต่อมน้ำเหลือง	ไม่แนะนำ	-, IV
วัณโรคเยื่อหุ้มปอด	ไม่แนะนำ	-, I
วัณโรคเยื่อหุ้มหัวใจ	แนะนำบางราย*	++, I
วัณโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ	แนะนำทุกราย*	++, I
วัณโรคของกระดูกและข้อ	ไม่แนะนำ	-, IV
วัณโรคของระบบทางเดินปัสสาวะ	ไม่แนะนำ	-, IV

คำแนะนำในการรักษา

- แนะนำในกรณีตรวจย้อมพบเชื้อวัณโรคหรือตรวจชิ้นเนื้อที่มีลักษณะทางพยาธิสภาพเข้าได้กับวัณโรค สามารถให้การรักษาแบบวัณโรคไปก่อนได้ ระหว่างรอผลเพาะเชื้อ (++, II)
- แนะนำในผู้ป่วยวัณโรคต่อมน้ำเหลือง ระหว่างการรักษา ต่อมน้ำเหลืองอาจโตขึ้น หรือมีต่อมน้ำเหลืองใหม่เกิดขึ้น ให้เจาะดูดหนองออก
 - ถ้าตรวจไม่พบเชื้อ AFB ย้อมเสมหะ ไม่พบเชื้อ สามารถให้การรักษาแบบเดิมต่อ (+, II)
 - แต่ถ้ายังตรวจพบเชื้อ AFB ย้อมเสมหะ พบเชื้อมีโอกาสเป็นวัณโรคดื้อยา หรือ NTM ให้ติดตามผลการเพาะเชื้อวัณโรคและทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยา ก่อนการรักษา และส่งสิ่งส่งตรวจเพาะเชื้อวัณโรคและทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยาใหม่ แล้วรับการรักษาตามผลเพาะเชื้อ (+, II)
 - ไม่แนะนำ incision and drainage (++, III)
- แนะนำในผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มหัวใจบางราย หรือผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบทุกราย ให้พิจารณา systemic corticosteroid ด้วยยา prednisolone หรือ dexamethasone แล้วลดขนาดการรักษา ระยะเวลาการรักษา 6-8 สัปดาห์ ดังตารางที่ 8.5
- แนะนำผู้ป่วยผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบที่เกิด Obstructive hydrocephalus ควรปรึกษา ศัลยแพทย์ระบบประสาท (+, II)
- แนะนำผู้ป่วยวัณโรคกระดูกสันหลัง การทำ surgical debridement หรือ radical operation ร่วมกับการใช้ยาไม่มีประโยชน์เพิ่มเติม เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาอย่างเดียว (++, I)

พิจารณาการผ่าตัดในกรณีดังต่อไปนี้

1. ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาหรือมีข้อมูลว่ายังมีการติดเชื้ออยู่
2. ลดภาวะ cord compression ในผู้ที่มี persistence หรือ recurrence of neurological deficit
3. instability of spine

ผู้ป่วยวัณโรคที่ไต ให้พิจารณาการทำ nephrectomy เมื่อมีภาวะ nonfunctioning or poorly functioning kidney โดยเฉพาะถ้ามีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย หรือมีอาการปวดบั้นเอวเรื้อรัง (continuous flank pain) (+, I)

เอกสารอ้างอิง

- 1 Fanning A. Tuberculosis: 6. Extrapulmonary disease. CMAJ 1999;160:1597-603.
- 2 Richter C et al. Extrapulmonary tuberculosis - a simple diagnosis? Tropical and Geographical Medicine, 1991;43:375-37.
- 3 Sharma S.K, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis (Review article). Indian J Med Res 2004;120:316-53.
- 4 Weir MR, Thornton GF. Extrapulmonary tuberculosis. Experience of a community hospital and review of the literature. Am J Med 1985;79:467-78.

ภาคผนวก

แนวทางการจัดการป้องกันวัณโรค สำหรับบุคลากรโรงพยาบาล

วัตถุประสงค์ของภาคผนวก

วัตถุประสงค์ทั่วไป

เพื่อเป็นแนวทางในการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อวัณโรค ในกลุ่มบุคลากรทางการแพทย์

วัตถุประสงค์เฉพาะ

1. เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดบุคลากรทางการแพทย์เป็นวัณโรคจากการทำงาน
2. เพื่อลดความเสี่ยงของการแพร่เชื้อวัณโรคระหว่างผู้ป่วยกับบุคลากรทางการแพทย์ภายในสถานพยาบาล
3. เพื่อส่งเสริมและปรับปรุงมาตรการควบคุมวัณโรคในสถานพยาบาล

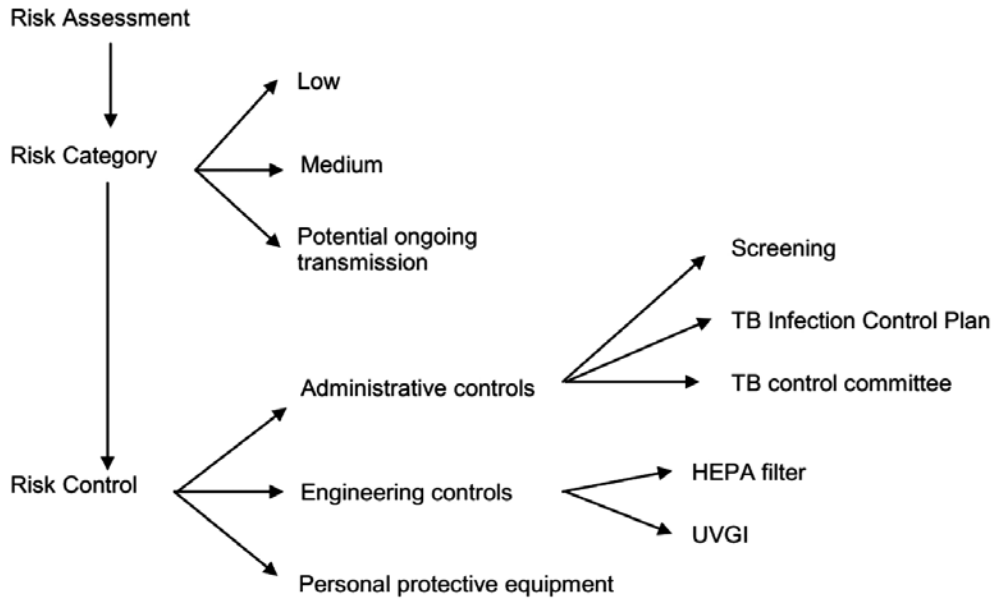
หลักการทางอาชีวอนามัย

1. จัดการที่แหล่งกำเนิด
2. จัดการที่เส้นทางจากแหล่งกำเนิดมาถึงตัวบุคคล
3. จัดการที่ตัวบุคคล

วิธีการจัดการ

1. วิธีการทางวิศวกรรม (Engineering Control)
2. วิธีการบริหารจัดการ (Administrative Control)
3. การใช้เครื่องป้องกันอันตรายส่วนบุคคล (Personal Protective Equipment)

แผนภาพ 1 วิธีการและระดับการป้องกันการติดเชื้อวัณโรคระหว่างบุคลากรทางการแพทย์



หลักการและเหตุผล

1. การจัดการด้านอาชีวอนามัยนั้น การจัดการความเสี่ยงที่ดีที่สุด คือการจัดการที่แหล่งกำเนิดความเสี่ยง หรือทางผ่านจากแหล่งกำเนิดความเสี่ยงมายังตัวบุคลากร ดังนั้นสถานพยาบาลจะต้องมีการป้องกันบุคลากรด้วยวิธีการบริหาร Administrative และ การควบคุมสิ่งแวดล้อม engineering control ซึ่งแนวทางนี้จะไม่ครอบคลุมในด้านการจัดการที่ตัวผู้ป่วย ได้แก่

- 1.1 การคัดกรองและการค้นหาผู้ป่วยแต่แรกเริ่ม ซึ่งต้องมีมาตรการในการคัดกรองและจัดการควบคุมการแพร่กระจายเชื้อ เช่น การให้ผู้ป่วยใส่หน้ากาก surgical mask การวินิจฉัยโรคได้โดยเร็ว การจัดบริการแบบ one stop service ไม่ต้องให้ผู้ป่วยเดินไปมายังหน่วยงานอื่นๆ เช่น ห้องเจาะเลือด ห้องเอ็กซเรย์ ซึ่งเป็นการแพร่กระจายเชื้อและทำให้ผู้สัมผัสที่เสี่ยงสูงเพิ่มขึ้น
- 1.2 การจัดห้องแยกสำหรับผู้ป่วย เช่น การแยกคลินิกวัณโรคการแยกผู้ป่วยวัณโรคตรวจที่ห้องฉุกเฉินควรเป็นห้องระบายอากาศตามธรรมชาติ ไม่ใช่ห้องปรับอากาศ การจัดห้องแยก AIIR หรือ Negative Pressure room ในตึกผู้ป่วย
- 1.3 การรักษาและติดตามผู้ป่วยเพื่อให้การรักษาหายขาด
- 1.4 การลงทะเบียนผู้ป่วย

2. งานส่วนใหญ่ในสัมผัสกับผู้ป่วยและสถานที่ รวมทั้งการระบายอากาศ จะเป็นงานที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการติดเชื้อ แต่งานเกี่ยวกับผู้ป่วยและงานของบุคลากรเป็นงานที่แยกกันไม่ออก จึงต้องมีการประสานและทำงานร่วมกัน

3. การดูแลบุคลากรทางการแพทย์ จะเป็นบทบาทของกลุ่มงานอาชีพเวชกรรม โดยหน่วยงานใดที่ไม่มีกลุ่มงานอาชีพเวชกรรม ควรมีการจัดตั้งคณะกรรมการ 2 P Safety หรือคณะกรรมการความปลอดภัยอาชีพ อนามัย และสิ่งแวดล้อมในการทำงาน (Safety Health and Environment) เพื่อรับผิดชอบในการดูแลบุคลากรทางการแพทย์ให้ชัดเจน

4. แนวทางนี้จะครอบคลุมเฉพาะด้านบุคลากรทางการแพทย์เพื่อป้องกันตนเองจากการติดเชื้อวัณโรค ในขณะที่แนวทางป้องกันและรักษาโรคทางด้านผู้ป่วยของโรงพยาบาลยังจัดทำไม่สมบูรณ์ แนวทางนี้จะครอบคลุมในส่วนการระบุความเสี่ยง การเฝ้าระวัง และการดูแลหลังมีการสัมผัส การป้องกันตนเองโดยใช้เครื่องป้องกันอันตรายส่วนบุคคล ตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แบบประเมินตนเองตามแนวทางการบริหารจัดการการติดต่อของเชื้อวัณโรคในโรงพยาบาล

กิจกรรม	ยังไม่มี	กำลังจะมี	มี
ด้านการบริหารจัดการ			
1. มีผู้รับผิดชอบดูแลสุขภาพของบุคลากร			
2. มีการประเมินความเสี่ยงของบุคลากรต่อการติดเชื้อวัณโรคในหน่วยงานระดับต่างๆ			
3. มีแผนหรือแนวทางป้องกันและควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อวัณโรคให้กับบุคลากรโรงพยาบาล			
4. การจัดอบรมและให้ความรู้แก่บุคลากรเรื่องวัณโรค			
5. การคัดกรองและประเมินความเสี่ยงต่อการสัมผัสวัณโรคของบุคลากร เช่นโครงการเฝ้าระวังวัณโรคในบุคลากร			
6. มีการลงทะเบียนบุคลากรที่เป็นวัณโรคและมีระบบรายงาน			
ด้านสิ่งแวดล้อม			
1. มีการป้องกันบุคลากรโดยการแยกผู้ป่วยไม่ให้มีการแพร่เชื้อผ่านทางสิ่งแวดล้อมเช่นห้องแยก ระบบระบายอากาศ ฯลฯ			
2. มีการตรวจสอบสิ่งแวดล้อมในบริเวณที่มีผู้ป่วย เช่นการตรวจสอบประสิทธิภาพของระบบระบายอากาศ การตรวจนับ colony ของแบคทีเรีย			
ด้านอุปกรณ์ป้องกัน			
1. ใช้ respirator เช่นหน้ากากชนิด N-95			
2. มีการอบรมการใช้อุปกรณ์ป้องกัน			

ต่อไปนี้เป็นกรขยายความแบบประเมินตนเองแนวทางการบริหารจัดการการติดต่อของเชื้อวัณโรคในโรงพยาบาล

มาตรฐาน 1 ทุกโรงพยาบาลมีผู้รับผิดชอบเรื่องการติดเชื้อวัณโรคของบุคลากรโรงพยาบาล

ผู้รับผิดชอบการติดเชื้อวัณโรคของบุคลากรโรงพยาบาล จะเป็นบุคลากรในคณะกรรมการความปลอดภัย อาชีวอนามัย และสิ่งแวดล้อม (SHE) ของโรงพยาบาลก็ได้ หรือเป็นคณะกรรมการแยกออกมา โดยมีส่วนประกอบคือ

1. มีผู้บริหารเป็นประธาน
2. คณะกรรมการประกอบด้วยแพทย์ พยาบาล ที่ปฏิบัติงานในหน่วยงานอายุรกรรม IC และอาชีพเวชกรรม และช่างซ่อมบำรุง
3. จะต้องกำหนดให้มีหน่วยงานและผู้รับผิดชอบอย่างน้อยบุคคลคนหนึ่ง สำหรับดูแลบุคลากรทางการแพทย์ เพื่อปฏิบัติให้เป็นไปตามแผนงานการป้องกันวัณโรคในบุคลากรทางการแพทย์ โดยคณะกรรมการหรือหน่วยงานที่จัดตั้งจะมีหน้าที่ในการพัฒนาและดำเนินโครงการควบคุมการติดเชื้อวัณโรค และควรฝึกบุคคลที่รับผิดชอบในการดำเนินการและประเมิน ติดตาม โปรแกรมควบคุมการติดเชื้อวัณโรคด้วย

มาตรฐานที่ 2 มีการประเมินความเสี่ยงของบุคลากรต่อการติดเชื้อวัณโรคในหน่วยงานระดับต่างๆ

โรงพยาบาลทุกแห่งจัดให้มีการประเมินความเสี่ยงในการแพร่เชื้อ *M. tuberculosis* อย่างต่อเนื่อง

การประเมินความเสี่ยงควรประกอบด้วยสิ่งต่อไปนี้

1. การค้นหาสิ่งคุกคาม
2. การประเมินขนาดของสิ่งคุกคามที่มีผลต่อสุขภาพ
3. การประเมินการสัมผัส
4. การพรรณนาความเสี่ยง

การค้นหาสิ่งคุกคาม

สิ่งคุกคามในการติดเชื้อวัณโรค คือตัวผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรค ดังนั้นสิ่งที่จะค้นหาคือแหล่งกำเนิดเชื้อ หรือตัวผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรค ซึ่งถ้าสามารถจำกัดวงของแหล่งได้ จึงจะควบคุมสิ่งคุกคามได้ ดังนั้น ถ้าสามารถวินิจฉัยวัณโรคในผู้ป่วยได้เร็ว หรือมีห้องแยกผู้ป่วย เพื่อเป็นการจำกัดพื้นที่ของการแพร่กระจายเชื้อ รวมทั้งการที่บุคลากรทางการแพทย์ที่มีความรู้ ความเข้าใจจะช่วยลดการสัมผัสสิ่งคุกคามที่เป็นเชื้อวัณโรคลงได้

การประเมินขนาดของสิ่งคุกคามที่มีผลต่อสุขภาพ

ในขณะนี้ยังไม่มี การประเมินขนาดของสิ่งคุกคามที่มีผลต่อสุขภาพได้ชัดเจน (dose response relationship) และการตรวจหาปริมาณของแบคทีเรียในบรรยากาศก็ทำได้จำกัดเนื่องจากเครื่องตรวจวัดไม่ได้มีในทุกพื้นที่ จึงต้องใช้วิธีทางอ้อม เช่น การตรวจวัดการไหลเวียนของอากาศ การประเมินจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่เข้ามารับการตรวจรักษาในโรงพยาบาล โดยควรทำการประเมินผ่านทางระบบการลงทะเบียนผู้ป่วย การกำหนดกลุ่มบุคลากรที่ผู้ป่วยเป็นโรคเรื้อรังและเสี่ยงต่อการติดเชื้อวัณโรค ดังนั้นควรจัดทำระบบการลงทะเบียนผู้ป่วย และทำการเฝ้าระวังบุคลากรที่สัมผัสผู้ป่วยวัณโรคตั้งแต่เริ่มแรก และดูการกระจายของผู้ป่วยในหน่วยงานต่างๆ การค้นหาผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคด้วยยา และหาบุคลากรที่ติดเชื้อวัณโรคด้วยยา

การประเมินการสัมผัส

นอกจากการประเมินหาสิ่งคุกคามและควรป้องกันตามมาตรฐานขนาดของสิ่งคุกคามที่มีผลต่อสุขภาพแล้ว สิ่งที่สำคัญขั้นต่อไปคือการประเมินการสัมผัส โดยประเมินการใช้ (standard precaution) ในการป้องกันการรับสัมผัส การเฝ้าระวังเพื่อ ประเมินมาตรการการจัดการผู้ป่วยว่าได้ผลหรือไม่ การประเมินการป้องกันตนเองของบุคลากร การใช้หน้ากาก ประสิทธิภาพการค้นหาและแยกผู้ป่วย ซึ่งจะใช้เป็นวิธีการประเมินการสัมผัสแทนได้

การพรรณนาความเสี่ยง

เมื่อได้ข้อมูลทั้งหมดมาก็จะสามารถนำมาประเมินความเสี่ยงได้ เช่น โรงพยาบาล ก มีผู้ป่วยวัณโรค นอนโรงพยาบาล จำนวนมาก เพิ่มทุกปี ไม่มีห้องแยก กว่าจะวินิจฉัยโรคได้ใช้เวลานานผู้ป่วยต้องมาโรงพยาบาลสองสามครั้ง บุคลากรที่ดูแลไม่ได้รับการชี้แนะว่าต้องปฏิบัติตัวอย่างใดในการดูแลผู้ป่วยวัณโรค ดังนั้นความเสี่ยงจึงค่อนข้างมาก เป็นต้น อย่างไรก็ตามมีแนวทางการประเมินความเสี่ยงของ CDC ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 C. Risk classifications for various health-care settings and recommended frequency of screening for Mycobacterium tuberculosis infection among health-care workers (HCWs)*

Setting	Risk classification		
	Low risk	Medium risk	Potential ongoing transmission
Inpatient < 200 beds	< 3 TB patients/year	≥ 3 TB patients/year	Evidence of ongoing <i>M. tuberculosis</i> transmission, regardless of setting
Inpatient ≥ 200 beds	< 6 TB patients/year	≥ 6 TB patients/year	
Outpatient; and non-traditional facility-based	< 3 TB patients/year	≥ 3 TB patients/year	
TB treatment facilities	Settings in which <ul style="list-style-type: none"> • Persons who will be treated have been demonstrated to have latent TB infection (LTBI) and not TB disease • a system is in place to promptly detect and triage persons who have signs or symptoms of TB disease to a setting in which persons with TB disease are treated • no cough-inducing or aerosol-generating procedures are performed 	Settings in which <ul style="list-style-type: none"> • persons with TB disease are encountered • criteria for low risk are not otherwise met 	
Laboratories	Laboratories in which clinical specimens that might contain <i>M. tuberculosis</i> are not manipulated	Laboratories in which clinical specimens that might contain <i>M. tuberculosis</i> might be manipulated	

เนื่องจากในประเทศสหรัฐอเมริกา นั้น วัณโรคไม่ใช่โรคที่พบบ่อย เช่นในประเทศไทย ดังนั้นเมื่อใช้เกณฑ์ตาม CDC อเมริกา บุคลากรทางการแพทย์จึงเป็นกลุ่มเสี่ยงทั้งหมด (อยู่ในกลุ่มที่สัมผัส ongoing transmission) คือ มีผู้ป่วยวัณโรคมากกว่า 6 คนต่อปี มีการสัมผัส ระบบระบายอากาศในโรงพยาบาลไม่ดี หรือมีไม่เพียงพอ (ห้องแยก) การวินิจฉัยโรคไม่เร็วพอ ผู้ป่วยเดินไปได้ทั่วโรงพยาบาลโดยไม่รู้ว่าเป็นวัณโรค อย่างไรก็ตามควรมีสติพื้นฐานเพื่อดูว่าเสี่ยงหรือไม่เสี่ยงดังนี้

ข้อมูลพื้นฐานในการกำหนดระดับความเสี่ยงของการติดเชื้อวัณโรคในสถานพยาบาลโดยกำหนดดังนี้

1. การทบทวนรายละเอียดของเกี่ยวกับโรควัณโรคในบริเวณที่ให้บริการ
2. การทบทวนจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลและในพื้นที่ซึ่งให้บริการในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา
3. ทบทวนรายละเอียดของบุคลากรที่สงสัยว่าเป็นวัณโรคจากการทำงานในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา
4. ทบทวนความสำเร็จของการกักกันวัณโรคครบในผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์ที่ติดเชื้อ
5. ทบทวนรูปแบบความไวต่อยาของวัณโรคที่แยกได้จากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล
6. ทบทวนความสามารถในการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ
7. การวิเคราะห์การตรวจคัดกรองบุคลากรทางการแพทย์
8. การประเมินและการตรวจสอบมาตรการควบคุมการติดเชื้อ รวมทั้งนโยบายการแยกผู้ติดเชื้อที่มีอยู่ถึงการนำมาใช้จริง
9. ทบทวนการประเมินการทำงานและประเมินสิ่งแวดล้อมในการทำงาน
10. ทบทวนการดำเนินมาตรการควบคุมที่เหมาะสม

การค้นหาความเสี่ยง

1. จำนวนผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคที่อยู่ในพื้นที่
2. จำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่มารับการรักษาในโรงพยาบาล
3. จำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่ทราบว่าเป็นล่าช้า ทำให้นอนโรงพยาบาลนาน หรือการนัดติดตามในผู้ป่วยนอกหลายครั้งทำให้มีโอกาสแพร่เชื้อ
4. การเดินไปมาเพื่อตรวจของผู้ป่วยทำให้มีการเผยแพร่เชื้อ
5. การไม่ปิดผ้า ทำให้เกิดการแพร่กระจาย
6. บุคลากรทางการแพทย์เป็นวัณโรคแต่ไม่ทราบทำให้มีการแพร่กระจายเชื้อ
7. เชื้อวัณโรคที่ดื้อยา
8. กระบวนการหรืองานที่ทำให้เกิดความเสี่ยง

การประเมินขนาดของสิ่งคุกคามที่มีผลต่อสุขภาพ

1. ผู้ป่วยเดินไปมาโดยไม่ทราบว่าเป็นวัณโรคนานขนาดไหน
2. ผู้ป่วยเป็นโรคระยะอะไร
3. การระบายอากาศเป็นอย่างไร

การประเมินการสัมผัส

1. ไม่ได้ปฏิบัติตามการป้องกันตามมาตรฐาน (standard precaution)
2. ผู้ป่วยไม่ได้ปิดปากเวลาไอหรือจาม
3. การคัดกรองวัณโรคในบุคลากรให้ผลบวก
4. การคัดกรองวัณโรคในผู้ป่วยให้ผลบวก

ตัวอย่างพื้นที่ซึ่งมีความเสี่ยงสูง บุคลากรที่ทำงานในแผนกเหล่านี้ถือเป็นกลุ่มเสี่ยง

1. ห้องแยกผู้ป่วย (Isolation rooms)
2. ห้องตรวจรักษา (Treatment rooms)
3. บริเวณที่ดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวี (HIV care facilities)
4. บริเวณที่ดูแลผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (Immunocompromised patient care areas)
5. คลินิกที่รักษาผู้ป่วยวัณโรคและตึกที่มีผู้ป่วยวัณโรคนอนรักษา (TB wards & clinics)
6. ICU ที่รับรักษาผู้ป่วยวัณโรค
7. ห้องเก็บเสมหะ (Sputum Induction Room)
8. ห้องส่องกล้องตรวจหลอดลม (Bronchoscopy Suites)
9. ห้องผ่าตัด (Operating Rooms)
10. ห้องอุบัติเหตุและฉุกเฉิน (Accident & Emergency)
11. ห้องผู้ป่วยนอก (Outpatient department)
12. ห้องปฏิบัติการตรวจ (Laboratories)
13. ห้องรังสี (Radiology department)

มาตรฐานที่ 3 โรงพยาบาลจะต้องมีแผนควบคุมและป้องกันวัณโรค การจัดการทั้งการให้การ รักษาผู้ป่วยและการดูแลบุคลากรทางการแพทย์

แผนควบคุมการติดเชื้อวัณโรค:

แผนป้องกันวัณโรคที่ดีควรมี

- การระบุพื้นที่เสี่ยงมาก เสี่ยงปานกลาง เสี่ยงสูง โดยดูจาก จำนวนผู้ป่วยที่รับเข้าในบริเวณนั้น OPD วัณโรคที่อยู่ในพื้นที่ปิด (ห้องแอร์) การรับผู้ป่วยโดยไม่อยู่ในห้องแยกที่ถูกต้อง จำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อ วัณโรคชนิดดื้อยา พื้นที่ซึ่งเคยมีบุคลากรทางการแพทย์ติดเชื้อวัณโรคมาก่อนแล้ว
- จำนวนเหตุการณ์ที่ทำกับผู้ป่วย เช่น การดูดเสมหะ การใส่ท่อช่วยหายใจ การเก็บเสมหะ
- การสำรวจการป้องกันตนเองของบุคลากรโดยการใช้การป้องกันตามมาตรฐาน (standard precaution)
- การให้ความรู้แก่บุคลากรในเรื่องวัณโรค สาเหตุ อาการ และการป้องกันตนเอง โดยควรให้ปีละ 1 ครั้ง
- การสอบสวนโรคและการแก้ไข ในกรณีที่มีบุคลากรติดเชื้อวัณโรค
- การบันทึกหรือลงทะเบียนบุคลากรที่ป่วยเป็นวัณโรค

- การเฝ้าระวังบุคลากรที่ไม่เป็นวัณโรค
- การเฝ้าระวังหลังการสัมผัสเชื้อวัณโรค
- การให้คำแนะนำในบุคลากรที่ติดเชื้อวัณโรค ทั้งแก่ตัวบุคลากร เพื่อนร่วมงาน และครอบครัว
- การกลับมาทำงาน ในบุคลากรที่ติดเชื้อวัณโรค
- จะต้องมีการรายงานให้กับบุคคลผู้รับผิดชอบหรือกรรมการป้องกันวัณโรค ทราบเมื่อมีผู้ป่วยวัณโรครับเข้าไว้ในโรงพยาบาล

จัดทำแผนควบคุมการติดเชื้อวัณโรคที่เป็นลายลักษณ์อักษร แนวทางนี้ควรรวมถึง

1. มาตรการในการควบคุมการแพร่เชื้อวัณโรค

- การค้นหาผู้ป่วย แยกผู้ป่วย การวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรควัณโรคอย่างรวดเร็ว
- การสืบสวนและการแจ้งเตือนกรณีให้ครอบคลุม
- ปฏิบัติตามขั้นตอนการปฏิบัติงานที่ปลอดภัยสำหรับโรคติดเชื้อรวมทั้งการเคลื่อนย้าย / การถ่ายโอนผู้ป่วย
- จัดเวลาสำหรับผู้ป่วยวัณโรคในการทำหัตถการ
- ตรวจสอบการทำความสะอาดและฆ่าเชื้อหรือฆ่าเชื้อโรคของอุปกรณ์ที่อาจปนเปื้อนให้เหมาะสม
- มาตรการควบคุมด้านสิ่งแวดล้อม

2. การตรวจคัดกรองและการเฝ้าระวังบุคลากรทางการแพทย์ที่มีความเสี่ยง

- การฝึกอบรม ให้คำปรึกษาและให้คำปรึกษานักวิชาการทางการแพทย์
- อุปกรณ์ป้องกันส่วนบุคคล
- การประเมินผลเป็นระยะ ๆ ของโครงการ

ดังนั้นในแผนจะต้องระบุ การชี้แจงบริเวณที่เสี่ยง การประเมินการเกิดวัณโรคในบุคลากร การประเมินความต้องการในการฝึกอบรม บริเวณเฉพาะที่จะต้องมีการควบคุมการติดเชื้อ ระยะเวลาและงบประมาณ

มาตรฐานที่ 4 การจัดอบรมให้แก่บุคลากรในเรื่องวัณโรค

การฝึกอบรมและการศึกษา :

บุคลากรทางการแพทย์ทุกคนควรได้รับการฝึกอบรมอย่างต่อเนื่องอย่างน้อยปีละหนึ่งครั้ง

เนื้อหาของการฝึกอบรม:

1. แนวคิดพื้นฐานเกี่ยวกับการแพร่เชื้อวัณโรคและการเกิดโรคของเชื้อ *M. tuberculosis*
2. อาการและอาการแสดงของวัณโรค
3. กลุ่มความเสี่ยงสูง
4. ให้ความสำคัญของแผนควบคุมการติดเชื้อ ความรับผิดชอบของบุคลากรทางการแพทย์ในการดำเนินการและรักษาแนวทางปฏิบัติในการควบคุมการติดเชื้อเพื่อลดความเสี่ยงต่อการแพร่เชื้อของเชื้อ *M. tuberculosis*
5. การตั้งค่าที่มีความเสี่ยงสูงต่อการแพร่เชื้อของเชื้อ *M. tuberculosis* (เช่น ห้องตรวจที่ปิด)

6. ขั้นตอนการปฏิบัติงานที่ปลอดภัยเพื่อลดโอกาสในการส่งผ่าน *M. tuberculosis*
7. การใช้เครื่องป้องกันอันตรายส่วนบุคคล
8. การรายงานเมื่อคิดว่าตนเองหรือมีเพื่อนร่วมงานติดเชื้อวัณโรค

ควรมีการประเมินความรู้ก่อน และหลัง รวมทั้งระหว่างการทำงาน (การประเมินการปฏิบัติ)

มาตรการที่ 5 โรงพยาบาลจะต้องมีการคัดกรองและประเมินความเสี่ยงต่อการสัมผัสวัณโรคของบุคลากร เช่นโครงการเฝ้าระวังวัณโรคในบุคลากร

การเฝ้าระวังบุคลากรทางสาธารณสุข

บุคลากรในกระทรวงสาธารณสุขที่ทำงานในพื้นที่เสี่ยงต่อเชื้อวัณโรค ต้องทำการตรวจสุขภาพก่อนเข้าทำงาน ซึ่งสถานที่เสี่ยงต่อการสัมผัสเชื้อวัณโรคมีดังนี้

1. วอร์ดอายุรกรรม วอร์ดอภิบาลการหายใจ
2. คลินิกโรคปอด
3. คลินิกตรวจสุขภาพ
4. ห้องปฏิบัติการ

โดยขั้นตอนการคัดกรองต้องเสร็จสมบูรณ์ภายในสองสัปดาห์หลังจากทราบลักษณะงานที่ต้องทำ

โรงพยาบาล

1. ประเภทของบุคลากร

บุคลากรใหม่ที่ต้องตรวจสุขภาพก่อนทำงานได้แก่

1. เจ้าหน้าที่ด้านการแพทย์
2. พยาบาลประจำ พยาบาลชุมชน ผู้ช่วยแพทย์
3. เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ จุลชีววิทยา
4. ผู้ดูแลสุขภาพผู้ป่วย

2. บุคคลที่รับผิดชอบ

บุคคลที่รับผิดชอบควรประสานและบรรยายสรุปให้บุคลากรใหม่ หลังจากทราบลักษณะงานที่ต้องปฏิบัติ หลังจากนั้นบุคลากรใหม่ จะเข้ารับการตรวจสุขภาพก่อนเข้าทำงาน

สถานที่ปฏิบัติงานที่ต้องรายงาน	บุคคลที่รับผิดชอบ
คลินิกโรคปอด/อายุรกรรม/ผู้ป่วยนอก	แพทย์
แผนกผู้ป่วยนอก	แพทย์
วอร์ดอายุรกรรม วอร์ดอภิบาลการหายใจ	หัวหน้าตึก
ห้องปฏิบัติการ	นักพยาธิวิทยา

3. การประสานงาน

คลินิกโรคปอด/อายุรกรรม/ผู้ป่วยนอก ควรประสานงานเกี่ยวกับขั้นตอนและให้คำแนะนำที่เหมาะสม

4. แบบฟอร์มที่จะใช้และการบันทึกการรักษา

1. แบบฟอร์มการตรวจก่อนเข้าทำงาน แบบฟอร์มนี้ใช้ตรวจเพื่อตรวจก่อนเข้าทำงาน และมีแบบฟอร์มที่ห้องตรวจ
2. หลังการตรวจ แล้วแบบฟอร์มที่บันทึกจะถูกเก็บไว้ที่คลินิกโรคปอด/อายุรกรรม/ผู้ป่วยนอก
3. รายงานจะถูกส่งไปยังหน่วยงานอาชีวอนามัยสิ่งแวดล้อม ทุกๆเดือน โดยใช้ แบบฟอร์มสำหรับบันทึก
4. หน่วยงานอาชีวอนามัยสิ่งแวดล้อม ประสานงานกิจกรรมที่เกี่ยวข้องทั้งหมด รวมทั้งการตรวจสอบวัณโรค การติดตาม วัณโรคในกลุ่มบุคคลกรทางการแพทย์ ซึ่งจะส่งข้อมูลไปยังโรงพยาบาลนพรัตนราชธานี กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข โดยใช้แบบฟอร์มการส่งข้อมูลบุคลากร ทุก 6 เดือน

5. สถานที่ทำการตรวจ

1. การซักประวัติ ตรวจคัดกรองอาการและการตรวจร่างกายทางการแพทย์จะต้อง ทำในคลินิกโรคปอด คลินิกอายุรกรรม หรือคลินิกผู้ป่วยนอก
2. เอกซเรย์หน้าปอดทำในภาควิชารังสีวิทยา ภาพรังสีทรวงอกจะถูกตรวจสอบโดยเจ้าหน้าที่การแพทย์ที่คลินิกโรคปอด/อายุรกรรม/ผู้ป่วยนอก
3. Tuberculin Skin Test (TST) เนื่องจากมีความจำเพาะในการแสดงการเกิดโรคไม่สูง ปัจจุบันไม่แนะนำให้
4. Interferon Gama Release Assay (IGRA) ราคาแพง ยังไม่แนะนำให้

6. ประเภทของการทดสอบ

การตรวจคัดกรองอาการที่สงสัยวัณโรค

1. ไอเรื้อรังมานานกว่า 2 สัปดาห์
2. ไอมีเสมหะบางครั้งมีเลือดปน
3. น้ำหนักลด
4. ไข้ไม่ทราบสาเหตุ
5. เหงื่อออกตอนกลางคืน
6. ประวัติทางการแพทย์ที่ผ่านมาเกี่ยวกับการติดเชื้อวัณโรค

การวินิจฉัย

1. การตรวจร่างกายทั่วไป
2. Chest X-ray (ถ้าบุคลากรใหม่มีภาพรังสีทรวงอกภายใน 6 เดือน ไม่จำเป็นจะต้องทำเพิ่ม นอกจากนี้ผลรายงานภาพรังสีทรวงอกจะต้องส่งให้เจ้าหน้าที่ทางการแพทย์ที่คลินิกโรคปอด/อายุรกรรม/ผู้ป่วยนอก ตามขั้นตอน (โปรดดูตารางที่ 3)

7. การบริหารจัดการ

หลังจากการตรวจทางการแพทย์ เจ้าหน้าที่ทางการแพทย์จะให้การรับรองบุคลากรใหม่ โดยแบ่งออกเป็นสองกลุ่มคือ ผลตรวจวัณโรคบวกหรือ ผลตรวจวัณโรคเป็นลบ ถ้าบุคลากรใหม่พบผลวัณโรคบวกให้ดำเนินการตาม แนวทางปฏิบัติสำหรับการควบคุมและการบริหารจัดการวัณโรค ถ้าบุคลากรใหม่พบผลวัณโรคลบ จะได้รับอนุญาตให้ทำงานในหน่วยงานตามที่ได้รับมอบหมาย

ก่อนที่จะมีการตรวจสุขภาพตามระยะเวลาที่กำหนด ต้องมีการจำแนกประเภทความเสี่ยงการติดเชื้อวัณโรค โดยคณะกรรมการความปลอดภัยอาชีวอนามัยและสิ่งแวดล้อม ของสถานที่ซึ่งโปรแกรมการเฝ้าระวังวัณโรคปอดที่กำหนดขึ้นจะอยู่บนพื้นฐานของระดับความเสี่ยงที่ได้ประเมินไว้

ตารางที่ 3 ข้อเสนอแนะความถี่ของการคัดกรองวัณโรคสำหรับบุคลากรทางการแพทย์กระทรวงสาธารณสุข

การตรวจคัดกรอง	ความถี่
PTB คัดกรองอาการ	ใช้แบบสอบถาม และการตรวจสุขภาพ
เอกซเรย์ปอด	ทำทุกปี และ เมื่อบุคลากรมีอาการหรือได้รับคำแนะนำจากแพทย์ ในพื้นที่ที่มีบุคลากรป่วยเป็นวัณโรคดื้อยา (MDR-TB, XDR-TB) พิจารณาเอกซเรย์ ทุก 6 เดือน

การตรวจสุขภาพก่อนเกษียณอายุ/ก่อนย้ายออกจากงาน

1. การตรวจสุขภาพก่อนเกษียณอายุ/ก่อนย้ายออกจากงานของบุคลากรจากพื้นที่ที่มีความเสี่ยงสูงต่อวัณโรค กระบวนการจะเป็นคล้ายการตรวจสุขภาพตามระยะเวลา
2. การย้ายจากพื้นที่ที่มีความเสี่ยงสูงต่อวัณโรค (HRTBA) ไปยังพื้นที่ที่มีความเสี่ยงเหมือนกันไม่จำเป็นต้องคัดกรองเพิ่มเติมก่อนการย้ายงาน แต่ถ้ามีความสงสัยในพื้นที่ควรพิจารณาคัดกรองซ้ำก่อนการย้าย
3. การตรวจก่อนเข้าทำงานในสถานใหม่จะต้องดำเนินการภายในสองสัปดาห์ของการรายงานการปฏิบัติหน้าที่
4. หากพนักงานจะถูกโอนไปยังพื้นที่ที่ไม่ได้ประเมินความเสี่ยงวัณโรค ควรมีการตรวจสุขภาพก่อนเกษียณอายุ/ก่อนย้ายออกจากงาน

แบบฟอร์มที่จะใช้และบันทึกการรักษา

1. หลังจากการตรวจ แล้วแบบฟอร์มที่บันทึกจะถูกเก็บไว้ที่คลินิกโรคปอด/อายุรกรรม/ผู้ป่วยนอก
2. รายงานจะถูกส่งไปยังหน่วยงานอาชีวอนามัยสิ่งแวดล้อม ทุกๆเดือน
3. หน่วยงานอาชีวอนามัยสิ่งแวดล้อม ประสานงานกิจกรรมที่เกี่ยวข้องทั้งหมด รวมทั้งการตรวจสอบวัณโรค การติดตาม วัณโรคในกลุ่มบุคคลกรทางการแพทย์ ซึ่งจะส่งข้อมูลไปยังโรงพยาบาลนพรัตนราชธานี กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ทุก 6 เดือน
4. หากเจ้าหน้าที่พบว่าผลตรวจวัณโรคเป็นบวกจะมีแจ้งเตือน

ใบรับรองแพทย์

บุคลากรทางการแพทย์เมื่อยืนยันว่ามีการติดเชื้อวัณโรคปอดที่การตรวจเสมหะเจอเชื้อ ควรได้รับใบรับรองแพทย์เพื่อลาอย่างน้อยสองสัปดาห์หรือจนกว่าการตรวจหาเสมหะไม่เจอเชื้อ

นโยบายการกลับเข้าทำงาน

บุคลากรกับวัณโรค ควรได้รับอนุญาตให้กลับไปทำงานเมื่อแพทย์ให้การยืนยันและมีข้อมูลที่แสดงการตรวจเสมหะที่บอกว่าไม่มีการติดเชื้อแล้ว

เกณฑ์สำหรับการกลับไปทำงาน:

1. บุคลากรได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคเพียงพอ
2. อาการไอดีขึ้น
3. ผลการตรวจเสมหะไม่เจอเชื้อ

หลังจากที่บุคลากรกลับมาปฏิบัติงานและยังคงอยู่ในรักษาด้วยยาต้านวัณโรค

- o การตรวจเพื่อติดตามเป็นประจำทุกเดือนเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อให้แน่ใจว่าการรักษาด้วยยามีประสิทธิภาพและได้รับคำแนะนำโดยแพทย์และ DOT ควรจะนำมาใช้ในการรักษา
- o หากบุคลากรยุติการรักษา พวกเขาจำเป็นต้องได้รับการประเมินจากแพทย์เพื่อประเมินการติดต่อของเชื้อวัณโรค

การสอบสวนวัณโรคในบุคลากร

1. ควรมีทีมสอบสวนเมื่อมีการติดเชื้อวัณโรค โดยในทีมควรมีแพทย์อาชีวเวชศาสตร์หรือแพทย์โรคติดเชื้อ/แพทย์โรคทรวงอก/ แพทย์อายุรกรรมและพยาบาลอาชีวอนามัย/พยาบาล IC
2. ทีมสอบสวนมีหน้าที่สัมภาษณ์บุคลากรเพื่อหลักฐานที่แสดงว่าการติดเชื้อของบุคลากรเกิดจากผู้ป่วยหรือไม่ โดยพิจารณาจากความเสี่ยงและโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อวัณโรคตามหลักอาชีวอนามัย
3. ทีมสอบสวนจะต้องสรุปให้ได้ว่าเกิดการติดเชื้อของบุคลากรเกิดจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลหรือไม่
4. บุคลากรที่ป่วยเป็นวัณโรค หรือ หน่วยงานของบุคลากรจะต้องแจ้งให้กรมการแพทย์ ทราบเพื่อให้มีการบันทึกไว้ในฐานข้อมูลของบุคลากรทางการแพทย์ที่ติดเชื้อวัณโรคจากการทำงาน (TBIs)

การแจ้งเตือนเมื่อมีการติดเชื้อวัณโรคที่เกี่ยวข้องกับการทำงาน

1. บุคลากรทางการแพทย์ที่ติดเชื้อวัณโรคจากการทำงานจะต้องแจ้งภายใน 7 วันหลังมีการติดเชื้อ โดยแจ้งให้กับหน่วยงานที่รับผิดชอบภายในหน่วยงานของตนเอง
2. บุคลากรที่รับผิดชอบหรือรับแจ้งการติดเชื้อวัณโรคในบุคลากรจะต้องแจ้งให้กรมการแพทย์ ณ กลุ่มศูนย์การแพทย์เฉพาะทางด้านอาชีวเวชศาสตร์และเวชศาสตร์สิ่งแวดล้อม โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี ซึ่งรับผิดชอบรวบรวมข้อมูล และวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อรายงานสถานการณ์และการแก้ไขต่อไป

การเก็บรักษาข้อมูล

1. การบันทึกรายละเอียดของผู้ติดเชื้อวัณโรคในบุคลากรควรเก็บข้อมูลไว้ในสถานที่ที่พวกเขาปฏิบัติงาน ตามประกาศของ อุบัติเหตุ การเกิดภัยพิบัติ โรคจากการประกอบอาชีพและสารพิษ
2. การบันทึกควรจะเก็บไว้เป็นเวลาอย่างน้อย 5 ปี นับจากวันที่บันทึก ทำสำเนาหนึ่งชุดส่งไปยัง โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี กรมการแพทย์ เป็นประจำทุกปี

ข้อพิจารณาทั่วไป

1. นโยบายการควบคุมการติดเชื้อสำหรับสถานที่พิเศษควรได้รับการพัฒนาโดยพื้นฐานมาจากการประเมินความเสี่ยงการติดเชื้อวัณโรคโดยทบทวนข้อมูลอย่างสม่ำเสมอ แจ้งให้ทราบหรือป้ายสัญลักษณ์ เพื่อเตือน

- ให้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคสวมหน้ากากตลอดเวลาเพื่อลดการแพร่กระจายไปยังผู้อื่น ต้องมีระบบการคัดกรองผู้ป่วยวัณโรคปอดอย่างชัดเจน เพื่อลดการปนเปื้อนในแผนกผู้ป่วยนอก แผนกฉุกเฉิน และหอผู้ป่วย
2. บุคลากรทางการแพทย์ที่ใช้อุปกรณ์ป้องกันระบบทางเดินหายใจควรจะมีการฝึกอบรมในการใช้เครื่องช่วยหายใจ, การดูแลและการทดสอบการใช้

แผนกผู้ป่วยนอกและแผนกฉุกเฉิน

1. มีป้ายแจ้งให้ผู้ป่วยที่มีอาการไอเรื้อรังไปที่เคาน์เตอร์ เฉพาะหรือพบเจ้าหน้าที่เฉพาะที่ดูแล
2. ใช้หน้ากากอนามัยก่อนที่จะดำเนินการลงทะเบียน เพื่อแยกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (เช่นผู้ป่วยที่มีประวัติไอนานกว่า 2 สัปดาห์ ควรจัดหาหน้ากาก N95 ให้กับบุคลากรที่ทำหน้าที่คัดกรองผู้ป่วย เมื่อสอบถามประวัติทางการแพทย์ บุคลากรทางการแพทย์ควรจดบันทึกข้อมูลอาการ และอาการแสดงของวัณโรค ในระหว่างการประเมินทางการแพทย์ บุคลากรทางการแพทย์ควรให้ความรู้แก่ผู้ป่วยที่สงสัย หรือได้รับการวินิจฉัยโรควัณโรคเกี่ยวกับสุขอนามัยทางเดินหายใจ และไออย่างเหมาะสม
 - 2.1 ผู้ป่วยที่มีอาการไอควรจัดหาหน้ากากอนามัยให้
 - 2.2 ผู้ป่วยที่มีอาการไอควรจะระบุพื้นที่สำหรับรอ หรือห้องแยก
 - 2.3 ผู้ป่วยควรอยู่ในห้องที่รับปรึกษาที่มีหน้ากาก (N95)
 - ห้องให้คำปรึกษามีระบายอากาศที่ดี
 - การตรวจสอบประสิทธิภาพและการบำรุงรักษาระบบระบายอากาศอย่างสม่ำเสมอ
 - การฆ่าเชื้อในห้องหลังจากช่วงคลินิกหยุดพัก
 - ผู้ป่วยต้องสวมหน้ากากอนามัยเมื่อเข้าร่วมคลินิก

คลินิกทันตกรรม

เมื่อซักประวัติทางการแพทย์ของผู้ป่วยทางทันตกรรม บุคลากรทางการแพทย์ ควรมีการบันทึกเอกสารเกี่ยวกับอาการหรืออาการแสดงของโรควัณโรคในระหว่างการประเมินทางการแพทย์ บุคลากรทางการแพทย์ควรให้ความรู้แก่ผู้ป่วยที่สงสัยหรือได้รับการวินิจฉัยโรควัณโรคเกี่ยวกับสุขอนามัยทางเดินหายใจและไออย่างเหมาะสม ถ้าเป็นไปได้ผู้ป่วยที่สงสัยหรือได้รับการวินิจฉัยโรควัณโรคควรสวมหน้ากากอนามัย

การรักษาทางทันตกรรม ที่ไม่เร่งด่วนควรจะเลื่อนออกไป และผู้ป่วยควรส่งตัวไปรักษาในสถานที่ที่เหมาะสมทางการแพทย์/ระบบทางเดินหายใจ/ระบบสำหรับการประเมินโอกาสการติดเชื้อโรคที่เป็นไปได้

การดูแลทางทันตกรรม กรณีเร่งด่วนสำหรับผู้ป่วยที่สงสัยหรือได้รับการวินิจฉัยวัณโรค ควรทำในห้องที่ได้มาตรฐานตามข้อกำหนด ซึ่งถ้าไม่มีห้องดังกล่าวบุคลากรทางการแพทย์ ต้องปฏิบัติตามมาตรฐานการป้องกันอย่างเคร่งครัดควรปฏิบัติตาม

การป้องกันระบบหายใจ (หน้ากากอนามัย N95 แบบใช้แล้วทิ้ง) ควรจะใช้ในขณะที่ทำหัตถการในผู้ป่วย นโยบายการควบคุมการติดเชื้อในงานทันตกรรมแต่ละพื้นที่ควรจะพัฒนานบนพื้นฐานการประเมินความเสี่ยงติดเชื้อวัณโรคในแต่ละชุมชน และข้อมูลการตรวจสุขภาพเป็นระยะ ซึ่งควรมีการทบทวนเป็นประจำทุกปีถ้าเป็นไปได้

สำหรับสถานที่ที่ดูแลสุขภาพทันตกรรมที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรควัณโรค การควบคุมทางวิศวกรรม (เช่น HEPA แบบพกพา) คล้ายกับในห้องสำหรับตรวจของผู้ป่วยที่คลินิกต่างๆ ซึ่งควรปรับเปลี่ยนตามความเสี่ยง การติดเชื้อวัณโรคของแต่ละชุมชนเพื่อประโยชน์สูงสุด

นโยบาย ประกอบด้วย:

1. การตรวจคัดกรองที่เหมาะสมสำหรับการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงและวัณโรคในบุคลากรทันตแพทย์
2. การศึกษาและอบรมเกี่ยวกับความเสี่ยงในติดต่อไปยังบุคลากรทันตแพทย์
3. การตรวจสอบและการจัดการผู้ป่วยที่น่าสงสัยหรือได้รับการยืนยันโรควัณโรค

นอกจากนี้ผู้ป่วยเหล่านี้ควรจะรักษาในสถานที่ดูแลสุขภาพฟันที่ไม่เกินศักยภาพในการจัดส่งต่อ

คลินิกโรคปอด

1. ควรมีระบบทำความสะอาดอากาศ ในบริเวณห้องให้คำปรึกษา บริเวณที่รอคอย
2. กำหนดวัน/เวลาที่ผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรคจะเข้ารับรักษา (ผู้ป่วยใหม่ และการติดตามการรักษา)
3. ในระหว่างการประเมินทางการแพทย์ บุคลากรทางการแพทย์ควรให้ความรู้แก่ผู้ป่วยที่สงสัยหรือได้รับการวินิจฉัยโรควัณโรคเกี่ยวกับสุขอนามัยทางเดินหายใจและไออย่างเหมาะสม
4. ควรให้สุขศึกษาในพื้นที่ห้องให้คำปรึกษา
5. การให้สุขศึกษา เช่น สื่อการสอนภาพและเสียง แผ่นพับโปสเตอร์ ฯลฯ สามารถใช้เพื่อลดการสัมผัสระหว่าง บุคลากรทางการแพทย์ และผู้ป่วยบริเวณห้อง/พื้นที่เก็บเสมหะ
6. การเก็บเสมหะควรจะดำเนินการในพื้นที่หรือห้องที่มีการระบายอากาศ (เช่น boothที่มีการระบายอากาศพิเศษ) หรือในห้องที่ครบตามข้อกำหนดของ All room
7. บุคลากรทางการแพทย์ที่เข้าไปช่วยเก็บเสมหะในผู้ป่วยที่สงสัยหรือวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรค ควรใส่หน้ากากอนามัย N95 แบบใช้แล้วทิ้ง
8. หลังจากการเก็บเสมหะ จะต้องทิ้งช่วงเวลาให้เพียงพอกับการสลายตัวของเชื้อ *M. tuberculosis* ที่ปนเปื้อนอากาศในห้องก่อนที่จะดำเนินการเก็บเสมหะต่อไปผู้ป่วยที่สงสัยหรือได้รับการยืนยันการติดเชื้อวัณโรคควรสวมหน้ากากอนามัย หลังจากขั้นตอนเก็บเสมหะ

หน่วยล้างไต

มีการตรวจคัดกรองประจำปี (การเฝ้าระวังทางการแพทย์) สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ที่มีโอกาสสัมผัสเชื้อ *M. tuberculosis* ควรจะดำเนินการในพื้นที่ปิดมีระบบการระบายอากาศ หรือห้องที่มีการระบายอากาศที่ดี หรือถ้าไม่มีห้องให้ผู้ป่วยอยู่ที่ท้ายห้อง

1. ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง (ESRD) ต้องได้รับการคัดกรองวัณโรคเป็นประจำทุกปี
2. การตรวจคัดกรองประจำปีควรตรวจในบุคลากรที่มีโอกาสสัมผัสกับผู้ป่วย ESRD ที่ได้รับการวินิจฉัยวัณโรค อย่างต่อเนื่อง
3. พนักงานล้างไต ควรใช้หน้ากากอนามัย N95 แบบทิ้ง ถ้าต้องสัมผัสกับผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (ESRD) ที่มีการติดเชื้อวัณโรค

4. การฟอกเลือดควรจะดำเนินการในห้องที่เหมาะสม
5. ผู้ป่วยวัณโรคที่ต้องฟอกไตต่อเนื่องอาจจำเป็นต้องส่งตัวไปยังโรงพยาบาลหรือสถานที่ ที่มีความสามารถในการฟอกเลือดในห้อง All จนกว่าผู้ป่วยจะหมดระยะการติดต่อของเชื้อหรือได้รับการวินิจฉัยอื่น

เภสัชกรรม

1. จัดให้มีหมายเลขรหัสพิเศษ หรือเคาน์เตอร์สำหรับผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรค ในการรับยาวัณโรคหรือยาอื่นๆ
2. เภสัชกรหรือผู้ช่วยเภสัชกรในการปฏิบัติหน้าที่ที่เคาน์เตอร์หรือการให้คำปรึกษาต้องสวมหน้ากากอนามัย N95 เมื่อพบกับผู้ป่วยเหล่านี้
3. จัดบริการโดยเร่งด่วนเพื่อผู้ป่วยวัณโรค เพื่อลดระยะเวลาที่ใช้ในแผนกผู้ป่วย โดยผ่านการวินิจฉัยหรือยาในใบสั่งยา

ภาควิชารังสีวิทยา

1. จัดหาหน้ากากอนามัยให้ผู้ป่วยที่มีอาการไอสวมใส่เมื่อมาที่ภาควิชารังสีวิทยา
2. จัดบริการโดยเร่งด่วนเพื่อผู้ป่วยวัณโรค เพื่อลดระยะเวลาที่ใช้ในแผนก
3. มีจำกัดการเข้าถึงห้องปฏิบัติการทางรังสีในช่วงเวลาดำเนินการกับผู้ป่วย ให้เฉพาะบุคลากรที่จำเป็นเท่านั้น (เช่น การใช้ป้ายสัญลักษณ์ การบังคับใช้นโยบาย)
4. ใช้ห้องที่มีระบบระบายอากาศที่ดีที่สุดสำหรับการถ่ายภาพรังสี ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรค
5. กำหนดเวลาการถ่ายภาพรังสีทรวงอกของการตรวจผู้ป่วยที่สงสัยหรือได้รับการยืนยันวัณโรคติดเชื้อ ในช่วงเวลาไม่เร่งรีบในการทำงาน

หอดูแลผู้ป่วยหนัก (ICU)

หอดูแลผู้ป่วยหนักมีปริมาณผู้ป่วยที่สงสัยหรือได้รับการยืนยันวัณโรคจำนวนมาก ควรจะมีห้อง All อย่างน้อยหนึ่งห้องถ้าเป็นไปได้ให้ผู้ป่วยหอดูแลผู้ป่วยหนักที่สงสัยหรือได้รับการยืนยันวัณโรคอยู่ในห้อง All ถ้าไม่มีห้อง All ควรติดตั้งระบบทำความสะอาดอากาศในหอดูแลผู้ป่วยหนักเพื่อช่วยลดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนของเครื่องช่วยหายใจหรือสารคัดหลั่งจากเชื้อ *M. tuberculosis* สู้บรรยากาศควรมีการใช้ตัวกรองเชื้อแบคทีเรียจากท่อทางเดินหายใจ จากจากผังวงจรช่วงหายใจออกของเครื่องช่วยหายใจในการเลือกตัวกรองเชื้อแบคทีเรีย ให้เลือกตัวกรองอนุภาค 0.3 ไมครอนเมตร ซึ่งมีประสิทธิภาพในการกรองของ >95% ที่อัตราการไหลสูงสุดตามที่ระบุโดยผู้ผลิต

ห้องผ่าตัด

1. เลื่อนการผ่าตัดไม่เร่งด่วนในผู้ป่วยวัณโรคจนกว่าผู้ป่วยจะพ้นระยะการแพร่เชื้อ
2. ควรจะกำหนดตารางการทำงานไว้สำหรับผู้ป่วยที่สงสัยหรือได้รับการวินิจฉัยวัณโรค เพื่อลดจำนวนบุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วยอื่น ๆ ที่ต้องสัมผัส และจะได้เพิ่มระยะเวลาในการสลายตัวการปนเปื้อนในอากาศของเชื้อได้
3. ทิศทางการไหลของอากาศระหว่างของห้องผ่าตัดและด้านนอก จัดห้องผ่าตัดเป็นบวกลดกว่าด้านนอก เพื่อลดการการไหลของอากาศจากห้องผ่าตัดที่ปนเปื้อนสู่ด้านนอก หรือ อาจจัดห้องผ่าตัดให้เป็นบวกลดและการไหลอากาศออกจากห้องผ่าตัดไปที่ anteroom ที่เป็นลบกว่า อาจเลือกแบบใดก็ได้

4. ถ้าห้องผ่าตัดที่มีห้องก่อนผ่าตัด (anteroom) สามารถปรับระดับตามค่าห้องแบบใดแบบหนึ่ง
 - o ห้อง anteroom มีความดันเป็นบวกกว่าเมื่อเทียบกับทั้งทางเดินและในห้องผ่าตัด ทำให้อากาศจากห้องผ่าตัดโดนกันไม่ให้ไหลปนเอื้อนไปยังทางเดิน โดยในห้องผ่าตัดต้องมีตัวกรองอากาศเพื่อปล่อยอากาศที่สะอาดกลับเข้ามา
 - o ห้อง anteroom มีความดันเป็นลบเมื่อเทียบกับทั้งทางเดินและในห้องผ่าตัด เพื่อดึงอากาศเข้าสู่ห้อง anteroom ลดการไหลของอากาศที่สกรปรกจากห้องผ่าตัดไปยังทางเดิน

ในการออกแบบตามปกติในห้องผ่าตัด มักไม่มีการจัดเตรียมห้องก่อนผ่าตัด (anteroom) ดังนั้นประตูห้องผ่าตัดจะควรปิดตลอดเวลา ลดระยะเข้าออก เพื่อลดการไหลของอากาศจากห้องผ่าตัดไปยังทางเดิน
 5. ระบบทำความสะอาดควรมีในห้องหรือในพื้นที่โดยรอบเพื่อ ลดการปนเปื้อนของสภาพแวดล้อมบุคลากรทางการแพทย์ควรสวมใส่อุปกรณ์ป้องกันระบบทางเดินหายใจ โดยใช้หน้ากาก N95 แบบทิ้ง หลีกเลี่ยงการใช้ valved หรือ positive-pressure respirators ในผู้ป่วยวัณโรคเพื่อลดการแพร่กระจายเชื้อ
 6. หลังการผ่าตัด ผู้ป่วยที่สงสัยหรือได้รับการวินิจฉัยวัณโรค ควรจะอยู่ในห้อง All ในสถานที่พักหลังผ่าตัด หากไม่มีห้อง All หรือเทียบเคียง
- สามารถนำเทคโนโลยีการทำความสะอาดอากาศมาใช้ อย่างไรก็ตามคณะกรรมการควบคุมโรคติดเชื้อ ควรมีส่วนร่วมในการเลือกและดูแลอุปกรณ์เหล่านี้

ห้องส่องกล้อง (bronchoscopy unit) ควรปฏิบัติ ดังนี้

1. การเก็บเสมหะควรทำก่อนขั้นตอนการส่องกล้อง
2. เลื่อนการส่องกล้องไม่เร่งด่วนในผู้ป่วยวัณโรคจนกว่าผู้ป่วยจะพ้นระยะการแพร่เชื้อ
3. ในกรณีฉุกเฉิน เช่น (massive haemoptysis) ผู้ทำการส่องกล้องและทีมงานควรสวมใส่หน้ากาก N 95 และอุปกรณ์สำหรับการป้องกันใบหน้า
4. ระบบทำความสะอาดอากาศ ควรติดตั้งในห้อง bronchoscopy
5. ห้องจะต้องการฆ่าเชื้อหลังจากทำงานกับผู้ป่วยวัณโรคทุกคน
6. การทำความสะอาดอุปกรณ์ส่องหลอดลมควรจะทำในห้องแยก
7. การเก็บเสมหะหลังจาก bronchoscopy จะต้องทำทันทีในห้องแยกเก็บเสมหะ

ห้องปฏิบัติการ

บุคลากรที่ทำงานสัมผัสกับเชื้อวัณโรค ควรปฏิบัติดังนี้

1. ได้รับการอบรมวิธีการที่ลดละอองและผ่านการทดสอบความรู้ความสามารถเป็นระยะๆ รวมถึงมีการสังเกตในขณะปฏิบัติงาน
2. เตรียมความพร้อมเมื่อเกิดอุบัติเหตุในห้องปฏิบัติการ
3. ปฏิบัติตามแนวทางของห้องปฏิบัติการที่ดี อย่างต่อเนื่อง และมีความรับผิดชอบในการแก้ไขการทำงาน เพื่อที่ให้อุ่นใจในความปลอดภัยของผู้ร่วมงาน ห้องปฏิบัติการเพาะเชื้อวัณโรคจะต้องมีการบำรุงรักษาอย่างดีทั้งการทำงานของตู้ปลอดเชื้อมีประสิทธิภาพ Bioqicel Safety cabinet (BSC) แผ่นกรอง HEPA และมีระบบอากาศสำรอง

ตัวอย่างสิ่งส่งตรวจที่สงสัยว่ามี *M. tuberculosis* (รวมไปถึง สงสัยเชื้ออื่นๆ) ควรเตรียมใน Class I or II biological safety cabinet (BSC)

การตรวจก่อนเข้าทำงาน หรือควรตรวจ CXR และมีอาการไปในทางการติดเชื้อวัณโรคควรมีการประเมินทางคลินิก และตรวจหาเชื้อ

การเฝ้าระวังทางการแพทย์สำหรับพนักงานห้องปฏิบัติการควรจะทำทุกปี มีการตรวจติดตามบ่อยมากขึ้นในกรณีที่มีเอกสารที่บอกความผิดปกติในบุคลากร หรืออุบัติเหตุในห้องปฏิบัติการที่เสี่ยงต่อการสัมผัสกับ *M. tuberculosis* (เช่น ความผิดปกติของเครื่องปั่น นำไปสู่การกระจายของตัวอย่างในอากาศ)

อุปกรณ์ป้องกันส่วนบุคคลมาตรฐานประกอบด้วย

1. เสื้อคลุมห้องปฏิบัติการ ซึ่งควรจะถอดก่อนที่จะออกห้องปฏิบัติการไปยังพื้นที่ไม่ใช่ห้องปฏิบัติการ
2. ถุงมือที่ใช้แล้วทิ้ง ถุงมือควรทิ้งหลังทำงานเสร็จ หรือทิ้งเมื่อมีการปนเปื้อน หรือสภาพไม่สมบูรณ์
3. อุปกรณ์ป้องกันใบหน้า (เช่น แว่นตา full-face piece respirator, face shield, หรือ splatter guard) นอกจากนี้ยังควรใช้เมื่อมีการจัดการ ตัวอย่างภายในหรือภายนอก ตู้ปลอดเชื้อ
4. อุปกรณ์ป้องกันทางเดินหายใจ (N95) ควรจะสวมใส่เมื่อทำงานที่ทำให้เกิดการฟุ้งกระจายในอากาศ ภายนอกตู้ปลอดเชื้อ
5. บุคลากรห้องปฏิบัติการควรได้รับการอบรมการใช้อุปกรณ์ป้องกันทางเดินหายใจจะต้องมีระบบระบายอากาศที่เหมาะสมซึ่งมีการไหลเวียนจากอากาศสะอาดไปยังพื้นที่ที่ปนเปื้อน

SPUTUM INDUCTION AND INHALATION THERAPY ROOMS

1. การเก็บเสมหะควรจะดำเนินการในพื้นที่หรือห้องที่มีการระบายอากาศเช่นบูธที่มีการระบายอากาศหรือในห้อง All room
2. บุคลากรทางการแพทย์ที่เข้าไปช่วยเก็บเสมหะ หรือ การกระตุ้นการสร้างเสมหะ (INHALATION THERAPY) ในผู้ป่วยที่สงสัยหรือวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรค ควรใส่หน้ากากอนามัย N95 แบบใช้แล้วทิ้ง
3. หลังจากการเก็บเสมหะหรือ การกระตุ้นการสร้างเสมหะ (INHALATION THERAPY) จะต้องทิ้งช่วงเวลาให้เพียงพอกับการสลายตัวของเชื้อ *M. tuberculosis* ที่ปนเปื้อนอากาศในห้องก่อนที่จะดำเนินการเก็บเสมหะต่อไป
4. ผู้ป่วยที่สงสัยหรือได้รับการยืนยันการติดเชื้อวัณโรคควรสวมหน้ากากอนามัย หลังจากขั้นตอนเก็บเสมหะ หรือการกระตุ้นการสร้างเสมหะ (INHALATION THERAPY) ควรอยู่ในห้อง All จนกว่าไอลดลง

มาตรฐานที่ 6 การลงทะเบียนและระบบรายงาน

- จะต้องมีการลงทะเบียนเมื่อมีผู้ป่วยรับเข้าในหอผู้ป่วยใน ทั้งผู้ป่วยที่สงสัยหรือเป็นวัณโรค
- จะต้องลงทะเบียนเมื่อมีบุคลากรทางการแพทย์เป็นวัณโรค

- จะต้องมีระบบรายงานเมื่อรับผู้ป่วยเป็นวัณโรคเข้ารักษา
- จะต้องมีระบบรายงานเมื่อมีบุคลากรทางการแพทย์สัมผัสผู้ป่วยที่เป็นวัณโรค
- จะต้องมีระบบรายงานเมื่อบุคลากรทางการแพทย์สงสัยหรือเป็นวัณโรค
- จะต้องมีรายงานให้หัวหน้าตึก และต่อไปรายงานให้กับบุคลากรที่รับผิดชอบหรือ คณะกรรมการป้องกันวัณโรค
- ต้องรายงานตามระบบรายงานโรคติดต่อ
- จัดระบบรายงานมายังโรงพยาบาลนพรัตนราชธานีกรมการแพทย์โดยรายงานตามแบบฟอร์มในภาคผนวก

มาตรฐานที่ 7 จะต้องมีการตรวจวัดระบบระบายอากาศ และสิ่งแวดล้อมในบริเวณที่รับผู้ป่วยวัณโรค

- จะต้องมีการประเมินระบบระบายอากาศ และ สิ่งแวดล้อมในทุกบริเวณที่มีผู้ป่วยวัณโรคเข้าถึง เพื่อความปลอดภัยของบุคลากรทางการแพทย์
- การจัดตั้งระบบต้องคำนึงถึงหลักการดังนี้ ทิศทางลมต้องเป็นทิศทางเดียว ไม่ใช่ระบบหมุนวน ทิศทางลมจากบริเวณเขื่อนน้อย ไปเขื่อนมาก ออกสู่ระบบการระบายอากาศ เช่น การตั้งตำแหน่งการนั่งตรวจผู้ป่วย ทิศทางอากาศที่ไหลเวียนต้องจาก บุคลากรทางการแพทย์ ไปยังผู้ป่วย ออกสู่ภายนอกหรือระบบการกรองหรือดูดอากาศ
- จะต้องมีการตรวจวัดการไหลเวียนของอากาศในบริเวณที่ผู้ป่วยเข้าถึงเพื่อประเมินและจัดการแก้ไข โดยมีการตรวจวัดเป็นประจำทุกปี หรือเมื่อมีการซ่อมแซม ดัดแปลง เปลี่ยนแปลงพื้นที่ หรือมีบุคลากรติดเชืวัณโรค

การควบคุมสิ่งแวดล้อมหมายถึงมาตรการที่สามารถใช้พื้นที่ที่มีความเสี่ยงสูง เพื่อลดความเข้มข้นของนิวเคลียสหยุดในอากาศ (เช่นการเพิ่มประสิทธิภาพ การระบายอากาศตามธรรมชาติ หรือการควบคุมทิศทางของการไหลเวียนของอากาศ)

Air changes per hour (ACH)

- อัตราการเปลี่ยนแปลงของอากาศเป็นจำนวนการแลกเปลี่ยนอากาศ เป็นหน่วยรอบต่อชั่วโมง เทียบเท่ากับอัตราส่วนของการไหลของอากาศหน่วยปริมาตร ต่อชั่วโมงต่อปริมาตรของห้อง โดยพิจารณาในหน่วยปริมาตรเหมือนกัน

สมการคือ $I = Q \times 60 \times 60 / V$ หน่วยเป็น รอบต่อชั่วโมง โดยที่

I = อัตรารอบของการเปลี่ยนแปลงของอากาศรอบต่อชั่วโมง

Q = การไหลของอากาศบริสุทธิ์ผ่านห้อง (m^3 / s)

V = ปริมาตรของห้อง (m^3)

ตัวอย่างการคำนวณ

ห้อง กว้าง 4 เมตร ยาว 4 เมตร สูง 2.5 เมตร มีลมไหลจาก เคาร์เตอร์พยาบาล ออกสู่หน้าต่าง โดยมี หน้าต่าง 1 บานขนาด กว้าง 1 เมตร ยาว 1 เมตรเมื่อวัดความเร็วลมที่ไหลออกจากทางหน้าต่าง 0.2 เมตรต่อวินาที

การคำนวณหาอัตราการรอบของการเปลี่ยนแปลงของอากาศต่อชั่วโมง

ปริมาตรห้อง 4 เมตรx4 เมตรx2.5 เมตร = 40 ลูกบาศก์เมตร

หน้าต่างมีพื้นที่ 1 เมตรx1 เมตร = 1 ตารางเมตร

แรงลมที่ผ่านหน้าต่าง = 0.2 เมตรต่อวินาที = $0.2 \times 60 = 12$ เมตรต่อนาที

ดังนั้นปริมาตรลมที่ผ่านทางหน้าต่าง ได้แก่ 1 ตารางเมตรx12 เมตรต่อนาที = 12 ลูกบาศก์เมตรต่อนาที

อัตราการรอบของการเปลี่ยนแปลงของอากาศต่อนาที = $12 \div 40$ รอบต่อนาที

อัตราการรอบของการเปลี่ยนแปลงของอากาศต่อชั่วโมง = $12 \div 40 \times 60 = 18$ รอบต่อชั่วโมง

พื้นที่ควรมีอัตราการรอบของการเปลี่ยนแปลงอากาศต่อชั่วโมงนั้นเป็นไปตามมาตรฐานดังตารางที่ 4.5

ตารางที่ 4 อัตราการรอบของการเปลี่ยนแปลงอากาศต่อชั่วโมงตามสถานที่

Correctional area	Minimum total ACH	Air movement relative to adjacent area	Air movement relative to adjacent area
Cell or dormitory housing unit	6	In	In
Airborne infection isolation (All) cells	12	In	In
Anteroom to All cell (present)	10	Out/In	Out/In
Day rooms	6	Out	Out
Intake, holding, or processing area	12	In	In
Kitchen or food presentation area	6-10	In	In
Laundry	10-12	In	In
Jail ancillary (e.g. dining or visitation)	6	Out	Out
Courtrooms	6	Out	Out

ตารางที่ 5 ระยะเวลาที่เหมาะสมในการกำจัดสิ่งปนเปื้อนในอากาศนั้นเป็นไปตามจำนวนรอบของการเปลี่ยนถ่ายอากาศ (air change)

จำนวนรอบของการเปลี่ยนถ่ายอากาศ (air change)	ระยะเวลาที่ใช้ในการกำจัดสิ่งปนเปื้อน (นาที) *	
	99.0% efficiency	99.9% efficiency
2	138	207
4	69	104
6	46	69
12	23	35
15	18	28
20	7	14
50	3	6

การควบคุมทางสิ่งแวดล้อมในสถานพยาบาล

บางพื้นที่ของสถานบริการสุขภาพถือได้ว่ามีความเสี่ยงสูงและลำดับความสำคัญควรได้รับในการดำเนินการควบคุมด้านสิ่งแวดล้อม ตัวอย่างของพื้นที่ที่มีความเสี่ยงสูง

- ห้องแยกผู้ป่วย (Isolation rooms)
- ห้องตรวจรักษา (Treatment rooms)
- สถานดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวี (HIV care facilities)
- สถานดูแลผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (Immunocompromised patient care areas)
- คลินิกและตึกผู้ป่วยวัณโรค (TB wards & clinics)
- ICU ที่รับรักษาผู้ป่วยวัณโรค
- ห้องเก็บเสมหะ (Sputum Induction Room)
- ห้อง Bronchoscope (Bronchoscopy Suites)
- ห้องผ่าตัด (Operating Rooms)
- ห้องอุบัติเหตุและฉุกเฉิน (Accident & Emergency)
- ห้องผู้ป่วยนอก (Outpatient department)
- ห้องแลป (Laboratories)
- ห้องรังสี (Radiology department)

การควบคุมทางสิ่งแวดล้อมเป็นสิ่งสำคัญในการลดการติดเชื้อแบบฟุ้งกระจาย ในอากาศ การลดการติดเชื้อผ่านทางฟุ้งกระจาย โดยการควบคุมทางสิ่งแวดล้อมสามารถทำได้แบบต่างๆ จนถึงวิธีการที่ซับซ้อน

- การควบคุมทางสิ่งแวดล้อมที่ง่ายที่สุดและราคาถูกที่สุดคือการผสมอากาศตามธรรมชาติผ่านทางหน้าต่าง
- การจัดการที่ซับซ้อนและราคาที่สูงขึ้นคือการใช้การระบายอากาศเชิงกล (mechanical ventilation) เช่น การระบายอากาศเฉพาะจุด (local exhaust ventilation) และการใช้ห้องความดันลบ การใช้ HEPA ในการกำจัดเชื้อโรค และร่วมการใช้รังสียูวีในการกำจัดเชื้อโรคในอากาศ (ultraviolet germicidal irradiation : UVGI)

ชนิดของมาตรการควบคุมสิ่งแวดล้อม

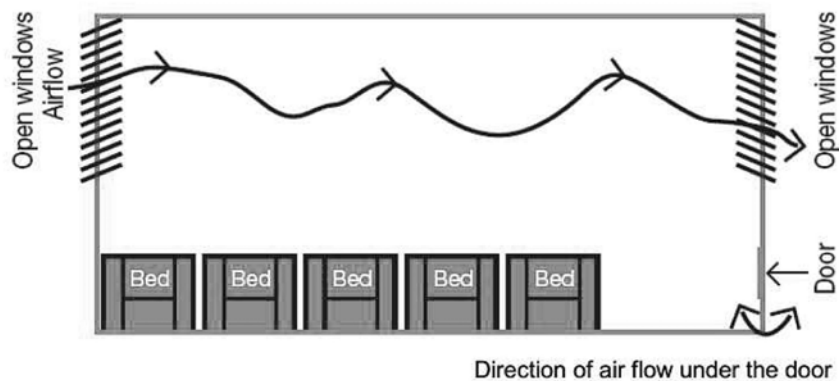
การควบคุมทางสิ่งแวดล้อมสามารถแบ่งได้เป็นสองประเภทดังนี้

1. ปฐมภูมิ-ควบคุมแหล่งที่มาของการติดเชื้อโดยใช้ระบบระบายอากาศเฉพาะจุดและเจือจางและกำจัดอากาศที่ปนเปื้อนโดยใช้การระบายอากาศโดยทั่วไป
2. ทติยภูมิ-ควบคุมการไหลเวียนของอากาศเพื่อป้องกันการปนเปื้อนของอากาศในพื้นที่ติดกับแหล่งกำเนิด (A II Room) และทำความสะอาดอากาศโดยใช้ HEPA ในการกรองหรือฆ่าเชื้อโรคโดยรังสีอัลตราไวโอเล็ต (UVGI)

การควบคุมสิ่งแวดล้อมแบบปฐมภูมิ (แผนภาพ 1)

การใช้การระบายอากาศโดยทั่วไป (general ventilation) จะทำให้เชื้อโรคถูกเจือจางให้ปริมาณน้อยลง ทำให้การปนเปื้อนในอากาศน้อยลง

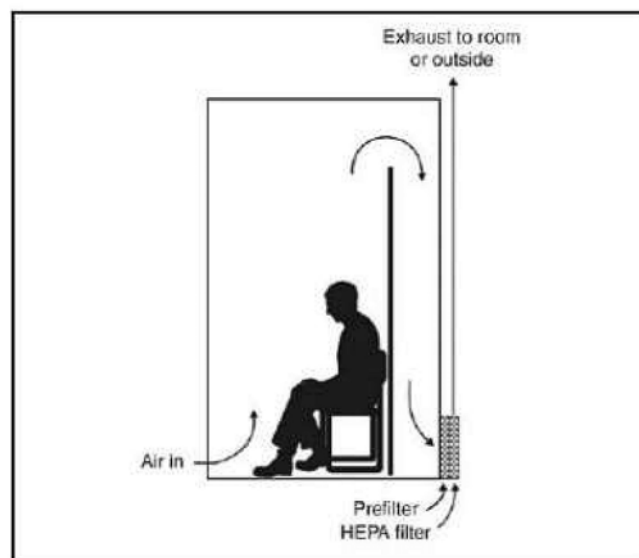
แผนภาพ 1 การระบายอากาศตามธรรมชาติ การไหลเวียนอากาศภายในและภายนอกโดยผ่านหน้าต่างที่เปิดอยู่



- ในโรงพยาบาล คลินิก หอผู้ป่วย และการเพิ่มประสิทธิภาพในการระบายอากาศตามธรรมชาติห้องเป็นวิธีที่ง่ายที่สุดในการระบายอากาศ
- พื้นที่นั่งรอ, พื้นที่เก็บเสมหะ, ห้องตรวจผู้ป่วยและหอผู้ป่วยควรเปิดให้มีการติดต่อกับสิ่งแวดล้อม (เช่น ตั้งอยู่ในบริเวณสถานที่เปิด หรือพื้นที่ใกล้เคียงหน้าต่าง)
- วิธีนี้เหมาะสำหรับเชื้อค้ำณะน่านีไม่ก่อโรคที่รุนแรง (ไม่ใช่โรค SARA หรือ สารพิษ)

การควบคุมของแหล่งที่มาของการติดเชื้อโดยใช้การระบายอากาศเฉพาะที่ (local exhaust ventilation : LEV) (แผนภาพ 2) การระบายอากาศเฉพาะที่จะจับเชื้อ airborne ที่อยู่ใกล้หรืออยู่ในบริเวณแหล่งกำเนิดและนำเชื้อออกโดยที่ผู้ที่อยู่บริเวณนั้นไม่ได้รับสัมผัสเชื้อโรค วิธีการนี้ถือเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดในการกำจัดสิ่งปนเปื้อนในอากาศเพราะมันจับเชื้อโรคก่อนที่จะกระจายออกไป ในการใช้การระบายอากาศเฉพาะที่ hoods จะเป็นที่ยอมรับกว่า hoods ประกอบด้วย 2 ประเภท

แผนภาพ 2 ตู้ที่ออกแบบมาเพื่อทำความสะอาดอากาศที่ออกมาผู้ป่วยด้วยโรควัณโรคและถูกกรองโดยเครื่อง HEPA



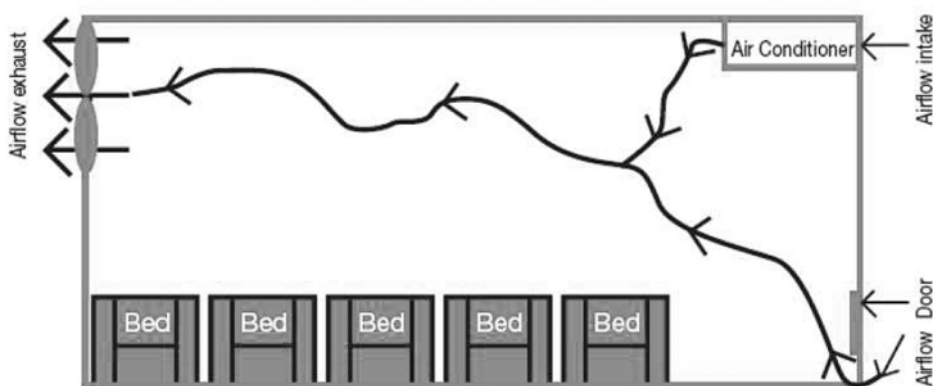
ที่มา : Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis In Health-Care Setting, 2005. MMWR Recommendations and Report. CDC, 30th December 2005/54 (RR17):1-141

- Enclosing devices : เป็นการ hood ที่ปิดบางส่วนหรือทั้งหมดได้แก่
 - o บริเวณที่เก็บเสมหะ และบริเวณละอองลอยในอากาศ
 - o เต็นท์หรือ hood สำหรับปิดและแยกผู้ป่วย
 - o ตู้เซฟทางชีวภาพ (Safety Cabinets)
- Exterior devices : เป็นอุปกรณ์ภายนอกสำหรับการระบายอากาศเฉพาะจุดจะอยู่ใกล้ แต่ไม่ปกคลุมกับผู้ป่วยติดเชื้อในขณะที่ไอหรือจาม ผู้ป่วยควรหันหน้าเข้าหาจุดที่ตั้งอุปกรณ์ เครื่องนี้ควรควบคุมความเร็วลมไว้ที่ 200 ฟุตต่อวินาที เพื่อดูดอากาศเข้าที่ booth หรือเต็นท์ ระบายออกด้านนอก ถ้าอากาศที่ระบายออกมาจะมีการไหลเวียนกลับเข้าไปในห้องควรติดตั้งตัวกรอง HEPA รวมอยู่ที่ท่อปล่อยหรือช่องระบายอากาศของอุปกรณ์

การควบคุมสิ่งแวดล้อมแบบทุติยภูมิ

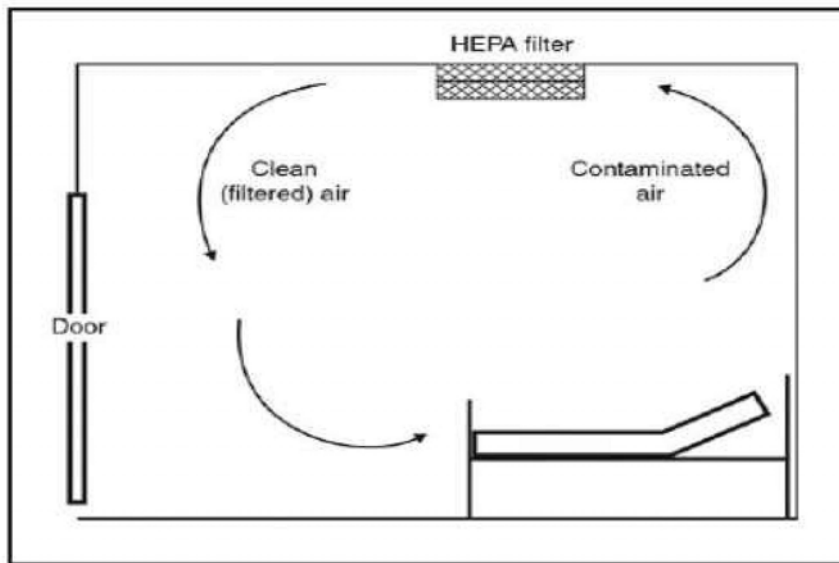
- ก) ควบคุมการไหลของอากาศเพื่อป้องกันการปนเปื้อนของอากาศในบริเวณที่อยู่ติดกับแหล่งกำเนิด (แผนภาพ 3)
- เพื่อลดความเสี่ยงในการให้บริการในโรงพยาบาล สถานการณ์ที่เหมาะสมที่สุดคือการที่อากาศบริสุทธิ์ถูกดึงเข้าไปในห้องอย่างต่อเนื่องและอากาศที่ปนเปื้อนจะถูกระบายออกสู่ภายนอกเพื่อให้อากาศภายในห้องเปลี่ยนไปหลายครั้ง วิธีที่พบมากที่สุดคือการสร้างห้องความดันลบ
 - การไหลของอากาศทิศทางควรมีทิศทางจากบุคลากรทางการแพทย์ ผู้ป่วยและหรือผ่านตัวกรองก่อนออกสู่ภายนอก

แผนภาพ 3 ห้องความดันเชิงลบ แผนผังแสดงการไหลของอากาศจาก นอกห้อง ผ่านเตียงของผู้ป่วยและออกด้านข้างของห้องในทิศทางเดียว (One way direction)



- ข) การทำความสะอาดอากาศโดยใช้ HEPA (แผนภาพ 4)
- ตัวกรอง HEPA สามารถกำจัด droplet ในอากาศที่ไหลเวียนอยู่ภายนอกได้
 - ตัวกรอง HEPA ต้องมีประสิทธิภาพในการกำจัดอนุภาคมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเท่ากับ 0.3 um อย่างน้อย 99.97%
 - สามารถเพิ่มการระบายอากาศอื่นๆ ที่แนะนำและเป็นตัวเสริมระบบการระบายอากาศได้

แผนภาพ 4 ตัวอย่างของระบบหมุนเวียนอากาศภายในห้องที่ใช้ HEPA ติดตั้งบนเพดาน



ที่มา : Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis In Health-Care Settings, 2005. MMWR Recommendations and Report. CDC, 30th December 2005/54 (RR17) ;1-141

- ตัวกรอง HEPA อาจตั้งอิสระ หน่วยหมุนเวียนอากาศแบบพกพา หรืออาจติดกับพื้นหรือเพดานอย่างถาวรเพื่อลดการเกะกะ
- ในการเลือกตัวกรอง HEPA สำหรับห้องที่ไม่มีระบบระบายอากาศส่วนกลาง โดยอากาศที่ปนเปื้อนผ่านตัวกรอง HEPA สามารถส่งกลับไปห้องซ้ำเพื่อการหมุนเวียนอากาศ ควรพิจารณาขนาดห้อง อัตราการเปลี่ยนแปลงของอากาศรอบต่อชั่วโมง (ACH) และเวลาที่ต้องใช้เพื่อขจัดสิ่งปนเปื้อนในอากาศและอัตราแลกเปลี่ยนอากาศขั้นต่ำตามมาตรฐานห้อง (ตารางที่ 4)

ค) ฆ่าเชื้อในอากาศโดยใช้การฉายแสงด้วยรังสีอัลตราไวโอเล็ต (UVGI) รังสี UVGI เป็นรูปแบบหนึ่งของรังสีคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าซึ่งสามารถฆ่าหรือทำให้จุลินทรีย์ไม่สามารถเจริญเติบโตได้ ปริมาณรังสีอัลตราไวโอเล็ต C (UV-C) ที่มีประสิทธิภาพอยู่ที่ 254.7 นาโนเมตร

- สามารถติดตั้งในห้องหรือทางเดินเพื่อฉายรังสีอากาศในส่วนบนของห้อง (การฉายรังสีบนอากาศ)
- ติดตั้งในท่อดูดอากาศ หรือในหน่วยหมุนเวียนอากาศภายในห้อง
- ไม่ควรใช้แทนตัวกรอง HEPA แต่การใช้เป็นส่วนเสริมในการทำความสะอาดอากาศ

การทดสอบและบำรุงรักษามาตรการควบคุม

- การทดสอบและบำรุงรักษาควรดำเนินการตามข้อกำหนดของระบบ/ผลิตภัณฑ์
- ระบบระบายอากาศควรได้รับการประเมินอย่างสม่ำเสมอเพื่อตรวจสอบว่ามีการทำงานอย่างถูกต้องหรือไม่ การประเมินควรได้รับการบันทึกไว้ในบันทึกการบำรุงรักษา
- อุปกรณ์ตรวจสอบควรมีการปรับเทียบเป็นประจำตามข้อกำหนด โดยผู้มีอำนาจในการประเมินตามที่กำหนด

- การเปลี่ยนชิ้นส่วนที่ชำรุดและหมดอายุของระบบควบคุมต้องทำตามที่ผู้ผลิตกำหนดไว้
- การประเมินการระบายอากาศ
 - o การประเมินผลที่ง่ายที่สุดคือการใช้ควัน เช่น หลอดควัน เพื่อตรวจสอบทิศทางการไหลของอากาศที่เหมาะสม
 - o ตรวจสอบความเร็วของอากาศและจับความเร็วเป็นประจำ
- อุปกรณ์ทำความสะอาดอากาศ
 - o HEPA
 - ตัวกรอง HEPA ที่ใช้แล้วเป็นของเสียทางคลินิก
 - ตัวกรองต้องได้รับการตรวจสอบและเปลี่ยนตามคำแนะนำของผู้ผลิต
 - o UVGI
 - บำรุงรักษาหลอดให้ปราศจากฝุ่นและสารอินทรีย์

มาตรฐานที่ 8 การใส่หน้ากากเพื่อป้องกันอันตราย

1. นอกจากมาตรการการใช้ควบคุมบริเวณพื้นที่ซึ่งทำหัตถการแล้ว บุคลากรทางการแพทย์ทุกคนต้องทำการป้องกันตนเองโดยใช้การป้องกันตามมาตรฐาน Standard Precaution
2. ในพื้นที่ที่ต้องสัมผัสผู้ป่วยวัณโรคแต่ไม่มีการสัมผัสใกล้ชิด พิจารณาการใส่หน้ากากชนิด Surgical Mask
3. บุคลากรทางการแพทย์ที่ใกล้ชิดหรือ สัมผัส ผู้ป่วยวัณโรคจะต้องใช้ หน้ากากชนิด N95 ชนิด ใช้แล้วทิ้ง โดยสามารถใช้ได้ต่อเนื่องนานถึง 3 สัปดาห์ แต่ถ้าสามารถเปลี่ยนได้แนะนำให้เปลี่ยนทุกวัน โดยจะต้องล้างมือก่อนใช้ทุกครั้งเนื่องจากมือจะสกปรกทำให้หน้ากากไม่สะอาด หน้ากากชนิดนี้ใช้สำหรับผู้ใหญ่ ไม่ได้ออกแบบมาสำหรับเด็ก และควรตรวจสอบขนาดหน้ากากให้เหมาะสมกับใบหน้า

เอกสารอ้างอิง

1. CDC Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, 2005. จาก <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5417.pdf>
2. Guidelines for the Prevention of Tuberculosis in Health Care Facilities in Resource-limited Setting, 1999. จาก http://www.who.int/tb/publications/who_tb_99_269.pdf
3. Tuberculosis in Infection control in the Era of Expanding HIV Care and Treatment. CDC USA WHO US President's Emergency Plan for AIDS Relief. จาก http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66400/2/WHO_TB_99.269_ADD_eng.pdf
4. CDC. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR 2003;52 (No. RR-10):1-44.
5. Mutchler JE. Principles of ventilation: the industrial environment__its evaluation and control. Washington, DC:US Department of Health and Human Service, Public Health Service, CDC, NIOSH; 1973:573-82.

แนวทางการวินิจฉัยและการดูแลรักษา
ผู้ป่วยวัณโรคในประเทศไทย

ISBN: 978-616-551-796-6



9 786165 517959